



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

TÁCITO HENRIQUE GOMES DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-SPIKE APÓS A QUARTA DOSE DE
REFORÇO DA VACINA CONTRA COVID-19 EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE DE
UM HOSPITAL BRASILEIRO**

RECIFE

2023

TÁCITO HENRIQUE GOMES DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-SPIKE APÓS A QUARTA DOSE DE
REFORÇO DA VACINA CONTRA COVID-19 EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE DE
UM HOSPITAL BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.
Área de Concentração: Medicina Tropical.

Orientadora: Prof. Dr^a Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Coorientadora: Prof. Dr^a. Virginia Maria Barros de Lorena

RECIFE

2023

Catalogação na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

N244a Nascimento, Tácito Henrique Gomes do.

Avaliação de anticorpos anti-spike após a quarta dose de reforço da vacina contra covid-19 em profissionais de saúde de um hospital brasileiro / Tácito Henrique Gomes do Nascimento. – 2023.

83 p.

Orientadora: Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Coorientadora: Virginia Maria Barros de Lorena

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2023.

Inclui referências, apêndices e anexos.

Anti-spike. 2. Covid-19. 3. Doses de reforço. 4. Imunizantes. 5. Profissionais de saúde. I. Melo, Heloísa Ramos Lacerda de (orientadora). II. Lorena, Virginia Maria Barros de (coorientadora). III. Título.

616.988 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2023 - 302)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS (CCM)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

TÁCITO HENRIQUE GOMES DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-SPIKE APÓS A QUARTA DOSE DE
REFORÇO DA VACINA CONTRA COVID-19 EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE DE
UM HOSPITAL BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Área de Concentração: Medicina Tropical.

Aprovado em: 16/08/2023.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. André de Lima Aires (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Kledoaldo Oliveira de Lima (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Viviane Martha Santos de Moraes (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por nunca ter me deixado cair, por sempre ter me guiado, amparado e protegido, pois sem ele nada do que sou e conquistei até hoje seria possível.

A melhor mãe do mundo, por todo amor e apoio, por sempre ter confiado e apoiado em todas as minhas decisões.

Aos meus primos, Laerte Augusto e Maria das Graças por terem me acolhido com todo amor e carinho, saíram que o apoio de vocês foi fundamental para essa conquista.

À minha orientadora Profª. Drª. Heloísa Lacerda, pela orientação, dedicação, paciência e, principalmente, pela amizade.

À minha coorientadora Profª. Drª. Virginia Lorena, que desde o início tem me apoiado, aconselhado e me ensinado com todo amor.

Ao Hospital das Clínicas – UFPE, pelo espaço cedido para o desenvolvimento da pesquisa. Aos profissionais de Saúde dessa unidade hospitalar, que foram extremamente gentis e solidários.

A todos que fazem parte do Laboratório de Imunoparasitologia do Instituto Aggeu Magalhães – IAM/ Fiocruz – PE, em especial a Claudeir Dias e Melayne Rocha, por todos os ensinamentos e conselhos.

Por fim, agradeço a cada um que, mesmo não sendo aqui listado, teve alguma participação nessa conquista, os meus mais sinceros agradecimentos.

“A persistência é o caminho do êxito”. (CHAPLIN, 1997, p.118)

RESUMO

Presente em todos os continentes, a COVID-19 se tornou um dos maiores desafios para a humanidade no século XXI. A imunização contra o SARS-CoV-2 tornou-se necessária para controlar a propagação da COVID-19. Nessa perspectiva, o objetivo do estudo foi determinar quais fatores influenciam na produção dos níveis de anticorpos anti-Spike (IgG) induzidos pela segunda dose de reforço (4^a dose) da vacina contra COVID-19 em profissionais de saúde do Hospital das Clínicas da UFPE mensurados entre 15 a 30 dias após a aplicação do imunizante. A pesquisa do anticorpo anti-Spike (IgG) foi realizado pelo método de ELISA indireto no Laboratório de Imunoparasitologia do Instituto Aggeu Magalhães – IAM/ Fiocruz – PE. Todos os participantes do estudo (n=182) apresentaram uma média de idade de $42,3 \pm 7,8$ anos, com predomínio do sexo feminino (83,0%), raça parda (50,5%) e técnicos e auxiliares de enfermagem (53,8%) quanto à categoria profissional. Quando comparados os níveis de anticorpos anti-Spike (IgG) induzido pela 4^a dose, os imunizantes ChAdOx1 (AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer- BioNTech), apresentaram uma diferença estatística significante ($p= 0.01$). Mediante aos esquemas vacinais, observou-se que 95% dos participantes utilizaram CoronaVac/Sinovac como esquema primário, entretanto, houve uma diferença significante quanto o uso dos imunizantes ChAdOx1 (AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) como 4^a dose ($p= 0.03$). Em conclusão, o uso heterólogo das vacinas contribui na atenuação da gravidade da COVID-19, e reforça a necessidade das doses de reforço, principalmente para os grupos de risco, como os profissionais de saúde.

Palavras-chaves: anti-Spike; COVID-19; doses de reforço; imunizantes; profissionais de saúde.

ABSTRACT

Present on all continents, COVID-19 has become one of the greatest challenges for humanity in the 21st century. Immunization against SARS-CoV-2 has become necessary to control the spread of COVID-19. In this perspective, the aim of the study was to determine which factors influence the production of anti-Spike antibody (IgG) levels induced by the second booster dose (4th dose) of the COVID-19 vaccine in healthcare professionals at the Hospital das Clínicas da UFPE, measured between 15 and 30 days after the application of the immunizer. The anti-Spike antibody (IgG) test was carried out using the indirect ELISA method at the Immunoparasitology Laboratory of the Aggeu Magalhães Institute - IAM/ Fiocruz - PE. All the study participants ($n=182$) had a mean age of 42.3 ± 7.8 years, with a predominance of females (83.0%), brown people (50.5%) and nursing technicians and assistants (53.8%) in terms of professional category. When comparing the levels of anti-Spike antibodies (IgG) induced by the 4th dose, the ChAdOx1 (AstraZeneca) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) immunizers showed a statistically significant difference ($p= 0.01$). With regard to the vaccine regimens, 95% of the participants used CoronaVac/Sinovac as their primary regimen; however, there was a significant difference in the use of the immunizers ChAdOx1 (AstraZeneca) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) as the 4th dose ($p= 0.03$). In conclusion, the heterologous use of vaccines contributes to mitigating the severity of COVID-19, and reinforces the need for booster doses, especially for at-risk groups such as healthcare workers.

Keywords: anti-Spike; COVID-19; booster doses; immunizers; healthcare workers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Taxonomia do SARS-CoV-2	17
Figura 2- Estrutura da partícula viral de SARS-CoV-2	18
Figura 3- Mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2 na célula.....	21
Figura 4- Processo de transmissão, infecção e sintomatologia por SARS-CoV-2	22
Figura 5- Respostas imunes e adaptativas contra a infecção pela COVID-19.....	25
Figura 6- Resposta imunológica mediada por anticorpos IgG anti-S/RBD dirigidas ao vírus	26
Figura 7- Perfil imunológico de infecção pelo vírus SARS-Cov2 com variações dos níveis de carga viral e de anticorpos	27
Figura 8- Etapas de execução na realização do teste de ELISA indireto	39
Quadro 1- Definição e categorização da variável dependente	40
Quadro 2- Definição e categorização das variáveis independentes	41
Figura 9- Resposta de anticorpos IgG anti-Spike por tipo de vacina utilizado na quarta dose entre 182 profissionais de saúde.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Quantificação e diferenciação quanto aos níveis de anticorpos anti-Spike (IgG) induzidos após o uso 4 ^a dose dos imunizantes contra COVID-19 nos profissionais de saúde do Hospital das Clínicas da UFPE frente aos fatores sociodemográficos e clínicos.....	43
Tabela 2- Níveis de anticorpos anti-Spike (IgG) (mediana, mínima e máxima) presentes nos 170 profissionais de saúde com os três esquemas vacinais mais utilizados	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
Ad26.COV2.S	Janssen
BNT162b2	Pfizer-BioNTech
ChAdOx1	AstraZeneca
CoV	Coronavírus
COVID-19	Doença por Coronavírus 2019
CFM	Conselho Federal de Medicina
COFEN	Conselho Federal de Enfermagem
CSG	Coronaviridae Study Group
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
HCoV	Coronavírus humanos
IFN	Interferons
IFN- γ	Interferon- gama
IL	Interleucinas
IgM	Imunoglobulinas da classe M
IgG	Imunoglobulinas da classe G
MERS-COV	Síndrome respiratória do Médio Oriente
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NK	Células Assassinas Naturais (do inglês Natural Killer)
OMS	Organização Mundial da Saúde
RBD	Domínio de ligação ao receptor
RNA	Ácido ribonucleico
SARS-COV	Síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus-2
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SE	Semana Epidemiológica
SUS	Sistema Único de Saúde
Th	T auxiliares (do inglês T helper)
TMPRSS2	Serino protease transmembrana tipo II

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	CARACTERÍSTICAS DOS CORONAVIRUS	15
2.2	SARS-CoV-2	16
2.2.1	Aspectos moleculares do vírus SARS-CoV-2	16
2.3	FISIOPATOLOGIA DA COVID-19	19
2.3.1	Transmissão e infecção.....	19
2.3.2	Características clínicas.....	21
2.3.3	Aspectos imunológicos	22
2.3.4	Diagnóstico	27
2.3.5	Tratamento.....	28
2.3.6	Aspectos das vacinas contra COVID-19 no Brasil	29
2.4	EPIDEMIOLOGIA	32
2.4.1	COVID-19 no mundo.....	32
2.4.2	COVID-19 no Brasil.....	33
2.4.3	COVID-19 em Pernambuco	34
3	PERGUNTA DA PESQUISA.....	35
4	OBJETIVOS.....	36
4.1	OBJETIVO GERAL	36
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS	37
5.1	DESENHO, POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO	37
5.1.1	Critérios de Inclusão	37
5.2	COLETA DE DADOS E AMOSTRAS	37
5.3	TESTE ELISA PARA A DETECÇÃO DO ANTI-SPIKE (IgG)	38
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
5.5	ASPECTOS ÉTICOS.....	40
5.6	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	40
5.6.1	Variável dependente.....	40
5.6.2	Variáveis independentes	41
6	RESULTADOS.....	43
7	DISCUSSÃO	47

8	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
	REFERÊNCIAS.....	52
	APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ...	60
	APÊNDICE B- QUESTIONÁRIO	61
	ANEXO A- APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	65
	ANEXO B- ARTIGO IRÁ SER PUBLICADO À REVISTA TROPICAL MEDICINE & INTERNATIONAL HEALTH.....	70

1 INTRODUÇÃO

O âmbito hospitalar é um ambiente de alto risco para infecções, principalmente durante a pandemia da COVID-19, com a disseminação de um vírus virulento e de fácil propagação. Os profissionais de saúde estão dentre os grupos de alto risco, pois há estimativas que no auge da pandemia, 4,5 mil profissionais de saúde morreram somente no Brasil, e até maio de 2021 ao menos 115 mil profissionais de saúde morreram em todo o mundo, portanto, é considerável uma alta exposição destes profissionais no ambiente de trabalho, pois lidam com pacientes com COVID-19 e outros profissionais de saúde possivelmente infectados (MACHADO et al., 2023; FIOCRUZ, 2022).

Os profissionais de saúde estão na linha de frente desde o surgimento da pandemia, pois são profissionais que realizam avaliações clínicas e intervenções necessárias à recuperação da saúde dos pacientes infectados. À vista disso, a rotina de trabalho dos profissionais de saúde a pacientes infectados acentua grandes riscos de contaminação da equipe pela COVID-19, o que demonstra grande repercussão na assistência prestada ao paciente e ao sistema de saúde (FREITAS, 2022).

Devido à heterogeneidade de infecção, tanto associada aos fatores de risco, quanto às diferentes condições de trabalho entre os profissionais de saúde, há diferentes formas de exposição, tornando mais agravantes quanto à infecção e óbito. Sendo assim, além do uso de medidas de proteção individuais, a vacinação é uma das melhores medidas de combate e prevenção a COVID-19 (TEIXEIRA et al, 2020).

As vacinas atuais contra a COVID-19 reduzem efetivamente a morbimortalidade, o que as tornam importantes para o controle da pandemia. À vista disso, os níveis de anticorpos neutralizantes conferem imunidade à infecção, induzindo anticorpos neutralizantes, que ao longo do tempo declinam, o que se faz necessário o uso de doses de reforços. (BATES et al., 2022).

Após as doses primárias, começou-se a utilizar a vacinação heterológa como doses de reforço, sendo Israel o primeiro país a adotar o uso heterogêneo de imunizantes em julho de 2021, e desde então, foi adotados em outros países para lidar com as possíveis falhas vacinais decorrentes do declínio de anticorpos e do surgimento de variantes (BAR-ON et al., 2021). De acordo com Rashedi et al (2022),

a utilização da vacinação heterológa para o uso de doses reforços, induziria uma maior produção de anticorpos, que consequentemente aumentaria a proteção do indivíduo.

Em um estudo realizado com o uso do imunizante BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) como segunda dose de reforço (4^a dose) na população israelense, mostrou eficácia de 52% contra infecção pelo SARS-CoV-2, 61% contra sintomatologia, 72% contra necessidade de hospitalização, 64% contra casos grave e 76% contra óbitos relacionados a COVID-19. Portanto, diante do surgimento de novas variantes e cepas oriudas do SARS-CoV-2, há necessidade de uma quarta dose da vacina, mesmo aqueles que já receberam a terceira dose (MAGEN et al., 2022).

Segundo Romero-Ibarguengoitia et al. (2022), o uso de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) utilizado como segunda dose de reforço (4^a dose) em profissionais de saúde no México, relatou um aumento de 30,81 vezes nos títulos de anticorpos comparado com a primeira dose. Portanto, em comparação com o uso da terceira dose, houve um aumento de 1,4 vezes após o uso da quarta dose.

Há três classes de anticorpos ou imunoglobulinas identificados nos testes sorológicos para SARS-CoV-2: imunoglobulina M (IgM), imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina A (IgA). Dentre as três classes de anticorpos, o IgG é frequentemente o mais abundante no soro e no plasma, e tem especificidades superiores quando comparado com ensaios que detectam IgM, portanto, o IgG desempenha um papel proeminente após a infecção aguda e estabelece uma memória imunológica ao longo prazo, que pode persistir por vários meses (CARVALHO et al., 2023).

Os profissionais de saúde fazem parte dentre os grupos de risco, o que corrobora para a necessidade do uso dos reforços dos imunizantes, tornando o âmbito hospitalar mais seguro, assegurando uma maior proteção aos enfermos e aos colegas de profissão. Desse modo, este estudo tem por finalidade avaliar os níveis de anticorpos anti-Spike (IgG) induzidos pela segunda dose de reforço (4^a dose) decorridos entre 15 a 30 dias após vacinação, e caracterizar os aspectos sociodemográficos e clínicos dos profissionais de saúde do Hospital das Clínicas em Recife-PE.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS DOS CORONAVIRUS

Uma nova espécie de coronavírus foi identificada no final de 2019 na cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, na China, onde foi identificado um conjunto de casos de pneumonia. Essa nova espécie foi designada inicialmente de 2019-nCoV, portanto, em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou de COVID-19, nome da enfermidade causada por esta nova espécie de coronavírus, como também enunciado estado de pandemia mundial, que até aquele momento já tinha contabilizado 42.708 casos e mais de 1000 mortes somente na China, entretanto, em 24 países ao redor do mundo a estimativa era de 393 casos e 1 morte (FILHO, 2022).

Os coronavírus (CoVs) pertencem a família *Coronaviridae*, da subfamília *Orthocoronavirinae*, onde possui quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. Alfa e Beta são originados a partir de mamíferos, sobretudo morcegos, teoricamente. Enquanto o gama e delta vírus são originados de porcos e pássaros (SAMPAIO, 2020).

Os CoVs são ubíquos e são um grande grupo de vírus que se apresentam em diferentes espécies de animais, incluindo morcegos, gatos, gado e camelos. É a segunda causa de resfriado comum (depois do rinovírus). Os seres humanos são suscetíveis à infecção por um total de sete coronavírus humanos, são eles: HCoV-HKU1, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, MERS-CoV (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), SARS-CoV (síndrome respiratória aguda grave) e o mais recente SARS-CoV-2 (KHALIL, O; KHALIL, S. 2022).

Geralmente associados apenas a doenças leves (ou infecção inaparente), mas, em alguns casos, a doenças neurológicas ou hepáticas, os CoVs são patógenos do trato entérico e respiratório, entretanto, o SARS e o MERS podem causar doenças respiratórias graves. O interesse quanto a replicação, distribuição, evolução, transmissão e patogêneses dos CoVs, foi desencadeado no final de 2002, quando houve aumento de ocorrências de infecções que estavam sendo associado a um surto de SARS na china. Em 2012 foi detectado pela primeira vez na Jordânia e na Arábia Saudita a ocorrência de outra espécie de coronavírus associado ao surto da doença da Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Quanto às

características genômicas, o MERS apresentam características que o distanciam mais do SARS-CoV-2. Com base no sequenciamento genético do SARS-CoV-2, observou-se uma similaridade de 88% com coronavírus de morcegos bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21, 79% com o SARS-CoV e 50% com o MERS-CoV (FILHO, 2022).

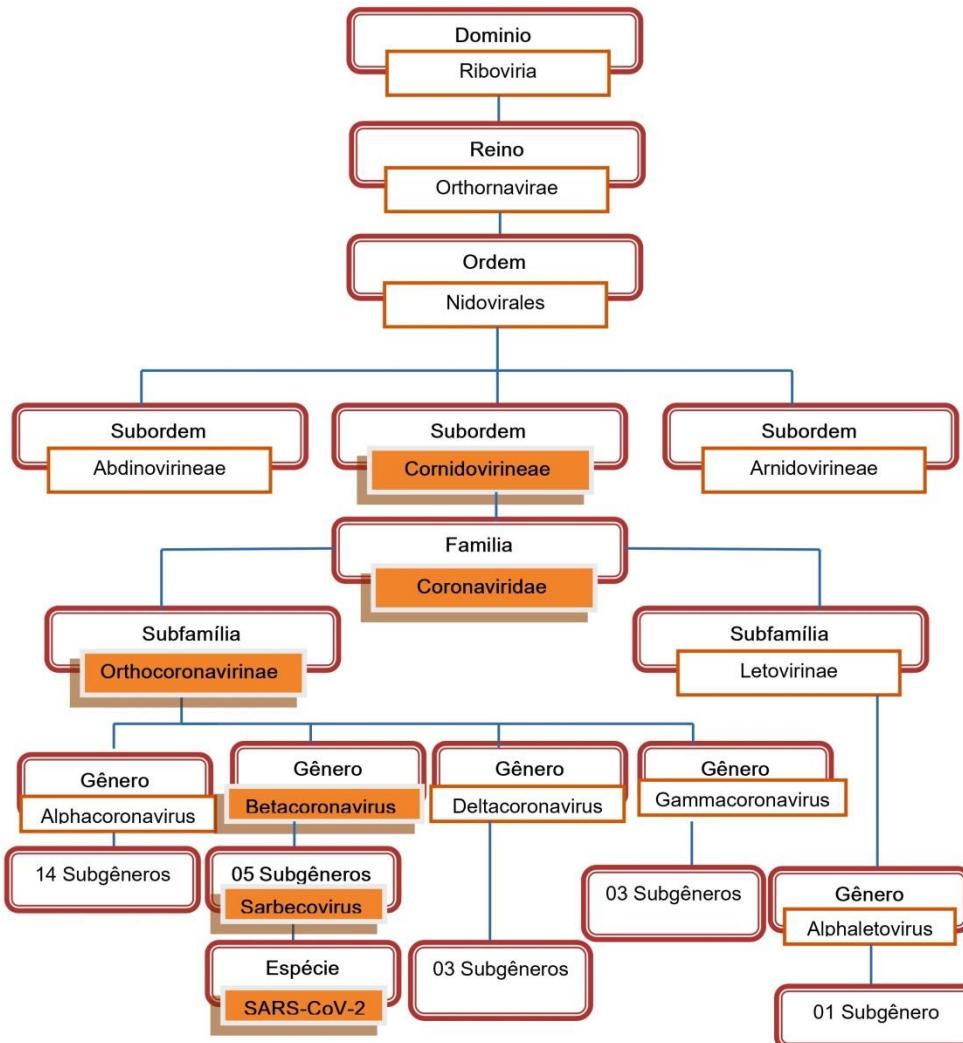
2.2 SARS-CoV-2

2.2.1 Aspectos moleculares do vírus SARS-CoV-2

Em março de 2020, através do *Coronaviridae Study Group* (CSG) do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, houve o reconhecimento do 2019-nCoV como um vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), baseando-se na filogenia, taxonomia e práticas estabelecidas, pertencente ao mesmo subgênero do SARS-CoVs e do MERS-CoV (GORBALENYA et al., 2020).

