



MARIA JULIA FIALHO DE ANDRADE

**ANÁLISE DE ANTICORPOS ANTI-SARS-COV-2 EM RESPOSTA À VACINAÇÃO
E/OU INFECÇÃO ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO DO PERFIL IMUNOLÓGICO DE
ESTUDANTES DE SAÚDE DE NÍVEL SUPERIOR**

Duque de Caxias, RJ

2025

Maria Julia Fialho de Andrade

Análise de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em resposta à vacinação e/ou infecção através da avaliação do perfil imunológico de estudantes de saúde de nível superior

Pesquisa apresentada ao Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (PPGBIOTRANS), da UNIGRANRIO/INMETRO/UERJ como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

Orientadores: Prof. Dr. Sergian Vianna Cardozo e Dra. Tamara Silva

Duque de Caxias, RJ

2025

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 09:00 horas, do dia 26 de março de 2025, o Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, realizou sessão de Defesa da Dissertação versando sobre o projeto intitulado "ANÁLISE DE ANTICORPOS ANTI-SARS-COV-2 EM RESPOSTA À VACINAÇÃO E/OU INFECÇÃO ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO DO PERFIL IMUNOLÓGICO DE ESTUDANTES DE SAÚDE DE NÍVEL SUPERIOR", de autoria de Maria Julia Fialho, aluna do Mestrado Acadêmico, sob orientação do Professor Sergian Vianna Cardozo e da Professora Tamara Silva. A sessão foi aberta pelo Prof. Fabio da Silva de Azevedo Fortes, presidente da Comissão, que nos termos regimentais convocou os demais Membros da Comissão Examinadora: Profa. Paloma Napoleão Pêgo e Profa. Rafaela Felício. Em seguida, passou à palavra a candidata para apresentação de seu trabalho. Após a apresentação, a candidata foi arguida pelos examinadores e suas respostas foram consideradas Satisfatórias.

O presidente declarou a mestranda Maria Julia Fialho APROVADA como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biomédicas, de acordo como o Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional do convênio tripartite entre UNIGRANRIO, INMETRO e UERJ. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão, em que foi lavrada a presente ata, que será assinada pelos Membros da Comissão Examinadora.

Duque de Caxias, 26 de março de 2025.

Prof. Dr. Fabio da Silva de Azevedo Fortes
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ-ZO
Presidente da banca

Profa. Dra. Paloma Napoleão Pêgo
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ/IOC

Profa. Dra. Rafaela Felício
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ/IOC

Prof. Dr. Sergian Vianna Cardozo
Coordenador Geral

Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional - BIOTRANS

Prof. Dr. Sergian Vianna Cardozo
Coordenador do PPG em Biomedicina
Translacional - BIOTRANS
UNIVERSIDADE
UNIGRANRIO

AGRADECIMENTOS

À Deus, eu gostaria de dedicar meu primeiro agradecimento, por me sustentar, me dar saúde e me guiar em todos os momentos nessa jornada.

Ao meu orientador, Dr. Sergian Vianna Cardozo que me deu essa oportunidade de trabalhar com algo que eu amo e com tanta paciência me deu todo suporte e instruiu neste estudo.

A minha orientadora Dra. Tamara Silva, que com sua infinita paciência esteve comigo