O SARS-CoV-2 pertence à ordem *Nidovirales*, da família *Coronaviridae*, da subfamília taxonômica *Orthocoronavirinae*, do gênero *Betacoronavirus* (**Figura 1**). Os CoVs estão entre os agentes causadores de infecções do trato respiratório humano. O SARS-CoV-2 é uma das sete estirpes de coronavírus com capacidade de infectar humanos (AVILÉS et al., 2020).

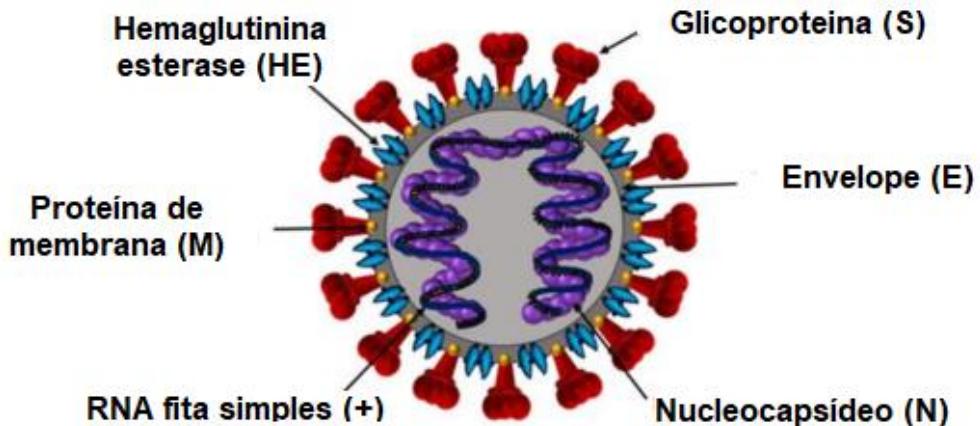
Figura 1- Taxonomia do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado por AVILÉS et al., 2020.

Os CoVs são vírus envelopado com diâmetro de 60 a 130 nanômetro (nm), que contém um genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples com comprimento de 26 a 32 quilobases (Kb), polaridade positiva e não segmentada. O SARS-CoV-2 compreende em 29.891 nucleotídeos que codificam 9.860 aminoácidos. Devido a sua estrutura em seu envelope viral ser constituída por glicoproteínas ou lipídeos, denominadas de espículas, assemelhando sua estrutura a uma coroa. A observação do sequenciamento feita do SARS-CoV-2 mostrou que o vírus traz proteínas ligadas em sua estrutura, que são elas: proteína S (Spike), proteína de envelope (proteína E), proteína de membrana (proteína M), fosfoproteína nucleocapsídica (proteína N) e as proteínas hemaglutinina-esterase (HE) (**Figura 2**) (LIMA et al., 2020; KONG; AGARWAL, 2020).

Figura 2- Estrutura da partícula viral de SARS-CoV-2



Fonte: PEREIRA; CRUZ; LIMA, 2021.

De acordo com Siddell et al. (2019) a proteína S é uma glicoproteína transmembrana do tipo I, que estabelece os peplômeros do vírus, conhecidas por espículas, que dão o formato aparente de coroa, localizada na superfície da membrana viral, que é portanto responsável por mediar à ligação do vírus ao receptor de superfície da membrana da célula hospedeira, resultando na interação vírus-hospedeiro. A proteína S é de fundamental importância na patogênese, uma vez que promove a invasão do vírus por meio da interação com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) situados na superfície da membrana plasmática da célula hospedeira, resulta na fusão da partícula viral e a liberação do material genético do vírus no interior da célula. A estimulação dos anticorpos neutralizantes, bem como antígenos alvos de linfócitos citotóxicos é mediada pela proteína S através de diversos antígenos capazes em estimulá-lo. Portanto, a compreensão das características estruturais da proteína S é fundamental para a engenharia de imunobiológicos contra o SARS-CoV-2 (PEREIRA; CRUZ; LIMA, 2021) (FILHO, 2022).

A proteína E, em termos de tamanho, corresponde a menor proteína estrutural, portanto, sabe-se que está envolvida na montagem, na exocitose do vírus e, claro, na formação do envelope. Estudos relatam que há uma diminuição fortemente quanto ao crescimento e a produção de partículas virais, devido à depleção do gene E do genoma do coronavírus. Contudo, a função específica dessa proteína ainda não é totalmente esclarecida (SIDDELL ET., 2019).

A proteína M, também denominada de glicoproteína de membrana E1 ou proteína de matriz, corresponde à proteína estrutural mais abundante, localizada entre a membrana e o capsídeo viral. Associada a infectividade viral através da ligação a proteína S viral e ao(s) receptor (res) de superfície do hospedeiro, promovendo fusão da membrana. A sua interação com a proteína N e o RNA viral parece se relacionar com papéis importantes na fusão de membranas CoV-hospedeiro, devido de a proteína M tem uma região N-terminal curta que se projeta na superfície externa do envelope. A proteína de matriz também exerce a função, como a do transporte de nutrientes para o interior do vírus e, por se ligar ao nucleocapsídeo, onde corrobora para a definição da conformação viral. Portanto, uma vez no citoplasma da célula hospedeira, a proteína M fica localizada, predominantemente, no complexo de Golgi e, com isso, ajuda na montagem e na maturação do SARS-CoV-2 (SIDDELL ET., 2019).

No interior da partícula viral está o material genético do coronavírus, associado às proteínas N, que formam um capsídeo cilíndrico e oco, formado por capsômeros que circundam o material genético do vírus e designando à molécula em um formato helicoidal, protegendo o genoma viral. Além de conferir estabilidade e ajudar a formação de capsídeos, as ações dessa proteína incluem montagem, transcrição, brotamento viral e imunorreação. Embora muito ainda não se conheça a respeito da funcionalidade da proteína N, também se sabe que ela desempenha um papel importante na patogênese viral (SIDDELL ET., 2019) (FILHO, 2022).

Também presente na estrutura viral, a proteína HE caracteriza outro grupo de proteínas que também diretamente relacionada à patogênese viral. Através da realização do reconhecimento do ácido siálico presente na membrana das células pulmonares, sua ação está intimamente ligado ao trato respiratório (PEREIRA; CRUZ; LIMA, 2021).

2.3 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

2.3.1 Transmissão e infecção

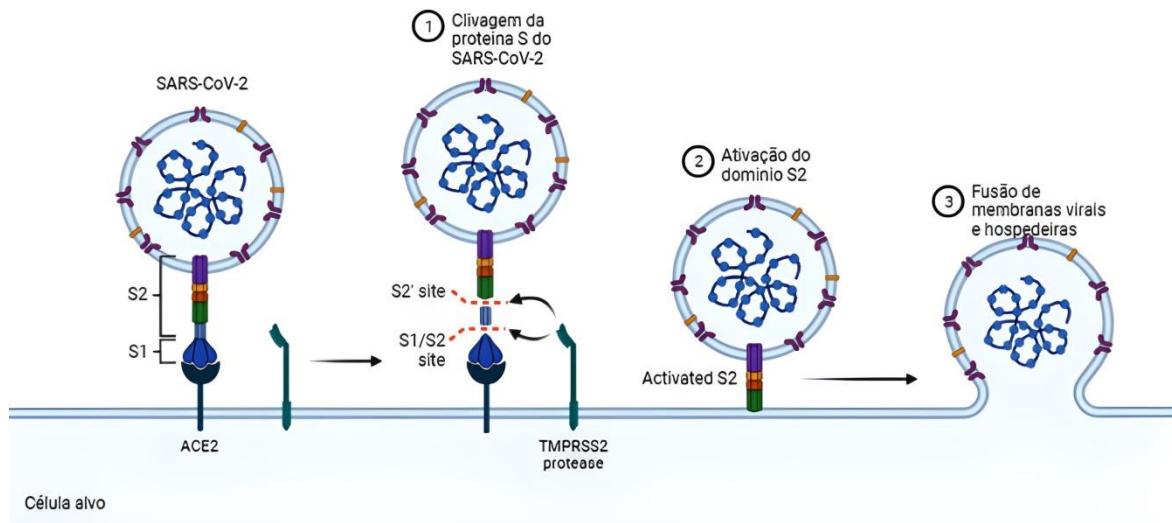
O SARS-CoV-2 é o agente etiológico da doença COVID-19, sua transmissão se dá de pessoa a pessoa, através de partículas infecciosas provenientes da tosse ou espirro, que permanecem suspensas no ar por algum tempo, podendo atingir

uma distância de 1,5 metros. Diferentes formas de transmissão ocorrem, dentre elas o contato com objetos ou superfícies contaminadas e leva a mão à boca, nariz e olhos. Essa transmissão da doença pode acontecer por partículas de diâmetro inferior a 10 micrômetro (μm), podendo atingir um tamanho de $100\mu\text{m}$ (0,1 milímetro-mm), sendo mais frequentemente identificadas como gotículas de spray. Estas partículas ainda podem ser maiores, chegando a ser visíveis a olho nu ao tossir ou espirrar. A entrada do vírus se dá pelas vias respiratórias (nariz e garganta), sendo recebido pelo epitélio do aparelho superior, onde se encontra presente, a ECA2 (GIRARDI et al., 2021; BRITO et al., 2020).

Um fator determinante importante para o tropismo de células e tecidos para ligação a um vírus é o reconhecimento de receptores, como é o caso da ligação da proteína S ao receptor tecidual ACE 2, que não está expresso apenas no trato respiratório inferior, como as células alveolares tipo II (AT2) dos pulmões, mas no esôfago superior, enterócitos do íleo e cólon, células do miocárdio, células do túbulo proximal do rim, células uroteliais da bexiga e do cérebro. Após o contato com SARS-CoV-2, o vírus atinge as mucosas do hospedeiro, onde ocorre o reconhecimento pela ligação da proteína S ao ACE 2, que é responsável pela entrada de SARS-CoV-2 nas células-alvo (SOUZA, A.B, 2021; HOFFMANN et al., 2020).

A ocorrência desse processo depende da ligação da unidade de superfície, S1, da proteína S ao seu receptor humano ACE2 por meio de seu domínio de ligação ao receptor (RBD), ativado proteoliticamente pela enzima serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2) que cliva a proteína S em S1/S2 (HOFFMANN et al., 2020; SHANG et al., 2020). A proteína S do SARS-CoV-2 consiste em uma estrutura trimérica, que é clivada em S1 e S2 pelas proteases das células hospedeiras durante a infecção, na qual a subunidade S1 é responsável pela ligação ao receptor celular, e a subunidade S2 é envolvida na entrada viral (fusão com a membrana da célula hospedeira). Assim, o envelope viral se funde à membrana citoplasmática do hospedeiro, transferindo seu material genético para dentro da célula, permitindo a sua replicação (**Figura 3**) (LIMA et al., 2020; SOUSA et al., 2021).

Figura 3- Mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2 na célula

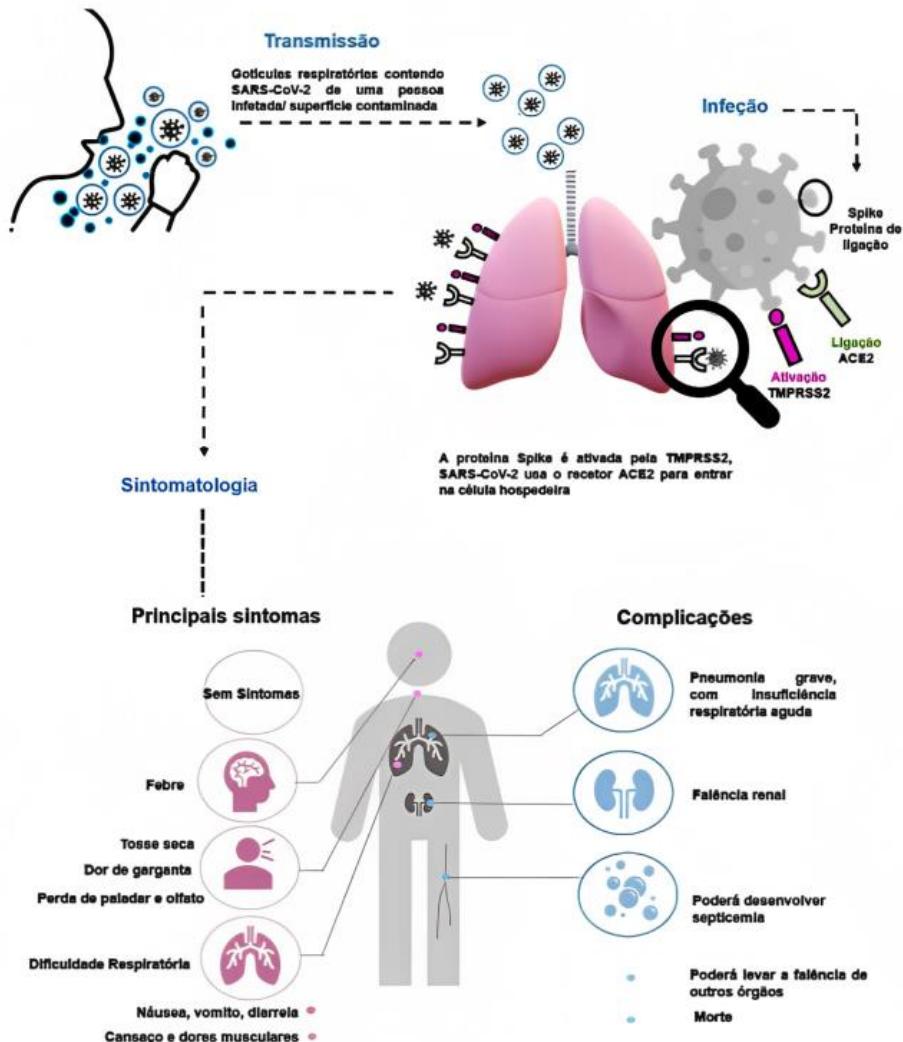


Fonte: HARTENIAN et al., 2020.

2.3.2 Características clínicas

Por disseminação através da corrente sanguínea, a COVID-19 pode ser uma doença sistêmica que afeta outros órgãos, tais como: fígado, rim, sistema digestório, músculos, sistema nervoso e baço. Após a exposição ao vírus, os sintomas mais comuns da COVID-19 tendem a aparecer cerca de 2 a 14 dias. Os sinais e sintomas da doença apresentam de forma diferente entre pacientes, variando desde a ausência de sintomas, a sintomas leves ou moderados (febre, tosse, mialgia, fadiga, perda do paladar e/ou olfato, dor de garganta e alterações gastrointestinais) e, em casos mais graves, evoluir para uma pneumonia grave, síndrome respiratória aguda grave (SRAG), septicemia, choque séptico e eventual morte. O processo de transmissão, infecção e sintomatologia associado ao vírus SARS-CoV-2 encontra-se ilustrado na **Figura 4** (PEREIRA, 2022).

Figura 4- Processo de transmissão, infecção e sintomatologia por SARS-CoV-2



Fonte: Pereira, 2022.

A secreção excessiva de citocinas/quimiocinas é desencadeada por uma forte resposta imunológica da infecção grave por COVID-19, resultante da rápida disseminação do vírus nos pulmões. Considerada como a principal causa de morte em pacientes com COVID-19, especialmente em idade mais avançada, e com doenças pré-existentes graves, a “tempestade de citocinas” está intimamente associado ao desenvolvimento e progressão da síndrome respiratória aguda grave (ANKA et al., 2021; HU et al., 2021; Pereira, 2022).

2.3.3 Aspectos imunológicos

O sistema imunológico é mediado por reações iniciais como a imunidade inata e consequentemente imunidade adaptativa, que são determinantes no combate de patógenos. As células humanas, quando infectadas por vírus, são reconhecidas pelo sistema imune inato, que é relevante para a ativação da resposta adaptativa, que inicia com a produção de citocinas (BRANDÃO et al., 2020).

De acordo com Santos et al. (2021) a ação rápida e inespecífica da imunidade inata sucede a partir da entrada do vírus na célula, com ação das células dendríticas, que desencadeiam a ativação dos linfócitos T nos linfonodos e a ação das células natural killer (NK) em exercer um importante papel na eliminação de células infectadas.

Dentre as principais citocinas secretadas, destacam-se interferon-gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O primeiro induz atividade macrofágica de destruição do patógeno e amplia a liberação de citocinas (pró-inflamatórias, pró-fibróticas e regulatórias da resposta imune); O segundo é responsável pela ativação neutrofílica, promoção da coagulação e atuação a nível central para produção de febre (BRANDÃO et al., 2020).

Segundo Oran e Topol (2020), o SARS-CoV-2 retarda o processo de respostas imunes inatas intracelulares associadas à interferons (INFs) tipo I e II. Entretanto, a replicação viral vai ocorrendo, e consequentemente impede a ativação de uma resposta imune inata. O retardamento nas respostas imunes inatas é categórico para resultar em infecção assintomática ou leve (sem hospitalização) em situações de caso moderado de COVID-19.

Uma resposta prolongada da imunidade inata, devido a uma particularidade de evasão eficiente pelo vírus, acarreta na replicação viral no trato respiratório superior e nos pulmões, que ocasiona erroneamente na falha em preparar uma resposta imune adaptativa prolongada, promovendo condições que levam a doenças pulmonares graves, o que o torna suficiente para hospitalização. É muito benéfica a resposta imune adaptativa, porém a resposta imune adaptativa tardia é tarde demais (ZHU et al., 2020).

O papel exato da imunidade inata contra COVID-19 não é totalmente compreendido, portanto, sabe-se que respostas mediadas pela a imunidade inata podem resultar no agravo da doença, devido ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, já que a COVID-19 é considerada uma doença mediada por tempestade de citocinas (HOSSEINI, et al., 2020).

A imunidade adaptativa é adquirida a partir do contato com um patógeno específico, e uma das características principais é a especificidade, além da geração de células de memória (SANTOS et., 2021).

No organismo, o vírus pode se replicar em grande quantidade, impulsionando rapidamente as células T CD4+ para que elas se multipliquem e se diferenciem em células Th1, e secretem citocinas pró-inflamatórias como a interleucinas (IL) 6, IFN- γ e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). À vista disso, há indução de citocinas Th17, como IL-17, que recrutam monócitos e neutrófilos para o local da inflamação ou infecção. O GM-CSF pode ativar os monócitos para liberar ainda mais a IL-6 e outros fatores solúveis pró-inflamatórios, levando à formação de uma tempestade de citocinas, que acarreta na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Portanto, IL-6 e GM-CSF liberados por linfócitos T e monócitos podem ser o elo da tempestade de citocinas induzida por COVID-19 (ANDERSEN et al., 2020; NASCIMENTO et., 2020; HASSEINI et., 2020).

De acordo com Santos et al. (2021) os linfócitos TCD4+ são encontrados em maior quantidade em quase todas as respostas contra o SARS-CoV-2, sendo identificados como um grupo de células essenciais para o controle primário da infecção. Além disso, a indução de anticorpos anti-Spike depende dos linfócitos TCD4+, que é relevante para a imunidade protetora, inclusive contra a proteína S.

A presença de células T em indivíduos com COVID 19 é sinal de que a resposta à infecção é efetiva, portanto, uma menor prevalência de células T resulta na grave infecção, contudo, as respostas das células T podem ser importantes para o controle e resolução de uma infecção primária por SARS-CoV-2, acompanhada por imunopatologia celular inata e uma assinatura de citocinas plasmática de CXCL10 elevado, IL -6, e IL-8 (SANTOS et al., 2021).

O equilíbrio do combate aos patógenos e o risco de desenvolver autoimunidade ou inflamação prejudicial, são desempenhadas por células T CD4+ e as células T CD8+, que tem um papel antiviral significativo (PASCOAL et al., 2020).

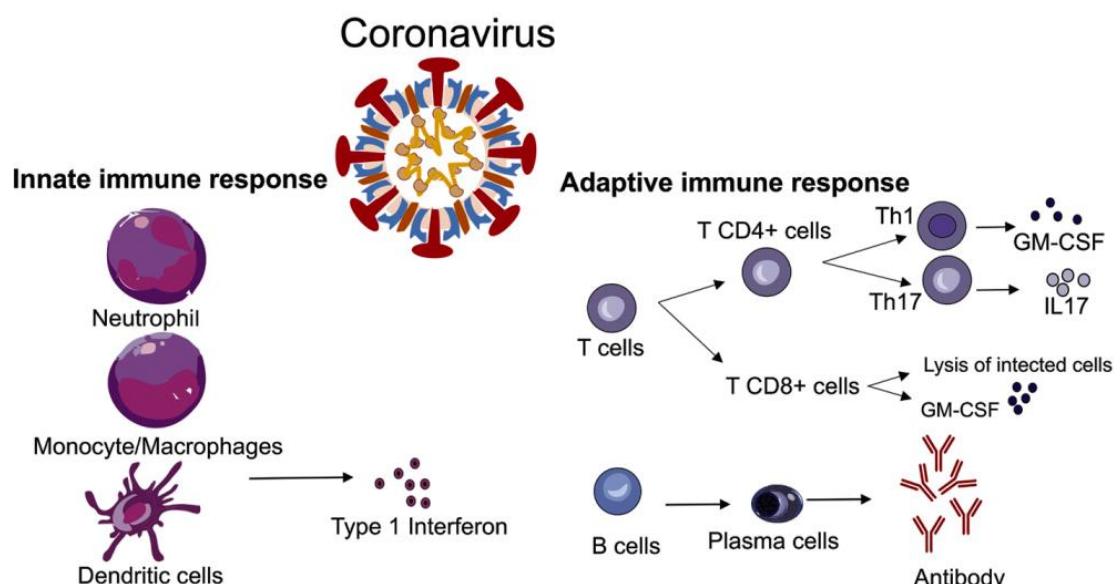
De acordo com Mahmudpour et al. (2020) níveis mais elevados de receptor de IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α foram encontrados em pacientes falecidos decorrente da COVID-19, em comparação com pacientes que se recuperaram da doença. Essas consequências clínico-patológicas desfavoráveis estão associadas às reações imunológicas observadas na COVID-19 grave, que podem caracterizar a tempestade de citocinas. Um estudo realizado por pesquisadores da Universidade

Estadual de Campinas (UNICAMP) apresentou que o SARS-CoV-2 pode infectar e se replicar nos linfócitos T CD4+, ocasionando a morte celular e consequentemente o comprometimento da resposta imune do indivíduo, por afetar a funcionalidade dessas células (DAVANZO et al., 2020).

As células T CD4+ viabilizam na produção de anticorpos específicos para o vírus, ativando células B dependentes de T, por meio da resposta Th2. Já as células T CD8+ são citotóxicas e podem matar células virais infectadas (AKIRA; UEMATSU; TAKEUCHI, 2006).

De acordo com Pereira (2022), a produção de anticorpos mediada pelas células B da imunidade humoral é caracterizada como resposta aos抗ígenos. Os anticorpos são resposta imunológica do organismo frente à infecção, e/ou vacinação, promovendo o sistema imunitário na produção de células B de memória, que produzem anticorpos neutralizantes, com capacidade de bloquear a entrada do vírus nas células hospedeiras. Conforme na **Figura 5**, é apresentado respostas mediante a imunidade inata e adaptativa contra a infecção pela COVID-19.

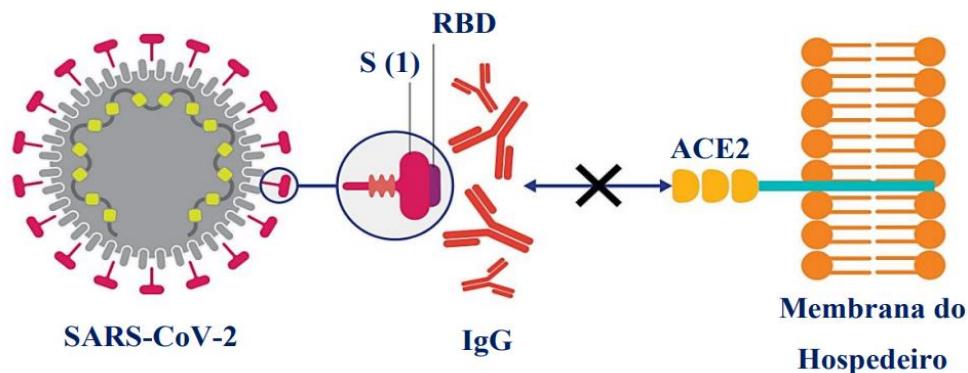
Figura 5- Respostas imunes e adaptativas contra a infecção pela COVID-19



Fonte: HOSSEINI, et al., 2020.

As proteínas S e N são consideradas os principais alvos da resposta humoral, pois os anticorpos são dirigidos ao domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S do SARS-CoV-2, impedindo a ligação com a ECA, bloqueando a entrada do vírus na célula hospedeira (**Figura 6**) (PEREIRA, 2022).

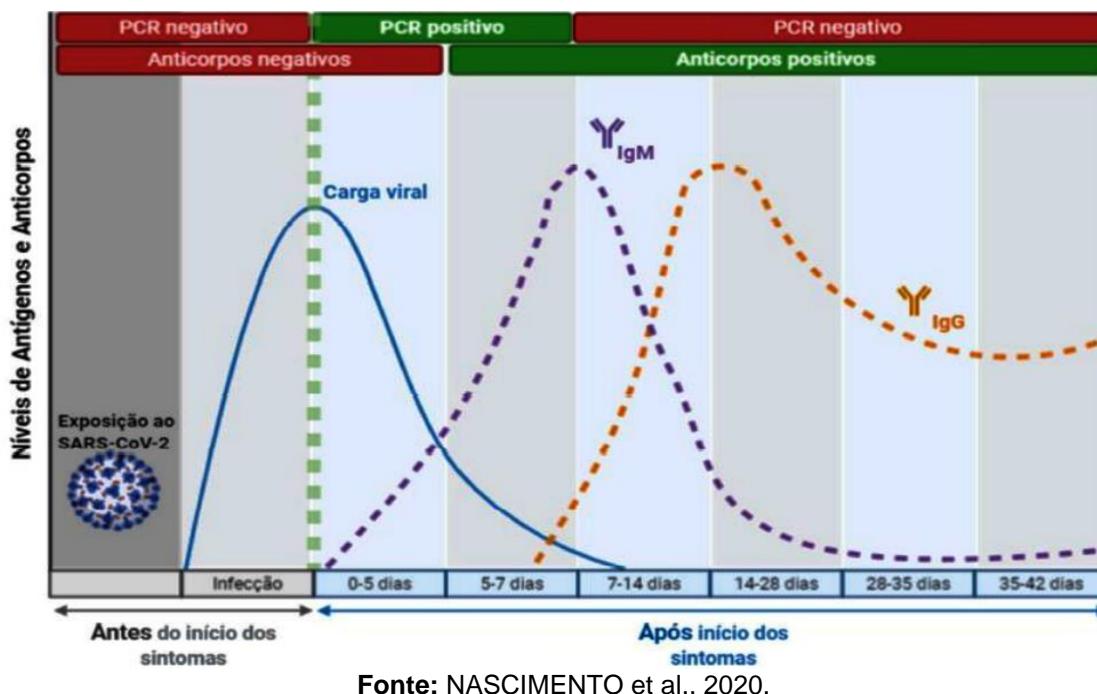
Figura 6- Resposta imunológica mediada por anticorpos IgG anti-S/RBD dirigidas ao vírus



Fonte: Pereira, 2022.

Após a infecção, o período para a produção de anticorpos é em média de 5 a 7 dias, com pico de detecção da imunoglobulina da classe M (IgM) após o sétimo dia. Seguida da infecção, os níveis de IgM se apresentam e vão diminuindo ao longo de 12 semanas, em contrapartida, os níveis da imunoglobulina da classe G (IgG) aumentam rapidamente, com pico de detecção após o 14º dia de contágio, com durabilidade média de 90 dias, portanto, através de ensaios sorológicos é possível sua identificação. À vista disso, a ausência de anticorpos da classe IgM e IgG no período inicial da doença, é definido como janela imunológica. A produção de anticorpos IgM compreende a fase inicial (aguda) da doença, e o período onde ocorre a prevalência de anticorpos IgG caracteriza a fase tardia ou recorrente da infecção (**Figura 7**) (VIEIRA; EMERY; ANDRIOLI, 2020; NASCIMENTO et al., 2020).

Figura 7- Perfil imunológico de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 com variações dos níveis de carga viral e de anticorpos



Fonte: NASCIMENTO et al., 2020.

2.3.4 Diagnóstico

Métodos de diagnóstico para COVID-19 ainda é um desafio para a ciência, pois dentre os aspectos que dificultam a detecção do SARS-CoV-2, estão: amostra biológico utilizado, como swabs nasais e/ou orofaringe, soro, plasma, ou sangue total; a definição dos biomarcadores mais prováveis a serem detectados; o tipo de método utilizado (métodos virológicos, biologia molecular e imunoensaio); tempo de coleta de amostra ideal e tipo de amostra ideal; precisão dos testes de diagnóstico disponíveis (TEIXEIRA, 2021).

Atualmente considerado como “padrão ouro” para o diagnóstico de COVID-19 é a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (RT-qPCR), que deve ser realizada até 6 dias após o início dos sintomas, para obtenção de resultados mais confiáveis, pois consiste na detecção da sequência genética viral amplificada a partir de amostras de swab nasal/oral, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar (SOUZA, 2021).

O teste rápido (imunocromatografia), por exemplo, é utilizado para o auxílio de diagnóstico dos pacientes, é o método mais utilizado para análise de sintomas típicos de infecção ativa de COVID-19, embora apresentem menor sensibilidade e maior risco de resultados falso-negativos (MAK et al., 2020).

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

Alguns estudos afirmam que além da produção de dados da resposta imune humoral para vacinas e/ou desenvolvimento de vacinas, a pesquisa de anticorpos baseados nos métodos sanguíneos são fundamentais para o diagnóstico da SARS-CoV-2 em indivíduos assintomáticos e sintomáticos. Os métodos mais utilizados para detecção incluem o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), o ensaio imunocromatográfico de ouro coloidal (GICA) e o imunoensaio de quimiluminescência (CLIA). Esses testes utilizam como抗ígenos alvo a proteína S e/ou o domínio de ligação ao receptor do pico (RBD), e/ou a proteína N (LOU et al., 2020; SOUZA, 2020).

2.3.5 Tratamento

A infecção por SARS-CoV-2 causa um amplo espectro de sintomas com vários graus de gravidade, desde casos assintomáticos, ou na forma de síndrome gripal autolimitada, até uma síndrome de dificuldade respiratória rapidamente progressiva devido a uma resposta anormal do sistema imunológico na forma de uma tempestade de citocinas. Vários tratamentos antivirais foram tentados para COVID-19, porém não houve resultados favoráveis, entretanto, o remdesivir pode ser útil, mas não em todos os casos, e seu uso é controverso. Ao contrário, os tratamentos imunomoduladores são os que acumulam evidências mais sólidas de benefício, principalmente os corticosteroides. Quanto aos imunossupressores, há outros mais específicos, como os inibidores da IL-6, que também obtiveram resultados favoráveis, e muitos outros estão atualmente em estudo. A tromboprofilaxia é o outro pilar do tratamento da COVID-19, embora a dose de anticoagulante a ser usada ainda esteja em discussão (BATISTA et al., 2022; OLIVEIRA et al., 2022).

O medicamento Evusheld, fabricado pela indústria farmacêutica AstraZeneca, será o primeiro medicamento de prevenção à COVID-19 no Brasil, entretanto, é recomendado aos pacientes que não podem se vacinar ou possuem algum tipo de condição que inibe o efeito da vacina como os que passaram por transplante de órgão ou lidam com tratamento oncológico. Aprovado em fevereiro de 2022, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) de forma emergencial, o Evusheld é composto de dois anticorpos monoclonais (tixagevimabe e cilgavimabe), que impedem a infecção por SARS-CoV-2. (BLANES, 2022).

Desde o surgimento da COVID-19, há um medicamento que parece interromper a doença no início. Em 05 de novembro de 2021, a indústria farmacêutica Pfizer anunciou os resultados do estudo de fase 2/3 de seu novo tratamento antiviral oral Paxlovid, que reduz em 89% a hospitalização de pacientes de alto risco quando foi administrado nos primeiros dias após o aparecimento dos sintomas. Paxlovid é um medicamento administrado via oral, podendo ser utilizado por vários dias. A administração desse medicamento evita a necessidade tanto do suporte de oxigênio, quanto do suporte médico, evitando assim a hospitalização. Uma forma de acesso mundial da Paxlovid é acelerar a disponibilidade de versões genéricas, encurtando o número de etapas necessárias para fabricar os componentes, fazendo com que o processo demore menos tempo para que assim possa atender a todos, principalmente os países de renda média (USHER, 2022).

2.3.6 Aspectos das vacinas contra COVID-19 no Brasil

A escassez de um tratamento eficaz para COVID-19 levou a uma rápida ação no desenvolvimento de potenciais vacinas contra a doença. Esforços intensos para o desenvolvimento de um imunizante levaram as várias vacinas candidatas, derivadas de múltiplas plataformas e progredindo para o estágio de avaliação clínica, incluindo vacinas inativadas, vacinas de vírus vivos, vacinas de proteína recombinante, vacinas vetorizadas e vacinas de DNA ou RNA (XIA, et al., 2020).

A maioria dos CoVs codifica apenas uma grande proteína de superfície, a proteína S, que é responsável pela ligação ao receptor e pela membrana de fusão. Os anticorpos que se ligam à proteína específica, especialmente ao RBD que está localizada na subunidade S1 da proteína Spike, impedem sua ligação à célula hospedeira e neutralizam o vírus. Com base neste conhecimento e nas informações

obtidas em estudos pré-clínicos com SARS-CoV e MERS-CoV, a proteína S foi identificada como um alvo antigênico para o desenvolvimento de uma vacina contra o SARS-CoV-2 (KRAMMER, 2020).

A Universidade de Oxford em parceria com o laboratório AstraZeneca, desenvolveu o imunizante através da técnica de vetores virais, que no caso foi utilizado o adenovírus, um vetor viral não replicante de chimpanzés, que expressa a proteína S do SARS-CoV-2 estimulando uma resposta imune robusta, incluindo resposta celular, após a aplicação de duas doses (LIMA et al., 2021).

O adenovírus ChAdOx1, causador de gripe em chimpanzés, após ser modificado para ser enfraquecido e não se multiplicar, para ser útil na produção da vacina Oxford-AstraZeneca. O vetor viral modificado carrega uma porção do material genético do SARS-CoV-2 que produz a proteína S (“Spike”), que é capaz de invadir as células humanas, mas não se multiplica. Portanto, dentro da célula, o adenovírus insere o seu DNA no interior do núcleo da célula. Embora o adenovírus não tenha a capacidade de replicar-se dentro da célula, o DNA por ele transportado é transcrito em uma molécula de RNA mensageiro (RNAm). Após a transcrição, o RNAm obtendo a informação para produção da proteína Spike deixa o núcleo da célula e é direcionado para o citoplasma celular, especificamente para uma organela chamada ribossomo. No ribossomo, o RNAm é traduzido na proteína Spike. A proteína Spike então migra para a membrana celular. Entretanto, algumas destas proteínas também são clivadas e têm seus fragmentos evidentes na superfície da célula, condicionando o sistema imunológico a reconhecer e atacar rapidamente toda partícula com essa proteína (FREIRE, 2020; SAMPAIO, 2020).

A vacina ChAdOx1 (AstraZeneca) resultou em um perfil aceitável de confiança, e foi classificado como eficaz contra COVID-19. É um imunizante recomendado para a população adulta e a pessoas idosas, pois apresentam imunogenicidade semelhantes. A vacina de vetor viral ChAdOx1 (AstraZeneca) foi avaliada em participantes com 18 anos ou mais, e apresentou uma eficácia média de 70,4% (ADDI; BENKSIM; CHERKAOUI, 2021).

A vacina Ad26.COV2.S (Janssen) também utiliza a tecnologia recombinante dos adenovírus que é composta por um vetor de adenovírus humano tipo 26 recombinante, não replicante, o qual codifica uma proteína de pico SARS-CoV-2 ligada à membrana de comprimento total em uma conformação estabilizada por pré-fusão. Ela estimula tanto os anticorpos neutralizantes quanto outros funcionais

específicos, com respostas imunes celulares dirigidas contra o antígeno S, contribuindo para a proteção contra a COVID-19. Ocorreu em abril de 2021 sua aprovação pela ANVISA. Quanto a sua eficácia, estudos mostraram prevenção de casos graves de 76,7% após 14 dias e 85,4% após 28 dias da aplicação do imunizante (BEE et al., 2022; OLIVEIRA et al., 2022).

A CoronaVac/Sinovac é uma vacina de vírus completo quimicamente inativada para COVID -19, desenvolvida pela empresa biofarmacêutica chinesa Sinovac Life Sciences e é obtido a partir de células renais de macaco verde africano (células Vero) infectadas com SARS-CoV-2 cepa CN02. A vacina mostrou boa imunogenicidade em camundongos, ratos e primatas não humanos, contudo, com a indução de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina, pode ocasionar na neutralização de diversas cepas representativas de SARS-CoV-2 (BAYRAM, et al., 2021).

A vacina de vírus inativada está sendo utilizada em 22 países para o uso emergencial, entretanto, um estudo de análise sobre a eficácia e segurança da CoronaVac/Sinovac na Turquia, indicou que, em uma população com idade entre 18-59 anos, a vacina teve alta eficácia para prevenir COVID-19 sintomático (83,5% em relação ao placebo) e hospitalização relacionada ao COVID-19 (100%) pelo menos 14 dias após a segunda dose (TANRÖVER, et al., 2021).

Dentre as vacinas utilizadas no Brasil, a única de tecnologia de mRNA, é a vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) que teve seu registro definitivo e aprovado no Brasil desde fevereiro de 2021. Com o surgimento da pandemia desde 2019, a ciência começou a testar novas técnicas para produção de vacinas, dentre elas, a técnica de vacinas de mRNA, que nunca havia sido testado em humanos, porém os resultados mostraram que a vacina é segura e eficaz (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2021). Um estudo americano divulgado em agosto de 2021, analisou 4.136 trabalhadores da linha de frente, verificando que após a administração do imunizante BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), apenas 194 pessoas se infectaram. Dentre essas, cerca de 90% foram assintomáticas, evidenciando dessa forma, a eficácia da vacina anticovid-19 ultrapassou os 80% (FOWLKES et al., 2021).

A vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) utiliza mRNA sintético, que proporciona no organismo a produção de anticorpos contra o vírus. Seu desenvolvimento e produção são mais rápidos e efetivos quando comparada com as vacinas tradicionais. Essa tecnologia de vacina baseada em mRNA, foi desenvolvida devido

ao seu potencial de alta resposta, segurança e capacidade de rápida produção. Devido à agilidade em modificação do antígeno codificado caso necessário, bem como a potencialidade de realização de doses de reforço, a tecnologia de mRNA pode ainda ser estratégica para cenários de pandemias e epidemias. Um fragmento do material genético é usado ao invés de todo o vírus na técnica, porém nunca havia sido feita antes (FILHO, et al., 2021).

2.4 EPIDEMIOLOGIA

2.4.1 COVID-19 no mundo

A pandemia do novo coronavírus tornou-se uma ameaça à saúde pública mundial, culminando em uma crise sanitária sem precedentes. Desde os primeiros relatos de COVID-19 proveniente do SARS-CoV-2 na China no final de 2019, foram descritos casos em todos os continentes. Portanto, até a semana epidemiológica (SE) 26 de 2023, foram 767.518.723 de casos cumulativo de COVID-19 em todo o mundo. A Europa lidera o número de casos cumulativos de COVID-19 com 275.686.519, seguido do Pacífico Ocidental (204.623.604), Américas (193.094.953), Sudeste da Ásia (61.189.014), Mediterrâneo oriental (23.383.773) e África (9.540.096). Em relação ao número de óbitos cumulativos até a SE 26 de 2023, foi de 6.947.192 no mundo, liderado pelas Américas (2.956.943), seguido da Europa (2.243.097), Sudeste da Ásia (806.441), Pacífico Ocidental (413.961), Mediterrâneo oriental (351.341) e África (175.396) (OMS, 2023).

De acordo com Machado et al. (2023), em um estudo pioneiro realizado até 8 de maio de 2020 sobre avaliação de morbimortalidade em profissionais de saúde no mundo durante a pandemia, ressaltando a participação de 152.888 trabalhadores de saúde de 195 países, com 1.413 mortes. A Europa predominou com maior número de incidências de casos (119.628) e de mortes (712) por COVID-19. Com base no número de casos por COVID-19, o sexo feminino (71,6%) e a enfermagem (38,6%) foram os que mais, apresentaram, sobretudo, maiores índices, entretanto, em relação ao número de óbitos, a incidência foi maior entre os homens (70,8%) e médicos (51,4%).

Mesmo com a possibilidade de subnotificações observada em vários países do mundo, o número de profissionais de saúde vitimadas pela COVID-19, foi de pelo menos de 115 mil óbitos até maio de 2021 (MACHADO et., 2023).

2.4.2 COVID-19 no Brasil

No dia 26 de fevereiro de 2020 no estado de São Paulo foi identificado o primeiro caso da COVID-19 na América do Sul, que foi um paciente do sexo masculino, 61 anos, que teria chegado recentemente de viagem da Itália. Aproximadamente um mês após o primeiro caso confirmado no Brasil, foi decretado à infecção viral em todo o território nacional (CAVALCANTE et al., 2020).

De acordo com a SE 26 de 2023, o número de casos acumulados por COVID-19, foi de 37.671.420, com prevalência na região Sudeste (14.991.771), a seguir pelo Sul (8.019.637), Nordeste (7.395.316), Centro-Oeste (4.351.199) e Norte (2.913.497). Em relação ao número de óbitos, foi de 703.964 até a SE 26, com prevalência na região Sudeste (338.746), a seguir pelo Nordeste (135.569), Sul (111.595), Centro-Oeste (66.314) e Norte (51.740) (BRASIL, 2023).

De acordo com Machado et al. (2023), no Brasil é confirmado casos de subnotificação, com exceção do Conselho Federal de Medicina (CFM) e do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), que contabilizam o número de profissionais mortos pela COVID-19, porém, não há sistematização quanto ao número de contaminados e de óbitos dentre os profissionais de saúde desde o início da pandemia.

Em um levantamento de dados com profissionais de enfermagem acometidos pela COVID-19, realizado pelo COFEN em agosto de 2021, totalizando 58.121 no número de casos acumulativo no Brasil, destacando com maior índice de acometimento e óbitos pela COVID-19 o estado de São Paulo, com 9.837 casos e 104 óbitos. Com 6.768 a Bahia ocupa o segundo lugar no número de casos, entretanto, em relação ao número de óbitos, o estado da Amazonas (82) apresenta um número mais elevado que o estado da Bahia (19). Portanto, com base nos dados do CFM e do COFEN até outubro de 2021, já morreram 893 médicos e 873 profissionais de enfermagem, sendo 617 técnicos e auxiliares de enfermagem e 256 de enfermeiros em todo o país. (OLIVEIRA et al., 2022; MACHADO et al., 2023).

2.4.3 COVID-19 em Pernambuco

Em 12 de março de 2020 foram confirmados os primeiros casos de Covid-19 em Pernambuco, provenientes de um casal de idosos que veio da Itália. Em 25 de março de 2020, o primeiro óbito foi registrado, a vítima foi um idoso de 85 anos que estava internado no Hospital Oswaldo Cruz na capital do Estado e que possuía comorbidades (ISADORA, 2022).

Em um estudo realizado por Isadora (2022) no estado, demonstrou o perfil epidemiológico de óbitos por COVID-19, onde cuja maioria das vítimas era pessoas de 60 a 69 anos, do sexo masculino e os três primeiros municípios que apresentaram a maior letalidade da doença foi São Lourenço da Mata, seguido de Recife e Olinda.

De acordo com Freitas (2022), com base na prevalência de infecção pela COVID-19 entre profissionais de saúde na capital pernambucana, cerca de 17.516 casos de COVID-19 foram confirmados pelo método laboratorial de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), índices que estavam em ascensão desde março do mesmo ano. A partir de junho, os índices de infecções sofreram um leve declínio, porém, no fim do mesmo ano uma nova onda de infecções retoma e os índices, alavancaram novamente. Quanto aos índices de infecção com base na categoria profissional, destacaram-se os técnicos de enfermagem (2.129), médicos (1.902) e enfermeiros (1.371).

Até a SE 26 de 2023, Pernambuco se destacou dentre os estados do nordeste com altos índices, tanto quanto na incidência no número de casos cumulativo (1.185.892), quanto de óbitos (22.930) pela COVID-19, ficando atrás apenas dos estados da Bahia e Ceará (BRASIL, 2023).

3 PERGUNTA DA PESQUISA

Quais os fatores (sexo, idade, categoria profissional, raça, tabagismo, ingestão frequente de álcool, atividade física, comorbidades, uso crônico de medicamento, data do último diagnóstico COVID-19 e tipo de vacina) estariam influenciando na produção de anticorpos anti-Spike (IgG) dosados no período de 15 a 30 dias após a 4^a dose do imunizante de profissionais de saúde do Hospital das Clínicas da UFPE?

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Determinar quais os fatores (sexo, faixa etária, categoria profissional, raça, tabagismo, ingestão frequente de álcool, atividade física, comorbidades, uso crônico de medicamento, data do último diagnóstico COVID-19 e tipo de vacina) influenciam a produção de anticorpos anti-Spike (IgG) dosados no período de 15 a 30 dias após a 4^a dose do imunizante, entre profissionais de saúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco- UFPE.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil sóciodemográfico e clínico dos profissionais de saúde do Hospital das Clínicas que receberam a 4^a dose do imunizante contra a COVID-19;
- Descrever os esquemas vacinais contra COVID-19 utilizados por profissionais de saúde do Hospital das Clínicas da UFPE até a 4^a dose do imunizante;
- Comparar a produção de anticorpos anti-Spike (IgG) com base nas características biológicas (sexo, faixa etária e raça), categoria profissional, hábitos (tabagismo, ingestão frequente de álcool, atividade física), comorbidades, uso crônico de medicamento, data do último diagnóstico COVID-19, tipo de vacina e esquemas vacinais dos profissionais de saúde do Hospital das Clínicas da UFPE dosados no período de 15 a 30 dias após a 4^a dose do imunizante.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 DESENHO, POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo caracteriza-se como observacional descritivo analítico do tipo corte transversal, com uma população composta por profissionais de saúde, residentes médicos e multiprofissionais da área da saúde, que fizeram o uso da segunda dose de reforço (4^a dose) contra a COVID-19, que atuam no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), na cidade do Recife – PE, hospital universitário terciário, público, certificado junto aos Ministérios da Educação e da Saúde. Os profissionais de saúde foram abordados pelos pesquisadores no seu ambiente de trabalho e aqueles que cumpriam os critérios de inclusão e aceitavam participar do estudo foram incluídos. O Hospital das Clínicas, como todos os outros hospitais da região, fiscalizaram a utilização da imunização primária (duas primeiras doses) dos seus profissionais, entretanto, a utilização da 4^a dose dependeu da adesão individual e não existe um registro institucional quanto à proporção de profissionais que receberam a 4^a dose de vacina anti-COVID-19 e nem o momento da sua efetivação. O período de operacionalização ocorreu entre maio e dezembro de 2022.

5.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos profissionais de saúde do Hospital das Clínicas UFPE em atividade, com 18 anos ou mais, que completaram as duas doses primárias (como esquema vacinal completo), somado as duas doses de reforço contra a COVID-19 de qualquer imunizante, no período de 15 a 30 dias após aplicação da 4^a dose.

As informações referentes à imunização dos participantes foram obtidas dos comprovantes vacinais dos profissionais de saúde.

5.2 COLETA DE DADOS E AMOSTRAS

Cada participante da pesquisa assinou, em duas vias de igual teor, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**Apêndice A**), que lhe assegura o cumprimento das normas da resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde. Os

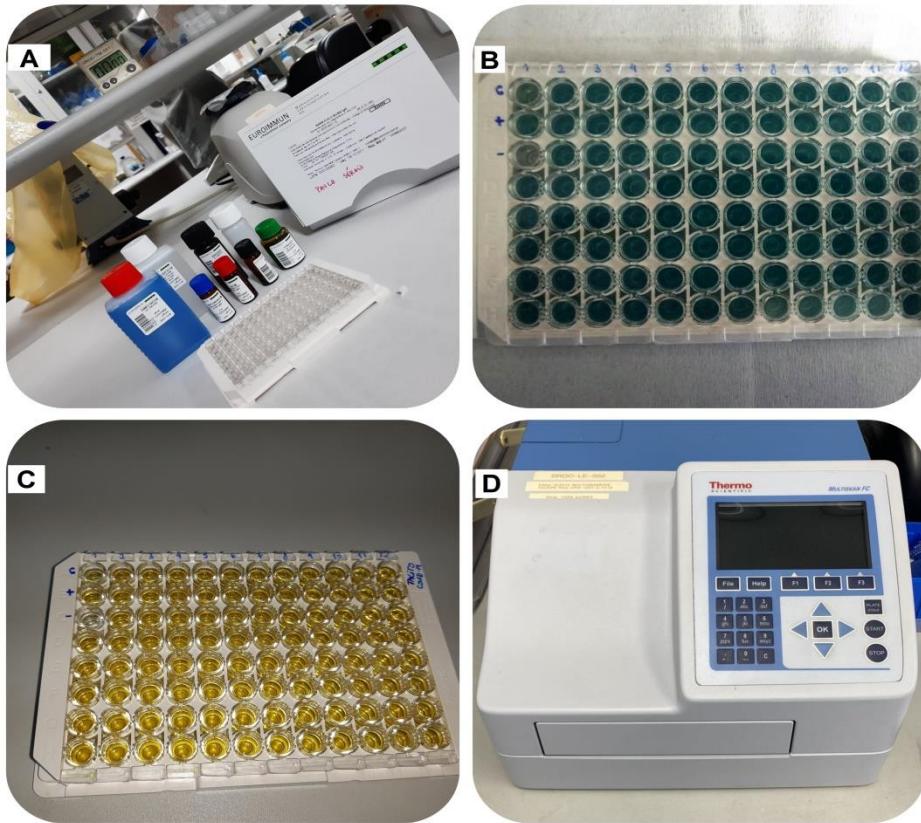
dados do perfil sóciodemográfico e clínico foram obtidos através da aplicação de um questionário (**Apêndice B**), e o laboratorial (ELISA), através da obtenção de 04 ml de sangue, em tubo seco, que foram armazenados (-20°C), processados e executados no Laboratório de Imunoparasitologia do Instituto Aggeu Magalhães – IAM/ Fiocruz – PE.

5.3 TESTE ELISA PARA A DETECÇÃO DO ANTI-SPIKE (IgG)

A determinação da concentração dos anticorpos Anti-SARS-CoV-2 foi realizada por meio da técnica de ELISA indireto, utilizando um kit comercial Anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA teste (EUROIMMUN®, Alemanha), que contém tiras de microplacas, cada uma com 8 poços descartáveis revestidos com o domínio S1 recombinante de proteínas spike do SARS-CoV-2. Esse kit consiste em um ensaio semiquantitativo *in vitro* para anticorpos humanos da imunoglobulina da classe IgG contra SARS-CoV-2 no soro ou plasma com EDTA.

A execução do teste ocorreu de forma manual seguindo as instruções do fabricante. Após o descongelamento das amostras de soro dos participantes, houve a etapa de incubação das amostras por 60 minutos a $+37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, onde as mesmas foram transferidas para os poços das microplacas, e revestidas por uma película de proteção. Após a etapa de incubação, seguiu-se com a etapa de lavagem, utilizando 300 μl de tampão de lavagem pronto de três ciclos repetidos. Foi inserido nos poços das microplacas 100 μl de conjugado enzimático (Anti-IgG humano marcado com peroxidase), seguido pelo revestimento de uma película protetora, e incubada por 30 minutos a $+37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Repetido a etapa de lavagem. Após a introdução de 100 μl de solução de substrato/cromógeno (Peróxido de hidrogênio) nos poços, seguido pela incubação de 30 minutos a uma temperatura ambiente ($+18^{\circ}\text{C}$ a $+25^{\circ}\text{C}$ protegido do contato direto com a luz) foi perceptível uma coloração verde nos poços das microplacas. Em seguida, foi introduzido nos poços 100 μl da solução de parada (Ácido Sulfúrico), que se deu na mesma velocidade em que a solução de substrato/cromógeno foi introduzida, alternando da cor verde para cor amarela nos poços das microplacas. Para a obtenção dos resultados, as microplacas seguiram para o leitor de ELISA (**Figura 8**).

Figura 8- Etapas de execução na realização do teste de ELISA indireto



Kit utilizado para realização do teste (A). Adição do substrato após incubação (B). Adição da solução de parada (Ácido Sulfúrico) (C). Leitor de ELISA (D).

Fonte: O Autor, (2023).

Portanto, os resultados foram expressos pela razão entre o valor de absorbância dos controles ou das amostras do paciente pelo valor de absorbância do calibrador (vide fórmula abaixo), onde quanto maior for à razão, maior será a concentração de anticorpos Anti-SARS-CoV-2.

$$\frac{\text{Absorbância do controle ou amostra do paciente}}{\text{Absorbância do calibrador}} = \text{razão}$$

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada através do software PRISM 5.0 Windows® (E.U.A.), sendo as análises de frequência dos dados realizadas através

do Excel (Microsoft). As variáveis categóricas foram expressas por meio de suas frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas foram expressas por Mediana e variação (Min-Máx). Para confirmação do pressuposto de homogeneidade foi utilizado o teste de Shapiro Wilker. As variáveis foram comparadas através dos testes não paramétricos, teste de Mann-Whitney (para duas comparações) e o teste de Kruskall-Walis (para mais de duas comparações) seguido do teste de Dunn's. Todas as conclusões estatísticas foram tomadas a um nível de significância de 5%.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa faz parte de um projeto maior intitulado “Avaliação dos níveis de anticorpos, citocinas, quimiocinas e status de ativação/inibição de PBMCs em profissionais de saúde e seus familiares vacinados contra o SARS-CoV-2” aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFPE/EBSERH (52932721.0.0000.8807) (**Anexo A**).

5.6 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

5.6.1 Variável dependente

Quadro 1- Definição e categorização da variável dependente

Tipo de Variável dependente	Definição	Categorização
Anticorpo anti-Spike (IgG)	Níveis de anticorpos anti-spike no soro dos indivíduos após a segunda dose de reforço (4ª dose)	Razão

Fonte: O Autor, (2023).

5.6.2 Variáveis independentes

Quadro 2- Definição e categorização das variáveis independentes

Tipos das variáveis independentes	Definição	Categorização
Sexo	Sexo biológico. Variável nominal dicotômica (masculino/feminino)	1. Masculino 2. Feminino
Faixa Etária	Intervalo de tempo entre a data do nascimento e a data de realização da coleta sanguínea. Variável qualitativa ordinal.	24-35 36-45 46-55 ≥56
Categoria Profissional	Profissão informada referida pelo indivíduo.	1. Técnico e Aux. Enfermagem 2. Enfermeiro 3. Médico e Residentes 4. Técnico em Farmácia/Farmacêutico residente/Nutricionista/ Psicólogo. 5. Fisioterapeuta/Fonoaudiólogo/Terapeuta Ocupacional/Técnico em Laboratório.
Raça	Características declaradas pelas pessoas. Variável qualitativa nominal.	1. Parda, indígena e amarela 2. Preta 3. Branca
Tabagismo	Condições declarada pelo indivíduo, durante o questionário sobre o hábito de fumar.	1. Sim 2. Não
Ingestão frequente de bebida alcoólica	Consumo de bebida alcoólica referido durante o questionário.	1. Sim 2. Não
Atividade Física	Prática de atividade física, referidas pelo indivíduo.	1. Sim 2. Não
Comorbidades	Existência de doenças, referidas pelo indivíduo.	1. Doença Cardiovascular 2. Doença Respiratória

		<ul style="list-style-type: none"> 3. Neoplasias 4. Doença Autoimune 5. Diabetes Mellitus 6. Doença Alérgica 7. Doença Hepática 8. Imunossupressão 9. Outras Comorbidades 10. Sem Comorbidades
Data do último diagnóstico COVID-19	Condições declarada pelo indivíduo, durante o questionário sobre a data do último diagnóstico COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não
Tipo de vacina	Uso do imunizante declarada pelo indivíduo durante o questionário (conferida em comprovante vacinal)	<ul style="list-style-type: none"> 1. CoronaVac/Sinovac 2. ChAdOx1 (AstraZeneca) 3. BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 4. Ad26.COV2.S (Janssen)

Fonte: O Autor, (2023).

6 RESULTADOS

Os dados sociodemográficos dos 182 profissionais de saúde imunizados com a quarta dose de vacina contra COVID-19 estão descritos na Tabela 1. Entre os participantes do estudo, predominou o sexo feminino (83,0%), a raça parda (50,5%) e a idade abaixo de 50 anos (78,6%). A média de idade dos participantes foi de $42,3 \pm 7,8$ (variação, 24 – 61) anos. Quanto à categoria profissional, predominaram os técnicos e auxiliares de enfermagem ($n = 98$, 53,8%). Aproximadamente, 59% ($n = 107$) dos profissionais não apresentavam comorbidades. O tabagismo foi relatado por 6% dos participantes, 54,4% referiram ingestão frequente de bebida alcoólica e 52,7% praticavam atividade física menos de duas vezes por semana (Tabela 1). Não foram observadas diferenças significantes quando comparados os níveis de anticorpos dos participantes com relação às variáveis sociodemográficas analisadas. Além disso, não foram observadas diferenças quando comparados os níveis de anticorpos, levando em consideração o tempo de diagnóstico do último evento de COVID-19 (Tabela 1).

Com relação ao tipo de vacina recebida por cada participante, foi avaliado o nível de anticorpo com relação à última vacina recebida (4^a dose), considerando as vacinas BNT162b2, ChAdOx1 e Ad26COV2.S e excluindo os que receberam a Coronavac/Sinovac como 4a dose, visto tratar-se apenas de dois indivíduos. Nesta análise, verificamos diferença estatística significante quando comparados os níveis de anticorpos dos participantes que receberam as vacinas do tipo BNT162b2 (Pfizer-Biontech) e a ChAdOx1(AstraZeneca), sendo a quantificação maior entre os que receberam a ChAdOx1(AstraZeneca) ($p = 0.01$) (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1- Quantificação e diferenciação quanto aos níveis de anticorpos anti-Spike (IgG) induzidos após o uso 4^a dose dos imunizantes contra COVID-19 nos profissionais de saúde do Hospital das Clínicas da UFPE frente aos fatores sociodemográficos e clínicos

Variáveis	n (%) (n = 182)	Anticorpos Mediana (mín – máx)	p-valor
Sexo			
Feminino	151 (83%)	6.03 (3.70 – 8.66)	
Masculino	31 (17%)	5.88 (4.48 – 7.62)	0.291**
Faixa etária			
<50 anos	143 (78.6%)	6.04 (3.70 – 8.66)	0.651**

≥50 anos	39 (21.4%)	5.90 (3.83 – 7.06)	
Raça			
Parda	92 (50.5%)	5.91 (3.70 – 8.31)	
Branca	67 (36.8%)	6.08 (3.77 – 8.66)	
Preta	21 (11.5%)	6.14 (5.07 – 7.62)	>0.05*
Outros	2 (1.1%)	5.52 (5.17 – 6.88)	
Categoria profissional			
Técnico e aux. Enfermagem	98 (53.8%)	6.03 (3.83 – 8.31)	
Enfermeiro, Médicos, Fisioterapeutas e Fonoaudiólogos	66 (36.3%)	6.02 (3.70 – 8.66)	
Farmacêuticos, técnico em farmácia, Nutricionista, Psicólogo, terapeuta ocupacional e técnico em laboratório	18 (9.9%)	5.76 (4.52 – 6.32)	0.06*
Comorbidades			
Sim	74 (41.3%)	5.99 (3.77 – 7.62)	
Não	105 (58.7%)	6.08 (3.70 – 8.66)	0.186**
Tabagismo			
Sim	11 (6%)	6.11 (5.06 – 6.82)	
Não	171 (94%)	6.01 (3.70 – 8.66)	0.699**
Ingestão frequente de bebida alcoólica			
Sim	99 (54.4%)	5.90 (3.70 – 7.62)	
Não	83 (45.6%)	6.08 (3.77 – 8.66)	0.524**
Atividade física ≥ 2 vezes por semana			
Sim	86 (47.3%)	6.02 (3.70 – 8.66)	
Não	96 (52.7%)	6.02 (3.77 – 8.31)	0.831**
Data do último diagnóstico			
COVID-19			
>6 meses	89 (48.9%)	6.03 (4.25 – 7.62)	
≤6 meses	69 (37.9%)	5.90 (3.70 – 8.31)	0.118*
Sem diagnóstico	24 (13.2%)	6.15 (5.10 – 8.66)	
Tipo de vacina			
BNT162b2 (Pfizer- BioNTech)	94	5.88 (3.70 – 7.06)*	
ChAdOx1 (AstraZeneca)	45	6.19 (4.48 – 8.66) *	0.01*
Ad26.COV2.S (Janssen)	41	6.03 (3.83 – 7.62)	
CoronaVac/Sinovac	02	5.22 (4.43 – 6.01)	

Fonte: Autor, (2023).
Mann-Whitney test** and Kruskal-Wallis test*.

Avaliamos também as diferenças na resposta de anticorpos, agrupando os participantes com os esquemas vacinais mais frequentes, quanto aos tipos de

vacinas, totalizando 170 profissionais (Tabela 2). Observa-se que todos 170 profissionais receberam o esquema vacinal inicial de duas doses com Corona Vac/Sinovac e a terceira dose com BNT162b2. O tipo de vacinas diferiu apenas na 4a dose, com esquemas contendo a BNT162b2 (Pfizer-Biontech) em 48,9%, ChAdOx1(AstraZeneca) em 23,1% e a Ad26COV2.S (Janssen) em 21,4% dos profissionais. A análise desses dados apontou para diferença entre os esquemas vacinais que tinham como 4^a dose as vacinas ChAdOx1 (AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer-Biontech) ($p = 0.03$), com níveis mais elevados para a imunização com vacina ChAdOx1(AstraZeneca).

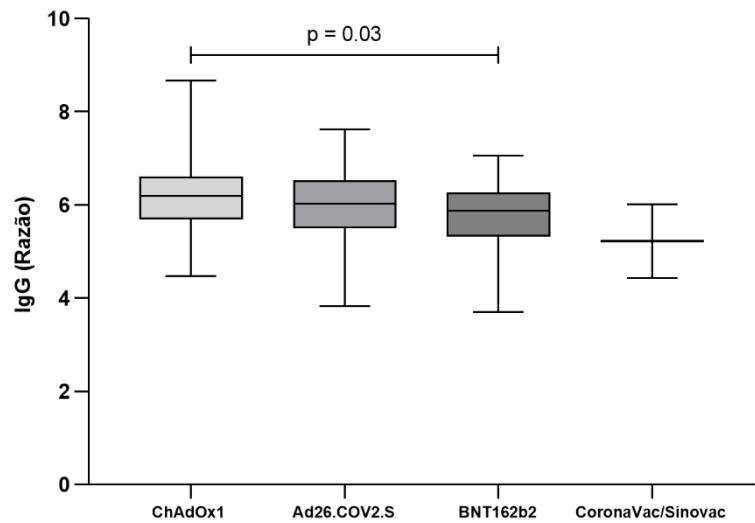
Tabela 2- Níveis de anticorpos anti-Spike (IgG) (mediana, mínima e máxima) presentes nos 170 profissionais de saúde com os três esquemas vacinais mais utilizados

Esquema vacinal	n (%) n = 170	IgG Mediana (Mín. – Máx.)	p-value
1 ^a dose: CoronaVac/Sinovac 2 ^a dose: CoronaVac/Sinovac 3 ^a dose: BNT162b2 4 ^a dose: ChAdOx1	42 (23.1%)	6.14 (4.48 – 8.66)*	
1 ^a dose: CoronaVac/Sinovac 2 ^a dose: CoronaVac/Sinovac 3 ^a dose: BNT162b2 4 ^a dose: Ad26.COV2.S	39 (21.4%)	6.03 (3.83 – 7.62)	0.03*
1 ^a dose: CoronaVac/Sinovac 2 ^a dose: CoronaVac/Sinovac 3 ^a dose: BNT162b2 4 ^a dose: BNT162b2	89 (48.9%)	5.88 (3.70 – 7.06)*	

Fonte: Autor, (2023).

Kruskal-Wallis test*.

Figura 9- Resposta de anticorpos IgG anti-Spike por tipo de vacina utilizado na quarta dose entre 182 profissionais de saúde



ChAdOx1 (AstraZeneca); BNT162b2 (Pfizer-BioNTech); Ad26.COV2.S (Janssen);
CoronaVac/Sinovac

Fonte: Autor, (2023).

7 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou, através de técnica semiquantitativa, os níveis de anticorpos IgG anti-Spike de profissionais de saúde no período de 15 a 30 dias após a aplicação da 4^a dose (2^a dose de reforço) de vacina contra a COVID-19.

A necessidade e efetividade da 4^a dose de vacina contra a COVID-19 foi confirmada por um estudo realizado em Israel em 2022, país que iniciou precocemente a vacinação da população com o imunizante BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Os autores estudaram 182.122 pares de indivíduos (não profissionais de saúde), comparando os que utilizaram apenas a 3^a dose com os que receberam a 3^a e a 4^a dose do imunizante BNT162b2 (Pfizer- BioNTech). O estudo mostrou que a 4^a dose previu em 45% o número de infecções, em 68% o número de hospitalizações, em 62% as formas graves da doença e em 76% o número de óbitos comparados aos que utilizaram apenas a 3^a dose (MAGEN et al., 2022)

Ao estudar os profissionais de saúde israelenses, observou-se que dentre 29.611 profissionais que receberam apenas a 3^a dose, 20% foram infectados com SARS-CoV-2, enquanto que, entre os 5.331 que receberam a 4^a dose, apenas 7% se infectaram. Sendo assim, utilizar a 4^a dose da vacina resultou num risco relativo de 0,35 (IC 0,32-0,39) frente a utilizar apenas a 3^a dose, entre os profissionais de saúde (COHEN et al., 2022). Nosso estudo não intencionou avaliar a efetividade da 4^a dose da vacina, mas determinar diferenças nos níveis de anticorpos IgG anti-Spike de acordo com as diferentes características sociodemográficas e clínicas, buscando fatores que poderiam resultar em diferenças nesses níveis.

O Brasil realizou um plano de vacinação heterólogo, com a maioria da população e dos profissionais de saúde tendo recebido a vacinação primária com duas doses de vacina de vírus inativado Corona Vac/Sinovac, enquanto os reforços de 3^a e 4^a doses foram efetuados com vacinas de vetor viral ChAdOx1 (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Janssen) e RNA mensageiro BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (RANZANI et al., 2022).

A partir de dezembro de 2022, momento posterior à inclusão dos indivíduos no nosso estudo, as vacinas de vetor viral ChAdOx1 (AstraZeneca) e Ad26.COV2.S (Janssen) passaram a ser indicadas apenas para pessoas acima dos 40 anos, devido ao risco elevado de eventos trombóticos em indivíduos mais jovens (BRASIL, 2023).

Nosso estudo apresentou níveis de anticorpos maiores em participantes que fizeram o uso da 4^a dose com o imunizante de técnica de adenovírus ChAdOx1 (AstraZeneca) do que mRNA BNT162b2 (Pfizer). Em um estudo realizado com os mesmos imunizantes, ChAdOx1 (AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer) em profissionais de saúde na República do Chipre, observou-se a eficácia da dose de reforço em aumentar os níveis de anticorpos com os dois tipos de imunizantes, bem como a escassez de estudos com ChAdOx1 (AstraZeneca) (DEEBA et al., 2022). No estudo cipriota, o imunizante BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) induziu maiores níveis de anticorpos, contudo esses níveis decaíram mais rápido em relação ao uso do ChAdOx1 (AstraZeneca). À vista disso, os autores reforçam que doses de reforço com a BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) e a ChAdOx1 (AstraZeneca) foram efetivas e promoveram fortes respostas de anticorpos em todos os participantes (DEEBA et al., 2022). Esse resultado concorda em parte com os dados do nosso estudo que mostrou, considerando o esquema vacinal, que a utilização dos imunizantes produzidos com a técnica de adenovírus e mRNA como dose reforço (4^a dose), foram efetivas e promoveram respostas de anticorpos em todos os participantes.

Entretanto, cabe ressaltar que nossos resultados mostram níveis mais elevados de IgG anti-spike com a vacina ChAdOx1 (AstraZeneca). Quando verificamos que todos os profissionais aqui estudados utilizaram BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) como 3^a dose, reforça-se a hipótese de que doses de reforço com vacinas heterólogas podem ser potentes indutores de resposta anticórpica, ou seja, ter utilizado uma vacina com mecanismo de ação diferente da dose anterior, pode ser fator importante para níveis mais prolongados de anticorpos em seu ensaio clínico, que comparou esquemas vacinais homólogos e heterólogos anti-COVID-19, mostrando a maior persistência das respostas imunes nestes últimos (MUNRO et al., 2021).

Em estudo com 473 profissionais da saúde na Tailândia, cujo esquema primário consistiu de duas doses de CoronaVac/Sinovac, ou seja, vírus inativado, os autores mostraram que a variação na resposta de anticorpos ao esquema primário de CoronaVac/Sinovac depende de características como idade, sexo, índice de massa corporal e doença subjacente. Após receber uma dose de reforço, os níveis de anti-SARS-CoV-2 foram significativamente maiores nos participantes que receberam a vacina BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) do que nas pessoas que receberam a vacina ChAdOx1 (AstraZeneca). No geral, no entanto, receber uma

dose de reforço da vacina BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) ou ChAdOx1 (AstraZeneca) promoveu fortes respostas de anticorpos, mesmo em idosos e naqueles com obesidade ou diabetes mellitus, resultados similares ao nosso estudo (PHUMISANTIPHONG et al., 2023). Tal achado foi similar aos nossos resultados, nos quais não encontramos diferenças de resposta anticórica relacionada aos fatores biológicos, comorbidades e hábitos, mesmo nos profissionais de maior risco para baixa resposta, fato que, no nosso estudo pode ter decorrido do predomínio de profissionais jovens, do sexo feminino e com reduzida taxa de tabagismo, protegendo-os da baixa resposta à imunização, além do uso de esquemas heterólogos, na sua maioria.

O presente estudo apresenta algumas limitações, tais como o número restrito de participantes, que decorreu, possivelmente, da baixa adesão às doses de reforço vacinal, no caso à 4^a dose, fato já referido em estudo realizado na Grécia, no qual demonstrou que 30% das enfermeiras referiam hesitação em receber a 4^a dose da vacina ao responder a questionário auto-aplicado (GALANIS et al., 2023). Fato similar foi descrito no estudo israelense com profissionais de saúde, mostrando que, enquanto a quase totalidade dos profissionais haviam recebido a 3^a dose de imunização, apenas 19% receberam a 4^a dose (COHEN et al., 2022). Outro fator limitante decorreu da inexistência de registro institucional das doses de reforço vacinal dos profissionais, fato que dificultou a randomização dos participantes e resultou na seleção por conveniência dos funcionários.

Apesar das limitações, este trabalho auxiliou na compreensão dos níveis de anticorpos presentes após a 4^a dose dos imunizantes em esquemas heterólogos entre profissionais de saúde e demonstrou que idade, sexo, raça, comorbidades e categoria profissional não modificaram esses níveis no grupo avaliado. Por outro lado, associou os maiores níveis de anticorpos IgG anti-Spike ao reforço de 4^a dose com vacina heteróloga em esquema que continha como imunizante primário CoronaVac/Sinovac, a 3^a dose com a vacina de RNA mensageiro BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) e 4^a dose com imunizante de técnica vetor viral ChAdOx1 (AstraZeneca). O estudo reforça a importância do planejamento e utilização de doses de reforço, principalmente para os grupos de risco, como os profissionais de saúde. Novas pesquisas, voltadas para esse grupo de risco são necessárias, visto que estão na linha de frente e necessitam de medidas de combate e prevenção

rigorosas quanto a COVID-19, principalmente diante do surgimento de novas variantes e cepas oriundas do vírus SARS-CoV-2.

8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidenciamos a presença de anticorpos anti-Spike (IgG) em 100% dos participantes. Dentre os esquemas vacinais, observou-se que 95% dos profissionais de saúde continham como esquema primário o imunizante CoronaVac/Sinovac. À vista disto houve o uso heterológico de imunizantes como doses reforço, bem como uma diferença significante dentre os imunizantes BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) e ChAdOx1 (AstraZeneca) ($p= 0.03$). Portanto, ambos imunizantes foram efetivos e promoveram respostas anticórpica em todos os participantes. Nossos resultados sugerem que doses de reforço sejam essenciais para a manutenção dos níveis protetores do anticorpo anti-Spike (IgG), combatendo a disseminação do SARS-CoV-2 e mitigando a morbimortalidade dentre os grupos de risco, principalmente dos profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS

ADDI, R. A., BENKSIM, A., & CHERKAOUI, M. (2021). A vacinação contra COVID-19 no Marrocos: uma história de sucesso em andamento. **Signa Vitae**, v. 17, n. 3, 250-255.

ANDERSEN, K.G. et al. A origem proximal do SARS-CoV-2. **Nat Med**, v. 26, p. 450-452, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.

ANKA, A. U. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 93 n.4, 2021. <https://doi.org/10.1111/SJI.12998>.

AKIRA, S.; UEMATSU, S.; TAKEUCHI, O. Pathogen recognition and innate immunity. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 783-801, 2006.

BAR-ON, Y. M. et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. **New england journal of medicine**, v. 385, n. 15, p. 1393-1400, 2021.

BATES, T. A. et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. **Science immunology**, v. 7, n. 68, 2022.

BATISTA, D.R. et al. Uso de anticoagulantes em pacientes com COVID-19: revisão sistemática “viva” e meta-análise. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 48, p. e20220041, 2022.

BAYRAM, A. et al. Quantitation of antibodies against SARS-CoV-2 spike protein after two doses of CoronaVac in health care workers. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 9, p. 5560-5567, 2021.

BEE, G. R. et al. Vacinas contra Covid-19 disponíveis no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 6246-6263, 2022.

BLANES, S. Primeiro medicamento de prevenção à COVID-19 chega ao Brasil. **Veja**, 2022. Disponível em: < <https://veja.abril.com.br/saude/primeiro-medicamento-de-prevencao-a-covid-19-chega-ao-brasil/> >. Acesso em: 11/06/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil**. Disponível em: < <https://covid.saude.gov.br/> >. Acesso em 02/07/2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **NOTA TÉCNICA Nº 393/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS**, de 02 de janeiro de 2023. Brasília, 2023. Disponível em : < <NT-393-Vac.-contra-a-Covid-19-com-vacinas-de-vetor-viral.pdf> (conass.org.br)>. Acesso em 24/07/2023.

BRANDÃO, Simone Cristina Soares et al. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020.

BRITO, Sávio Breno P. et al. Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020.

CAVALCANTE, J. R. et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

CHAPLIN, C. **Chaplin - Vida e Pensamentos**. Editora Martin Claret, p. 118, 1997.

CLAPHAM, H. et al. Seroepidemiologic study designs for determining SARS-CoV-2 transmission and immunity. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 9, p. 1978, 2020.

COHEN, M. J; OSTER, Y; MOSES, A. E; SPITZER, A; BENENSON, S; Israeli-Hospitals 4th Vaccine Working Group. Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. **JAMA Netw Open**. 2022 Aug 1;5(8):e2224657.

CARVALHO, Á. et al. Persistence of IgG COVID-19 antibodies: A longitudinal analysis. **Frontiers in public health**, v. 10, p. 1069898, 2023.

DAVANZO, G. G. et al. SARS-CoV-2 uses CD4 to infect T helper lymphocytes. **MedRxiv**, 2020.

DEEBA, E. et al. Evaluation of S1RBD-Specific IgG antibody responses following COVID-19 vaccination in healthcare professionals in Cyprus: A comparative look between the vaccines of Pfizer-BioNTech and AstraZeneca. **Microorganisms**, v. 10, n. 5, p. 967, 2022.

FILHO, P. S. P. S.; SILVA, M. J. S.; JÚNIOR, E. J. F.; et al. Vacinas contra Coronavírus (COVID-19; SARS-CoV-2) no Brasil: um panorama geral. **Research, society and development**, v. 10, n. 8, p. e26310817189-e26310817189, 2021.

FOWLKES, A. et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance. **Centers for Disease Control and Prevention**, v. 70, n. 34, p. 1167-1169, 2021.

FILHO, F. F. D. Características clínicas e desfechos de profissionais de saúde com covid-19 pré e pós-vacinação. Tese (Doutorado em Ciências Pneumológicas)-Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 99. 2022.

FREIRE, M. G. M. Vacina de Oxford: passaporte para a vida em liberdade? **Boletim P&D**, v. 3, n.7, 2020.

FREITAS, G. M. **Prevalência da infecção pela covid-19 entre profissionais de saúde do município de Recife-PE, entre 2020 e 2021**. 2022. 49 f. Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde)- Centro de Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Estudo aponta que mais de 4,5 mil profissionais de saúde morreram durante o auge da pandemia de COVID-19. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2022. Disponível em: <<https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/reportagem/estudo-aponta-que-mais-de-45-mil-profissionais-de-saude-morreram-durante-o-auge>> . Acesso em: 30 de Julho 2023.

GALANIS, P. et al. Predictors of second COVID-19 booster dose or new COVID-19 vaccine hesitancy among nurses: A cross-sectional study. **J Clin Nurs**. 2023 Jul;32(13-14):3943-3953.

GIRARDI, J. M.; ANDRADE, A. M.; RAMOS, M. C.; et al. Uso de máscaras para a redução da transmissão da COVID-19: revisão integrativa. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 32 n. 01, p. 17-30, 2021.

GORBALENYA, A. E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536-544, 2020.

HARTENIAN, E. et al. The molecular virology of coronaviruses. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 37, p. 12910-12934, 2020.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280. e8, 2020.

HOSSEINI, A. et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 132, p. 110859, 2020.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 19, n.3, 2021.

ISADORA, S. F.S. **COVID-19 no estado de Pernambuco: análise da mortalidade**. 2022. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso- Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

KHALIL, O. A. K; Khalil, S. S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista De Medicina**, 99(5), 473-479, 2020. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>

KONG, W. AGARWAL, P.P.; Chest Imaging Appearance of COVID-19 Infection. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v. 2, n. 1, p. 7-4, 2020.

KRAMMER, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**, v. 586, p. 516–527, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.

LIMA, M. L. S. O. et al. A química dos saneantes em tempos de COVID-19: você sabe como isso funciona?. **Rev. Química Nova**, v. 43, n. 5, p. 668-678, 2020.

LIMA, E. J. F. et al. Vaccines for COVID-19: state of the art. **Rev. Bras. Saúde Matem. Infant**, Recife, v. 21, n. 1, p. 13-19, fev. 2021.

LOU, B. et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, May 2020.

MACHADO, M. H. et al. Óbitos de médicos e da equipe de enfermagem por COVID-19 no Brasil: uma abordagem sociológica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, p. 405-419, 2023.

MAGEN, O. et al. Fourth dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 17, p. 1603-1614, 2022.

MAHMUDPOUR, M. et al. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. **Cytokine**, v. 133, p. 155151, 2020.

MAK, G. C. K. et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. **Journal of Clinical Virology**, v. 129, p. 104500, 2020.

MUNRO, A. P. S. et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. **Lancet**. 2021; 398(10318):2258-2276.

NASCIMENTO, C. B. C. et al. SARS-CoV2 e Covid-19: Aspectos fisiopatológicos e imunológicos, estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas SARS-CoV2. **Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação**, v. 1, n. 2, p. 122–158, 2020.

OLIVEIRA, A. G.; SILVEIRA, D. Vacinas contra a COVID-19: tecnologias e análise técnica de composição e implicações na imunização. **Article in Infarma - Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 33, e. 2, p. 103-105, jun.2021.

OLIVEIRA, L. N. et al. Avaliação da eficácia e segurança das principais vacinas utilizadas contra COVID-19 no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 31753-31767, 2022.

OLIVEIRA, H. F. et al. Análise do perfil epidemiológico dos profissionais da enfermagem acometidos pela COVID-19: repercussões para assistência. **Global Academic Nursing Journal**, v. 3, n. 1, 2022.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Painel do Coronavírus da OMS**. Genebra: OMS, 2023. Disponível em: < <https://covid19.who.int/> > . Acesso em: 30 jun. 2023.

ORAN, D. P.; TOPOL, E. J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. **Annals of internal medicine**, v. 173, n. 5, p. 362-367, 2020.

PASCOAL, D. B. et al. Síndrome Respiratória Aguda: uma resposta imunológica exacerbada ao COVID19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 2978-2994, 2020.

PEREIRA, A.; CRUZ, K. A. T.; LIMA, P. S. Principais aspectos do novo coronavírus sars-cov-2: uma ampla revisão. **Arquivos do MUDI**, v. 25, n. 1, p. 73-90, 2021.

PEREIRA, T. A. **Avaliação da imunidade humoral anti-SARS-CoV-2 em profissionais de saúde da ULSNE antes da primeira dose de reforço da vacina COVID-19**. 2022. 96 f. Dissertação (Ciências Aplicadas à Saúde)- Instituto Politécnico de Bragança e ao Instituto Politécnico da Guarda, Bragança, 2022.

PHUMISANTIPHONG, Uraporn et al. Comparison of antibody responses before and after booster doses with the Pfizer-BioNTech or Oxford–AstraZeneca vaccines in healthcare workers in Thailand. **Vaccine**: X, v. 13, p. 100277, 2023.

RANZANI, O. T. et al. Effectiveness of an inactivated Covid-19 vaccine with homologous and heterologous boosters against Omicron in Brazil. **Nat Commun**. 2022 Oct 6;13(1):5536.

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

ROMERO-IBARGUENGOITIA, M. et al. Analysis of immunization, adverse events, and efficacy of a fourth dose of BNT162b2 vaccine in health workers in Mexico, a pilot study. **Vaccines**, v. 10, n. 7, p. 1139, 2022.

SAMPAIO, C. J. S. Covid-19: etiologia, aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e epidemiologia. **Revista Saúde.com**, v. 16, n. 2, p. 1804- 1812, 2020.

SANTOS, A. A. R. et al. Diferentes aspectos da resposta imune no COVID-19. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 14, p. e423101422531, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i14.22531.

SIDDELL, Stuart G. et al. Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses (October 2018). **Archives of virology**, v. 164, n. 3, p. 943-946, 2019.

SOUZA, M. S. et al. Medidas de prevenção da transmissão de COVID-19 para profissionais do atendimento pré-hospitalar. **Revista Rene**, v. 22, e. 62524, 2021.

SOUZA, A.B. **Perfil da resposta imune humoral para sars-cov-2 na população de foz do iguaçu entre maio e setembro de 2020**. 2021. 47 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Ciências Biológicas-Ecologia e Biodiversidade) – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2021.

SHANG, J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, p. 11727-11734, 2020.

TANRIÖVER, 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**, v. 398, n. 10296, p. 213-222, 2021.

TEIXEIRA, C. F. S. et al. A saúde dos profissionais de saúde no enfrentamento da pandemia de Covid-19. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, p. 3465-3474, 2020.

TEIXEIRA, L. C. S. **Comparação das vacinas coronavac e astrazeneca aprovadas para uso emergencial no Brasil**. 2021. 66 f. Trabalho de Conclusão de

Curso (Bacharel em Biomedicina)- Fundação Educacional Vale do São Francisco, Iguatama, Minas Gerais, 2021.

USHER, A. D. The global COVID-19 treatment divide. **The Lancet**, v. 399, n. 10327, p. 779-782, 2022.

VIEIRA, L.M.F.; EMERY, E.; ANDRIOLI, A. COVID-19 - Diagnóstico Laboratorial para Clínicos. **SciELO Preprints**, 2020. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.411. Disponível em: <<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/411>>. Acesso em: 10 ago. 2023.

XIA, S. et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. **JAMA**, v. 324, n. 10, p. 951-960, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.15543.

ZHU, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England journal of medicine**, 2020.

APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES**



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTICORPOS, CITOCINAS, QUIMIOCINAS E STATUS DE ATIVAÇÃO/INIBIÇÃO DE PBMCs EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE E SEUS FAMILIARES VACINADOS CONTRA O SARS-COV-2**, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) **FILIPE CAVALCANTI QUEIROZ PEIXE** (Telefone: 81 99757-5246; e-mail: filipe.peixe@hotmail.com). Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Heloisa Ramos Lacerda de Melo; Virginia Maria Barros de Lorena; Paulo Sergio Ramos de Araujo; Patrícia Areias Feitosa Neves; Melyane Rocha Acioli e Tácito Henrique Gomes do Nascimento.

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 rubrique 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. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

➤ **Descrição da pesquisa:** Essa pesquisa pretende analisar a eficácia imunológica de indivíduos submetidos a vacinação contra a COVID-19. Sua participação é muito importante, pois, como vacinado contra a COVID-19, o (a) Sr (a) faz parte de um grupo de indivíduos que acredita-se possuir uma melhor resposta imune frente ao vírus. Desta forma, sua participação nos ajudará a esclarecer os mecanismos a resposta imune e a eficácia da vacinação para a população, trazendo benefício para outros indivíduos, que também serão vacinados contra a COVID-19.

➤ **Sua participação neste trabalho é voluntária e se dará através de:**

- 1- Permitir ao longo de 3 momentos (hoje, entre 6 meses a 1 ano após o esquema de vacinação e entre 1 a 2 anos após o esquema de vacinação) a coleta de até 5 (cinco) colheres de chá de sangue (cerca de 25 ml) através de um tubo adaptado a uma agulha, estéril e descartável. Esse procedimento é praticamente isento de risco, pois todo material utilizado é descartável e será realizado por profissionais qualificados e treinados. Para minimização destes riscos, os profissionais que irão realizar a coleta orientarão os participantes, caso ocorra dor ou mancha vermelha (hematoma), a aplicar gelo no local. O sangue será utilizado para estudar as células da imunidade e seus produtos secretados (anticorpos, quimiocinas e citocinas);
- 2- Preencher o questionário socioepidemiológico anexo;
- 3- Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

➤ Não haverá benefícios diretos para o voluntário da pesquisa, porém os benefícios indiretos se o(a) Sr(a) aceitar participar, será de contribuir para a geração de conhecimento sobre o a infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) e resposta imune frente o COVID-19. Caso o(a) Sr(a) não aceite participar da pesquisa, não haverá prejuízo algum.

➤ É importante você saber que um pouco da amostra de sangue será armazenada a -70°C para utilizações em pesquisas futuras. Essas amostras serão utilizadas nas pesquisas futuras com objetivos de: realizar novos estudos que complementem os objetivos aqui propostos a fim de fechar as “lacunas” no entendimento das respostas imunológicas de pessoas infectadas pelo COVID-19. Desta forma, se no futuro, sua amostra armazenada for utilizada para outra pesquisa, poderemos entrar em contato para preenchimento de outro TCLE. Informações sobre o andamento e resultados das pesquisas podem ser fornecidas para o (a) Sr (a), quando desejar através das formas de contato conosco, disponibilizadas ao final deste documento.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em planilhas, sob a responsabilidade do pesquisador principal, no endereço Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Campus da UFPE, Av. Moraes Rego, s/n, pelo telefone (81) 2101-2563, pelo período de mínimo 5 anos.

O Sr./Sra. poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador.

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 do HC/UFPE no endereço: (Av. Professor Moraes Rego, nº 1235, Cidade Universitária, 3º andar, Bloco C, Recife-PE, CEP : 50670-901, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cep.hcpe@ebsrh.gov.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 esclarecidos as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTICORPOS, CITOCINAS, QUIMIOCINAS E STATUS DE ATIVAÇÃO/INIBIÇÃO DE PBMCs EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE E SEUS FAMILIARES VACINADOS CONTRA O SARS-COV-2** 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 (opcional)

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

OBS: A folha com as assinaturas não pode estar em folha separada do texto do TCLE.

APÊNDICE B- QUESTIONÁRIO

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTICORPOS, CITOCINAS, QUIMIOCINAS E STATUS DE ATIVAÇÃO/INIBIÇÃO DE PBMCS EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE E SEUS FAMILIARES VACINADOS CONTRA O SARS-COV-2

zona _____ (cognitivo) sintomatológico ()

sinusite/otite ()

QUESTIONÁRIO

Entrevistador _____ Data da entrevista ____/____/____

Local da entrevista: _____ (ambiente) sintomatológico ()

Nome Completo: _____

Telefone (celular): _____ e-mail: _____

Cidade/Estado: _____

Data de Nascimento: _____ Sexo: () Masculino () Feminino

Qual a profissão? _____ Setor de trabalho: _____

Grau de instrução:

() Analfabeto; () Fundamental () completo () incompleto;

Superior () completo () incompleto; Outro: _____

Estado Civil:

() Solteiro () Casado () Divorciado () Viúvo

Raça:

() branca () preto () indígena

() parda () amarelo () outra: _____

Residente em:

() Recife -PE () Outro estado: _____

() Zona Metropolitana do Recife () Outro: _____

() Interior do estado

(Cidade: _____)

Você tem plano de saúde:

() Sim () sim () () ()

() Não () Não () ()

Já utilizou o SUS para algum tratamento:

Você fuma:

- diariamente não fumo
 ocasionalmente Ex-fumante (tempo: _____ anos)

Você faz uso de bebida alcoólica?

- não 1-3 dias/semana
 ocasionalmente 4 ou mais dias/semana

Prática de atividade física?

- uma vez por semana todos os dias
 duas vezes por semana não pratica
 três vezes por semana atividades esporádicas

Possui comorbidade?

- Doença Cardiovascular, qual? _____
 Doença Respiratória, qual? _____
 Neoplasia, qual? _____
 Diabetes Mellitus _____
 Doença Autoimune, qual? _____
 Doença Alérgica, qual? _____
 Doença Hepática, qual? _____
 Doença Renal, qual? _____
 Imunossuprimido, qual medicamento de uso? _____
 Sem comorbidades
 Outras, qual? _____

Faz uso de algum medicamento?

- Sim Não

Alguns deles é: (descrever)

- corticoide? _____
 quimioterápico _____
 anticorpo monoclonal _____

Já foi diagnosticado com COVID-19? (se tiver exame positivo, anexar)

SIM → () 1 vez 2 vezes 3 vezes 4 vezes 5 ou mais vezes

NÃO anexar foto de exame

Após a vacinação foi diagnosticado com COVID-19? (se tiver exame positivo, anexar)

SIM → () 1 vez 2 vezes 3 vezes 4 vezes 5 ou mais vezes

NÃO anexar foto de exame

Data do último diagnóstico: _____

< 1 mês 1-6 meses 7-12 meses > 12 meses

Qual método do último diagnóstico:

RT-PCR teste molecular

TESTE RÁPIDO ANTÍGENO teste de imunoensaio

Outro: _____

Teve algum sintoma no último diagnóstico?

Assintomático Diarreia

Febre Dor de cabeça

Tosse seca Perda de paladar ou olfato

Cansaço/fraqueza/dor no corpo Dificuldade de respirar ou falta de ar

Dor de garganta Outro: _____

Ficou internado no último diagnóstico?

Não Sim, entre 2 e 4 semanas

Sim, menos que 2 semanas Sim, mais que 4 semanas

Se hospitalizado: enfermaria UTI

Utilizou medicamentos para tratamento no último diagnóstico de COVID-19?

Não Antibióticos;

Inflamatórios não esteroides; Anticoagulante

Inflamatórios Esteroides; Outro: _____

Ficou internado em algum outro diagnóstico anterior de COVID-19?

- Não Sim, entre 2 e 4 semanas
 Sim, menos que 2 semanas Sim, mais que 4 semanas

Se hospitalizado: () enfermaria () UTI

Utilizou medicamentos para tratamento em algum outro diagnóstico anterior de COVID-19?

- Não Antibióticos;
 Inflamatórios não esteroides; Anticoagulante
 Inflamatórios Esteroides; Outro: Outro: _____

Qual vacina utilizada para as duas primeiras doses? (anexar comprovante de vacinação)

Qual vacina utilizada para a 3^a dose (1^a dose reforço)? (anexar comprovante de vacinação)

- () AstraZeneca () Pfizer Data: _____/_____/_____

() CoronaVac () Janssen

Qual vacina utilizada para a 4^a dose (2^a dose reforço)? (anexar comprovante de vacinação)

- () AstraZeneca () Pfizer Data: _____/_____/_____

() CoronaVac () Janssen

Observações relevantes feitas pelo pesquisador: _____

ANEXO A- APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



PARECER CONSUSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Titulo da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTICORPOS, CITOCINAS, QUIMIOCINAS E STATUS DE ATIVAÇÃO/INIBIÇÃO DE PBMCs EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE E SEUS FAMILIARES VACINADOS CONTRA O SARS-COV-2

Pesquisador: Filipe Peixe

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52932721.0.0000.8807

Instituição Proponente: Pós-Graduação em Medicina Tropical

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.164.915

Apresentação do Projeto:

É um estudo de coorte prospectivo com Profissionais de saúde que atuam no Hospital das Clínicas da Universidade

Federal de Pernambuco, situado em Recife-PE e que irão receber ou já receberam a vacina contra o SARSCoV-2 (Oxford/AstraZeneca, CoronaVac, Pfizer ou Janssen) e seus familiares (não profissionais de saúde),

que também receberam a vacina contra o SARS-(Oxford/AstraZeneca, CoronaVac, Pfizer ou Janssen).

Com um n= 400 indivíduos, que teve o cálculo baseado em:

Considerando a aplicação atual de 2.661.328 de doses da vacina contra o SARS-CoV-2 na população recifense e que este é o público alvo da nossa pesquisa, através dos cálculos utilizando uma margem de erro de 5% e confiabilidade de 95%, estimou-se que o número de amostras que devem ser utilizadas no estudo é de 400.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Avaliar os níveis séricos de anticorpos, citocinas e quimiocinas o status de ativação/inibição das células mononucleares do sangue periférico (PBMCs, do inglês peripheral blood mononuclear cells)

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do	
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 50.670-901
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743	E-mail: cep.hope@ebserh.gov.br

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 5.164.915

e a relação desses resultados com os dados socioepidemiológicos e infecções pós vacina de profissionais de saúde (indivíduos mais expostos à infecção) e seus familiares (indivíduos menos expostos à infecção) antes e após o esquema de vacinação contra o SARS-CoV-2.

Objetivos Específicos

- Avaliar nos profissionais de saúde (mais expostos a infecção) e seus familiares (menos expostos a infecção) antes (no qual amostras dos profissionais serão obtidas através de aliquotas de soro estocadas, obtidas no próprio Hospital das Clínicas, provenientes do inquérito sorológico ocorrido no primeiro semestre de 2020) e após o esquema de vacinação:
 - a) Níveis de anticorpos em amostras de soro;
 - b) Níveis das citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- e TNF em amostras de soro;
 - c) Níveis de quimiocinas CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, CXCL9/MIG, CCL2/MCP-1 e CXCL10/IP-10 em amostras de soro.
- Relacionar os níveis de anticorpos IgG, citocinas e quimiocinas acima citadas com os dados socioepidemiológicos (Idade, Sexo, Profissão, Histórico de infecção pelo SARS-CoV-2 e Comorbidades) e o destecho de possíveis infecções pós vacina.
- Avaliar o status de ativação/inibição celular de linfócitos TCD4 e TCD8 e de monócitos no sangue periférico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos à saúde proporcionados aos participantes da pesquisa são: no momento da coleta sanguínea o indivíduo poderá sentir um leve mal-estar, principalmente em estado de jejum e por alteração emocional, também possível incômodo no momento da penetração da agulha utilizada para este procedimento, além disso, poderão aparecer manchas arroxeadas em seu braço após algumas horas da coleta sanguínea. Como risco a saúde psíquica, o participante poderá sentir constrangimento no momento da aplicação do questionário.

Benefícios: Para os participantes da pesquisa, os benefícios indiretos incluem: beneficiar as suas novas gerações contribuindo para o esclarecimento sobre a imunização dos pacientes para a COVID-19, doença que hoje se apresenta como uma pandemia e afeta todo o mundo com altos índices de mortalidade. Deixamos claro que essa pesquisa não irá proporcionar benefício direto através da mudança nos procedimentos médicos adotados atualmente e não serão aplicados novos

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do	
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 50.670-901
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743	E-mail: cep.hcpe@ebserh.gov.br

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 5.164.915

tipos de imunização nos indivíduos envolvidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa aborda a importância de estudos que relatam as respostas imunológicas após a vacinação. Relata o uso de vacinas como estratégias de controle da disseminação do SARS-CoV-2 e minimização da possibilidade de reinfecção. Abordando a necessidade na qualidade e longevidade da memória imunológica dos indivíduos vacinados.

Informa que apesar das vacinas contra o SARS-CoV-2 em uso no Brasil são seguras, imunogênicas e induzem boas respostas de anticorpos neutralizantes, há algumas lacunas que permeiam na comunidade científica.

E, justifica a pesquisa afirmando irá viabilizar a compreensão da cinética de resposta imune em decorrência da vacinação, entre grupos mais expostos à infecção, como os profissionais de saúde e seus familiares (grupo menos exposto à infecção, em comparação aos profissionais de saúde) é de suma importância para o esclarecimento dos aspectos imunes que estão envolvidos na imunização inicial da população e base para estudos futuros e controle da pandemia. Assim, o objetivo deste projeto é avaliar a expressão dos níveis séricos de anticorpos, citocinas e quimiocinas, bem como o status de ativação/inibição das células mononucleares do sangue periférico em profissionais de saúde, bem como seus familiares antes e após a vacinação contra o SARS-CoV-2.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pendências contempladas.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do

Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901

UF: PE Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cep.hcpe@ebserh.gov.br

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 5.164.915

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências contempladas e projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_1761399.pdf	25/11/2021 15:40:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID_AC_Fcqpeixe_atualizado25_11.docx	25/11/2021 15:39:53	Filipe Peixe	Aceito
Outros	Carta_Pendencias.docx	24/11/2021 16:43:49	Filipe Peixe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado_22_11.doc	24/11/2021 16:41:23	Filipe Peixe	Aceito
Outros	Lattes_Patricia_novo.pdf	29/10/2021 10:44:08	Filipe Peixe	Aceito
Outros	Lattes_Melayne.pdf	29/10/2021 10:40:58	Filipe Peixe	Aceito
Cronograma	Cronograma_Atualizado_29_10.docx	29/10/2021 10:38:21	Filipe Peixe	Aceito
Outros	Lattes_Virginia.pdf	26/10/2021 15:35:28	Filipe Peixe	Aceito
Outros	Lattes_Tacito.pdf	26/10/2021 15:35:05	Filipe Peixe	Aceito
Outros	Lattes_Paulo.pdf	26/10/2021 15:34:40	Filipe Peixe	Aceito
Outros	Lattes_Heloisa.pdf	26/10/2021 15:32:39	Filipe Peixe	Aceito
Outros	Lattee_Filipe.pdf	26/10/2021 15:32:07	Filipe Peixe	Aceito
Outros	declaracao_20201026896.pdf	26/10/2021 15:28:24	Filipe Peixe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_NPD.pdf	26/10/2021 15:24:38	Filipe Peixe	Aceito
Declaração de	Anuencia_Deptolmunologia_FRF.pdf	26/10/2021	Filipe Peixe	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Alia Norte, 1º sala à esquerda do

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cep.hcpe@ebsrh.gov.br

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 5.164.915

Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Deptolmunologia_FRF.pdf	15:24:15	Filipe Peixe	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_PESQUISADORES.pdf	26/10/2021 15:22:36	Filipe Peixe	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_atual_ASSINADA.pdf	26/10/2021 15:15:35	Filipe Peixe	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termodecompromissoeconfidencialidad e_FILIPE_assinado.pdf	08/06/2021 16:22:38	Filipe Peixe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_HC_EBSERH.pdf	08/06/2021 16:21:46	Filipe Peixe	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 14 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Ana Caetano
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235. Bloco C.3º andar do prédio principal. Ala Norte. 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-001
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br

ANEXO B- ARTIGO IRÁ SER PUBLICADO À REVISTA TROPICAL MEDICINE & INTERNATIONAL HEALTH

NÍVEIS DE ANTICORPOS ANTI-SPIKE EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE DE UM HOSPITAL BRASILEIRO VACINADOS COM A QUARTA DOSE CONTRA COVID-19 EM ESQUEMA HETERÓLOGO

Tácito Henrique Gomes do Nascimento¹, Virginia Maria Barros de Lorena², Filipe Cavalcanti Queiroz Peixe¹, Ana Karine de Araújo Soares³, Heloísa Ramos Lacerda^{1,4}

1 Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco, Av. da Engenharia 531-611, Recife 50670-901, Brasil

2 Laboratório de Imunoparasitologia, CPqAM, Fiocruz, Recife, PE, Brasil

3 Departamento de Investigação Científica – Fundação Altino Ventura, Recife, PE, Brasil

4 Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Corresponding author:

Tácito Henrique Gomes do Nascimento

Tel:: +55 87 99663-5308

E-mail: tacito.henrique@ufpe.br.

A COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, tornou-se um dos maiores desafios para os profissionais de saúde, em virtude do seu elevado risco de contaminação, adoecimento e óbito. Níveis de anticorpos anti-Spike, induzidos pela imunização contra o SARS-CoV-2 tornou-se importante marcador de proteção para esse grupo. O objetivo do estudo foi conhecer quais fatores podem influenciar diferenças nos níveis de anticorpos IgG anti-Spike produzidos após a 4^a dose de reforço da vacina contra COVID-19 em profissionais de saúde em um hospital terciário brasileiro (Hospital das Clínicas da UFPE), com ênfase para o esquema vacinal utilizado. A avaliação do anticorpo foi realizada através de um Ensaio Imunoenzimático Indireto (ELISA) no Laboratório de Imunoparasitologia do Instituto Aggeu Magalhães – IAM/ Fiocruz – PE. Foram incluídos 182 profissionais, a maioria do sexo feminino (83,0%), com idade \leq 50 anos (78,6 %), da raça parda (50,5%) e da categoria profissional de técnicos/auxiliares de enfermagem (53,8%). Não foram observadas diferenças quando comparados os níveis de anticorpos com relação às variáveis sociodemográficas ou tempo de diagnóstico após o último evento de COVID-19. Quando comparados os níveis de anticorpos IgG anti-Spike induzido pela 4^a dose, os imunizantes ChAdOx1 (AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer- BioNTech), apresentaram uma diferença estatística significante, sendo a quantificação maior no grupo que utilizou a ChAdOx1 (AstraZeneca) como imunizante de reforço ($p = 0.01$). Quanto aos esquemas vacinais, observou-se que 95% dos participantes utilizaram CoronaVac/Sinovac como esquema primário, entretanto, houve uma diferença significante das respostas quanto ao uso heterogêneo dos imunizantes ChAdOx1 (AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) como 4^a dose ($p = 0.03$). Por fim, a 4^a dose reforço com vacina de vetor viral ChAdOx1 (AstraZeneca) induziu maiores níveis de anticorpos que a BNT162b2 (Pfizer-Biontech), em esquema vacinal heterólogo. O estudo reforça a importância do planejamento e utilização de doses de reforço, principalmente para os grupos de risco, como os profissionais de saúde.

Palavras-chaves: anticorpos anti-Spike; vacina anti-COVID-19; doses de reforço; profissionais de saúde, esquema vacinal heterólogo.

INTRODUÇÃO

Os profissionais de saúde estão na linha de frente do combate à pandemia da COVID-19, pois realizam avaliações clínicas e intervenções necessárias à recuperação da saúde dos pacientes infectados [1]. Os trabalhadores da saúde estão submetidos a elevados riscos de contaminação e óbito, que decorrem de fatores de risco individuais, somados à exposição no ambiente de trabalho. Sendo assim, além do uso de medidas de proteção individuais, a vacinação é uma das medidas mais importantes de combate e prevenção ao COVID-19 nesse grupo [2].

As vacinas contra a COVID-19 reduzem efetivamente a morbimortalidade, entretanto as respostas de anticorpos tendem a diminuir ao longo do tempo, necessitando de reforços periódicos [3]. Após as doses iniciais, que no Brasil ocorreram majoritariamente com a vacina de vírus inativado Sinovac/CoronaVac, constatou-se a necessidade do uso de doses de reforço frente ao declínio de anticorpos e o surgimento de variantes do SARS-CoV-2. Em virtude da baixa efetividade da vacina de vírus inativado, o governo brasileiro adotou doses de reforço (terceira dose) com vacinas heterólogas, ou seja, vacinas diferentes das usadas anteriormente. Clemens *et al.* mostraram que, após a vacinação primária com Sinovac/CoronaVac, a terceira dose de vacina (primeiro reforço) feita com vacinas heterólogas, foi mais efetivo na produção de anticorpos anti-spike e na neutralização de vírus vivos contra as variantes delta e ômicron do Sars-CoV-2, do que aqueles induzidos pela vacina homóloga Sinovac/Coronavac [4].

Jamalidoust et al., (2023) realizou um estudo com dados de 10.581 profissionais de saúde para avaliar o número de infecções sintomáticas desde o período pré-vacina até quatro meses após a aplicação da terceira dose. O estudo evidenciou que, no total, 53% deles desenvolveram infecção sintomática por SARS-CoV-2 entre 1 e 5 vezes. Dentre eles, 20,7% experimentaram infecção natural (antes da vacina) e 32,3% apresentaram infecção após terem recebido as duas doses da vacinação primária para o SARS-CoV-2. Os maiores picos naturais de infecção ocorreram durante o intervalo de administração da primeira e segunda dose da primeira série de vacinação, enquanto o pico mais alto de infecção nos vacinados ocorreu durante a onda ômicron, simultaneamente à administração da terceira dose de vacinação [5].

A persistência de novas infecções pelo SARS-Cov-2, a queda de anticorpos ao longo do tempo e o aparecimento de novas variantes virais, sustentam a importância de estudos sobre a proteção vacinal com doses de reforço entre profissionais de saúde. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a produção de anticorpos IgG anti-Spike e determinar quais os fatores

(sexo, faixa etária, categoria profissional, raça, tabagismo, ingestão de álcool, atividade física, comorbidades, intervalo do último diagnóstico COVID-19, tipo de vacina e composição do esquema vacinal) poderiam estar influenciando os seus níveis, dosados no período de 15 a 30 dias após a quarta dose do imunizante, entre profissionais de saúde de um hospital brasileiro.

MÉTODOS

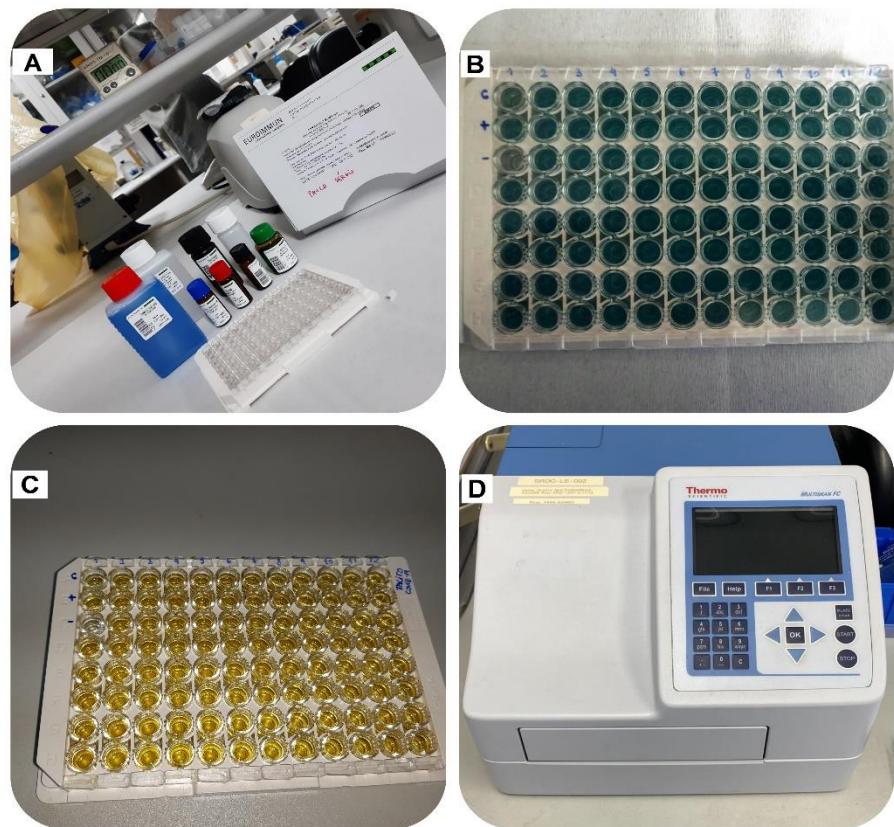
Desenho do estudo, participantes e coleta de dados – este é um estudo observacional descritivo analítico do tipo corte transversal, realizado com uma população composta por profissionais de saúde que receberam a quarta dose (segunda dose de reforço) da vacina contra a COVID-19 e que atuavam no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), na cidade do Recife/PE, Brasil. O período de operacionalização desta pesquisa ocorreu entre maio e dezembro de 2022. Os profissionais de saúde foram abordados pelos pesquisadores no seu ambiente de trabalho em expedientes diurnos e noturnos e aqueles que cumpriam os critérios de inclusão e aceitavam participar do estudo foram incluídos. O total de profissionais de saúde do HC-UFPE é de 2.441. Destes, 182 profissionais preenchiam os critérios e se voluntariaram para participar, correspondendo a 7,5% dos profissionais de saúde do hospital. Não existem dados quanto à proporção de profissionais que receberam a 4^a dose de vacina anti-COVID-19 no HC-UFPE e nem o momento da sua efetivação, visto que apenas a vacinação primária foi controlada e fiscalizada pelos setores de recursos humanos do hospital. Cada participante da pesquisa assinou, em duas vias iguais, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados do perfil sociodemográfico e clínico foram obtidos através da aplicação de um formulário de Pesquisa, e as análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Imunoparasitologia do Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães (IAM-Fiocruz, PE). Para as análises laboratoriais, foram obtidas amostras de sangue, no volume de 04 mL, coletado em tubo seco para obtenção do soro. As amostras de soro foram armazenadas a -20°C para posterior realização do ELISA.

Teste ELISA para a detecção do Anti-spike (IgG)

A avaliação semiquantitativa dos anticorpos Anti-SARS-CoV-2 foi realizada por meio da técnica de ELISA indireto, utilizando um kit comercial Anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA teste (EUROIMMUN®, Alemanha), que contém tiras de microplacas, cada uma com 8 poços descartáveis revestidos com o domínio S1 recombinante de proteínas Spike do SARS-CoV-2. Esse é um ensaio semiquantitativo *in vitro* para anticorpos humanos da imunoglobulina da

classe IgG contra SARS-CoV-2 no soro ou plasma com EDTA. Os resultados foram expressos pela razão entre o valor de absorbância da amostra do paciente ou do controle pelo valor de absorbância do calibrador, onde quanto maior for a razão, maior será a concentração de anticorpos Anti-SARS-CoV-2. Todo o desenvolvimento do ensaio foi realizado conforme as orientações do fabricante plasma com EDTA.

Figura 1- Etapas de execução na realização do teste de ELISA indireto



Kit utilizado para realização do teste (A). Adição do cromógeno após incubação (B). Adição do substrato após incubação em temperatura ambiente (C). Leitor de ELISA (D).

Análise estatística

Análise estatística - A análise estatística dos dados foi realizada através do software PRISM 5.0 Windows® (E.U.A.), sendo as análises de frequência dos dados realizadas através do Excel (Microsoft). As variáveis categóricas foram expressas por meio de suas frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas foram expressas por Média/desvio padrão e

Mediana/variação (Min-Máx). Para confirmação do pressuposto de homogeneidade foi utilizado o teste de Shapiro Wilker. As variáveis foram comparadas através dos testes não paramétricos, teste de Mann-Whitney e o teste de Kruskall-Walis seguido do teste de Dunns. Todas as conclusões estatísticas foram tomadas a um nível de significância de 5%.

Aspectos éticos - A pesquisa faz parte de um projeto maior intitulado “Avaliação dos níveis de anticorpos, citocinas, quimiocinas e status de ativação/inibição de PBMCs em profissionais de saúde e seus familiares vacinados contra o SARS-CoV-2” aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFPE/EBSERH (52932721.0.0000.8807).

RESULTADOS

Os dados sociodemográficos dos 182 profissionais de saúde imunizados com a quarta dose de vacina contra COVID-19 estão descritos na Tabela 1. Entre os participantes do estudo, predominou o sexo feminino (83,0%), a raça parda (50,5%) e a idade abaixo de 50 anos (78,6%). A média de idade dos participantes foi de $42,3 \pm 7,8$ (variação, 24 – 61) anos. Quanto à categoria profissional, predominaram os técnicos e auxiliares de enfermagem (n = 98, 53,8%). Aproximadamente, 59% (n = 107) dos profissionais não apresentavam comorbidades. O tabagismo foi relatado por 6% dos participantes, 54,4% referiram ingestão frequente de bebida alcoólica e 52,7% praticavam atividade física menos de duas vezes por semana (Tabela 1). Não foram observadas diferenças significantes quando comparados os níveis de anticorpos dos participantes com relação às variáveis sociodemográficas analisadas. Além disso, não foram observadas diferenças quando comparados os níveis de anticorpos, levando em consideração o tempo de diagnóstico do último evento de COVID-19 (Tabela 1).

Com relação ao tipo de vacina recebida por cada participante, foi avaliado o nível de anticorpo com relação à última vacina recebida (4^a dose), considerando as vacinas BNT162b2, ChAdOx1 e Ad26COV2.S e excluindo os que receberam a Coronavac/Sinovac como 4a dose, visto tratar-se apenas de dois indivíduos. Nesta análise, verificamos diferença estatística significante quando comparados os níveis de anticorpos dos participantes que receberam as vacinas do tipo BNT162b2 (Pfizer-Biontech) e a ChAdOx1(AstraZeneca), sendo a quantificação maior entre os que receberam a ChAdOx1(AstraZeneca) ($p= 0.01$) (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1- Quantificação e diferenciação quanto aos níveis de anticorpos anti-Spike (IgG) induzidos após o uso 4^a dose dos imunizantes contra COVID-19 nos profissionais de saúde do Hospital das Clínicas da UFPE frente aos fatores sociodemográficos e clínicos

Variáveis	n (%) (n = 182)	Anticorpos Mediana (mín – máx)	p-valor
Sexo			
Feminino	151 (83%)	6.03 (3.70 – 8.66)	0.291**
Masculino	31 (17%)	5.88 (4.48 – 7.62)	
Faixa etária			
<50 anos	143 (78.6%)	6.04 (3.70 – 8.66)	0.651**
≥50 anos	39 (21.4%)	5.90 (3.83 – 7.06)	
Raça			
Parda	92 (50.5%)	5.91 (3.70 – 8.31)	
Branca	67 (36.8%)	6.08 (3.77 – 8.66)	>0.05*
Preta	21 (11.5%)	6.14 (5.07 – 7.62)	
Outros	2 (1.1%)	5.52 (5.17 – 6.88)	
Categoria profissional			
Técnico e aux. Enfermagem	98 (53.8%)	6.03 (3.83 – 8.31)	
Enfermeiro, Médicos, Fisioterapeutas e Fonoaudiólogos	66 (36.3%)	6.02 (3.70 – 8.66)	
Farmacêuticos, técnico em farmácia, Nutricionista, Psicólogo, terapeuta ocupacional e técnico em laboratório	18 (9.9%)	5.76 (4.52 – 6.32)	0.06*
Comorbidades			
Sim	74 (41.3%)	5.99 (3.77 – 7.62)	0.186**
Não	105 (58.7%)	6.08 (3.70 – 8.66)	
Tabagismo			
Sim	11 (6%)	6.11 (5.06 – 6.82)	0.699**
Não	171 (94%)	6.01 (3.70 – 8.66)	
Ingestão frequente de bebida alcoólica			
Sim	99 (54.4%)	5.90 (3.70 – 7.62)	0.524**
Não	83 (45.6%)	6.08 (3.77 – 8.66)	
Atividade física ≥ 2 vezes por semana			
Sim	86 (47.3%)	6.02 (3.70 – 8.66)	0.831**
Não	96 (52.7%)	6.02 (3.77 – 8.31)	
Data do último diagnóstico COVID-19			
>6 meses	89 (48.9%)	6.03 (4.25 – 7.62)	
≤6 meses	69 (37.9%)	5.90 (3.70 – 8.31)	0.118*
Sem diagnóstico	24 (13.2%)	6.15 (5.10 – 8.66)	
Tipo de vacina			
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	94	5.88 (3.70 – 7.06)*	0.01*
ChAdOx1 (AstraZeneca)	45	6.19 (4.48 – 8.66)*	

Ad26.COV2.S (Janssen)	41	6.03 (3.83 – 7.62)
CoronaVac/Sinovac	02	5.22 (4.43 – 6.01)

Fonte: Autor, (2023).
Mann-Whitney test** and Kruskal-Wallis test*.

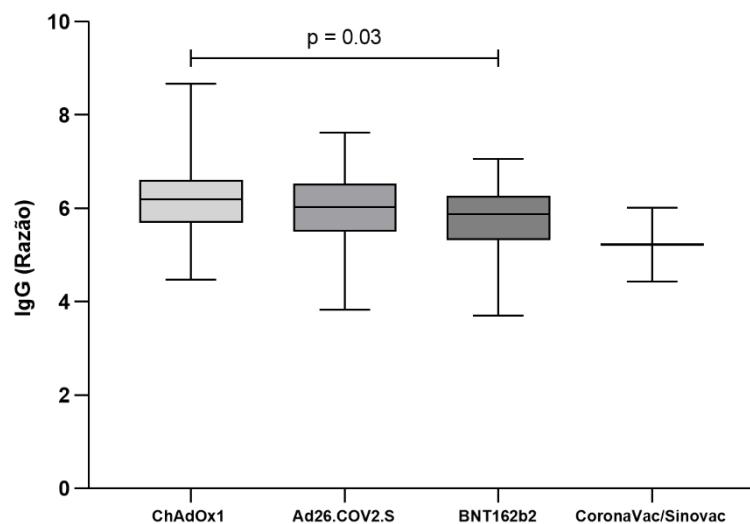
Avaliamos também as diferenças na resposta de anticorpos, agrupando os participantes com os esquemas vacinais mais frequentes, quanto aos tipos de vacinas, totalizando 170 profissionais (Tabela 2). Observa-se que todos 170 profissionais receberam o esquema vacinal inicial de duas doses com Corona Vac/Sinovac e a terceira dose com BNT162b2. O tipo de vacinas diferiu apenas na 4a dose, com esquemas contendo a BNT162b2 (Pfizer-Biontech) em 48,9%, ChAdOx1(AstraZeneca) em 23,1% e a Ad26COV2.S (Janssen) em 21,4% dos profissionais. A análise desses dados apontou para diferença entre os esquemas vacinais que tinham como 4^a dose as vacinas ChAdOx1 (AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer-Biontech) ($p = 0.03$), com níveis mais elevados para a imunização com vacina ChAdOx1(AstraZeneca).

Tabela 2- Níveis de anticorpos anti-Spike (IgG) (mediana, mínima e máxima) presentes nos 170 profissionais de saúde com os três esquemas vacinais mais utilizados

Esquema vacinal	n (%) n = 170	IgG Mediana (Mín. – Máx.)	p-value
1 ^a dose: CoronaVac/Sinovac			
2 ^a dose: CoronaVac/Sinovac			
3 ^a dose: BNT162b2			
4 ^a dose: ChAdOx1			
1 ^a dose: CoronaVac/Sinovac	42 (23.1%)	6.14 (4.48 – 8.66)*	
2 ^a dose: CoronaVac/Sinovac			
3 ^a dose: BNT162b2			
4 ^a dose: Ad26.COV2.S			
1 ^a dose: CoronaVac/Sinovac	39 (21.4%)	6.03 (3.83 – 7.62)	0.03*
2 ^a dose: CoronaVac/Sinovac			
3 ^a dose: BNT162b2			
4 ^a dose: BNT162b2	89 (48.9%)	5.88 (3.70 – 7.06)*	

Fonte: Autor, (2023).
Kruskal-Wallis test*.

Figura 2- Resposta de anticorpos IgG anti-Spike por tipo de vacina utilizado na quarta dose entre 182 profissionais de saúde



ChAdOx1 (AstraZeneca); BNT162b2 (Pfizer-BioNTech); Ad26.COV2.S (Janssen); CoronaVac/Sinovac

Fonte: Autor, (2023).

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou, através de técnica semiquantitativa, os níveis de anticorpos IgG anti-Spike de profissionais de saúde no período de 15 a 30 dias após a aplicação da 4^a. dose (2^a. dose de reforço) de vacina contra a COVID-19.

A necessidade e efetividade da 4^a. dose de vacina contra a COVID-19 foi confirmada por um estudo realizado em Israel em 2022, país que iniciou precocemente a vacinação da população com o imunizante BNT162b2 (Pfizer- BioNTech). Os autores estudaram 182.122 pares de indivíduos (não profissionais de saúde), comparando os que utilizaram apenas a 3^a dose com os que receberam a 3^a e a 4^a dose do imunizante BNT162b2 (Pfizer- BioNTech). O estudo mostrou que a 4^a dose previniu em 45% o número de infecções, em 68% o número de hospitalizações, em 62% as formas graves da doença e em 76% o número de óbitos comparados aos que utilizaram apenas a 3^a dose [6].

Ao estudar os profissionais de saúde israelenses, observou-se que dentre 29.611 profissionais que receberam apenas a 3^a dose, 20% foram infectados com SARS-CoV-2, enquanto que, entre os 5.331 que receberam a 4^a dose, apenas 7% se infectaram. Sendo assim, utilizar a 4^a dose da vacina resultou num risco relativo de 0,35 (IC 0,32-0,39) frente a utilizar apenas a 3^a dose, entre os profissionais de saúde [7]. Nossa estudo não intencionou avaliar a efetividade da 4^a dose da vacina, mas determinar diferenças nos níveis de anticorpos IgG anti-Spike de acordo com as diferentes características sociodemográficas e clínicas, buscando fatores que poderiam resultar em diferenças nesses níveis.

O Brasil realizou um plano de vacinação heterólogo, com a maioria da população e dos profissionais de saúde tendo recebido a vacinação primária com duas doses de vacina de vírus inativado Corona Vac/Sinovac, enquanto os reforços de 3^a e 4^a doses foram efetuados com vacinas de vetor viral ChAdOx1 (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Janssen) e RNA mensageiro BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) [8].

A partir de dezembro de 2022, momento posterior à inclusão dos indivíduos no nosso estudo, as vacinas de vetor viral ChAdOx1 (AstraZeneca) e Ad26.COV2.S (Janssen) passaram a ser indicadas apenas para pessoas acima dos 40 anos, devido ao risco elevado de eventos trombóticos em indivíduos mais jovens [9].

Nosso estudo apresentou níveis de anticorpos maiores em participantes que fizeram o uso da 4^a dose com o imunizante de técnica de adenovírus ChAdOx1 (AstraZeneca) do que mRNA BNT162b2 (Pfizer). Em um estudo realizado com os mesmos imunizantes, ChAdOx1 (AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer) em profissionais de saúde na República do Chipre, observou-se a eficácia da dose de reforço em aumentar os níveis de anticorpos com os dois tipos de imunizantes, bem como a escassez de estudos com ChAdOx1 (AstraZeneca) [10]. No estudo cipriota, o imunizante BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) induziu maiores níveis de anticorpos, contudo esses níveis decaíram mais rápido em relação ao uso do ChAdOx1 (AstraZeneca). À vista disso, os autores reforçam que doses de reforço com a BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) e a ChAdOx1 (AstraZeneca) foram efetivas e promoveram fortes respostas de anticorpos em todos os participantes [10]. Esse resultado concorda em parte com os dados do nosso estudo que mostrou, considerando o esquema vacinal, que a utilização dos imunizantes produzidos com a técnica de adenovírus e mRNA como dose reforço (4^a dose), foram efetivas e promoveram respostas de anticorpos em todos os participantes. Entretanto, cabe ressaltar que nossos resultados mostram níveis mais elevados de IgG anti-spike com a vacina ChAdOx1 (AstraZeneca). Quando verificamos que todos os profissionais aqui estudados utilizaram BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) como 3^a dose, reforça-se a hipótese de

que doses de reforço com vacinas heterólogas podem ser potentes indutores de resposta anticórica, ou seja, ter utilizado uma vacina com mecanismo de ação diferente da dose anterior, pode ser fator importante para níveis mais prolongados de anticorpos, conforme demonstraram Munro *et al.* em seu ensaio clínico que comparou esquemas vacinais homólogos e heterólogos anti-COVID-19, mostrando a maior persistência das respostas imunes nestes últimos [11].

Em estudo com 473 profissionais da saúde na Tailândia, cujo esquema primário consistiu de duas doses de CoronaVac/Sinovac, ou seja, vírus inativado, os autores mostraram que a variação na resposta de anticorpos ao esquema primário de CoronaVac/Sinovac depende de características como idade, sexo, índice de massa corporal e doença subjacente. Após receber uma dose de reforço, os níveis de anti-SARS-CoV-2 foram significativamente maiores nos participantes que receberam a vacina BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) do que nas pessoas que receberam a vacina ChAdOx1 (AstraZeneca). No geral, no entanto, receber uma dose de reforço da vacina BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) ou ChAdOx1 (AstraZeneca) promoveu fortes respostas de anticorpos, mesmo em idosos e naqueles com obesidade ou diabetes mellitus, resultados similares ao nosso estudo [12]. Tal achado foi similar ao nossos resultados, nos quais não encontramos diferenças de resposta anticórica relacionada aos fatores biológicos, comorbidades e hábitos, mesmo nos profissionais de maior risco para baixa resposta, fato que, no nosso estudo pode ter decorrido do predomínio de profissionais jovens, do sexo feminino e com reduzida taxa de tabagismo, protegendo-os da baixa resposta à imunização, além do uso de esquemas heterólogos, na sua maioria.

O presente estudo apresenta algumas limitações, tais como o número restrito de participantes, que decorreu, possivelmente, da baixa adesão às doses de reforço vacinal, no caso à 4^a dose, fato já referido em estudo realizado na Grécia, no qual demonstrou que 30% das enfermeiras referiam hesitação em receber a 4^a dose da vacina ao responder a questionário auto-aplicado [13]. Fato similar foi descrito no estudo israelense com profissionais de saúde, mostrando que, enquanto a quase totalidade dos profissionais haviam recebido a 3^a dose de imunização, apenas 19% receberam a 4^a dose [7]. Outro fator limitante decorreu da inexistência de registro institucional das doses de reforço vacinal dos profissionais, fato que dificultou a randomização dos participantes e resultou na seleção por conveniência dos funcionários.

Apesar das limitações, este trabalho auxiliou na compreensão dos níveis de anticorpos presentes após a 4^a dose dos imunizantes em esquemas heterólogos entre profissionais de

saúde e demonstrou que idade, sexo, raça, comorbidades e categoria profissional não modificaram esses níveis no grupo avaliado. Por outro lado, associou os maiores níveis de anticorpos IgG anti-Spike ao reforço de 4^a dose com vacina heteróloga em esquema que continha como imunizante primário CoronaVac/Sinovac, a 3a dose com a vacina de RNA mensageiro BNT162b2 (Pfizer- BioNTech) e 4a dose com imunizante de técnica vetor viral ChAdOx1 (AstraZeneca). O estudo reforça a importância do planejamento e utilização de doses de reforço, principalmente para os grupos de risco, como os profissionais de saúde. Novas pesquisas, voltadas para esse grupo de risco são necessários, visto que estão na linha de frente e necessitam de medidas de combate e prevenção rigorosas quanto a COVID-19, principalmente diante do surgimento de novas variantes e cepas oriundas do vírus SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

1. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, Guevara SLR, Echeverría LE, Glisic M, Muka T. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol.* 2021;190(1):161-175.
2. Angel Y, Spitzer A, Henig O, Saiag E, Sprecher E, Padova H, Ben-Ami R. Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. *JAMA.* 2021; 325(24):2457-2465.
3. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, Doolman R, Asraf K, Mendelson E, Ziv A, Rubin C, Freedman L, Kreiss Y, Regev-Yochay G. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):e84.
4. Costa Clemens SA, Weckx L, Clemens R, Almeida Mendes AV, Ramos Souza A, Silveira MBV, da Guarda SNF, de Nobrega MM, de Moraes Pinto MI, Gonzalez IGS, Salvador N, Franco MM, de Avila Mendonça RN, Queiroz Oliveira IS, de Freitas Souza BS, Fraga M, Aley P, Bibi S, Cantrell L, Dejnirattisai W, Liu X, Mongkolsapaya J, Supasa P, Screamton GR,

Lambe T, Voysey M, Pollard AJ; RHH-001 study team. 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. *Lancet*. 2022; 399(10324):521-529.

5. Jamalidoust M, Eilami O, Ashkan Z, Ziyaeyan M, Aliabadi N, Habibi M. The rates and symptoms of natural and breakthrough infection pre- and post- Covid-19 non-mRNA vaccination at various peaks amongst Iranian healthcare workers. *Virol J*. 2023; 20(1):182
6. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, Lipsitch M, Reis BY, Balicer RD, Dagan N. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2022; 386(17):1603-1614.
7. Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S; Israeli-Hospitals 4th Vaccine Working Group. Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2224657.
8. Ranzani OT, Hitchings MDT, de Melo RL, de França GVA, Fernandes CFR, Lind ML, Torres MSS, Tsuha DH, David LCS, Said RFC, Almiron M, de Oliveira RD, Cummings DAT, Dean NE, Andrews JR, Ko AI, Croda J. Effectiveness of an inactivated Covid-19 vaccine with homologous and heterologous boosters against Omicron in Brazil. *Nat Commun*. 2022 Oct 6;13(1):5536.
9. BRAZIL. Ministry of Health. Health Surveillance Secretariat. TECHNICAL NOTE No. 393/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, of January 2, 2023. Brasília, 2023. Available at: < NT-393-Vac.-contra-a -Covid-19-com-vacinas-de-vetor-viral.pdf (conass.org.br)>. Accessed on 07/24/2023.
10. Deeba E, Krashias G, Constantinou A, Koptides D, Lambrianides A, Christodoulou C. Evaluation of S1RBD-Specific IgG Antibody Responses following COVID-19 Vaccination in Healthcare Professionals in Cyprus: A Comparative Look between the Vaccines of Pfizer-BioNTech and AstraZeneca. *Microorganisms*. 2022 May 4;10(5):967.

11. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, Bula M, Cathie K, Chatterjee K, Dodd K, Enever Y, Gokani K, Goodman AL, Green CA, Harndahl L, Haughney J, Hicks A, van der Klaauw AA, Kwok J, Lambe T, Libri V, Llewelyn MJ, McGregor AC, Minassian AM, Moore P, Mughal M, Mujadidi YF, Murira J, Osanlou O, Osanlou R, Owens DR, Pacurar M, Palfreeman A, Pan D, Rampling T, Regan K, Saich S, Salkeld J, Saralaya D, Sharma S, Sheridan R, Sturdy A, Thomson EC, Todd S, Twelves C, Read RC, Charlton S, Hallis B, Ramsay M, Andrews N, Nguyen-Van-Tam JS, Snape MD, Liu X, Faust SN; COV-BOOST study group. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 398(10318):2258-2276.
12. Phumisantiphong U, Chunhakan S, Manomaipiboon A, Maneerit J, Dechanuwong P, Trakarnvanich T, Oajaum W, Chan-In W. Comparison of antibody responses before and after booster doses with the Pfizer-BioNTech or Oxford-AstraZeneca vaccines in healthcare workers in Thailand. *Vaccine X.* 2023:100277.
13. Galanis P, Vraka I, Katsiroumpa A, Siskou O, Konstantakopoulou O, Katsoulas T, Mariolis-Sapsakos T, Kaitelidou D. Predictors of second COVID-19 booster dose or new COVID-19 vaccine hesitancy among nurses: A cross-sectional study. *J Clin Nurs.* 2023 Jul;32(13-14):3943-3953.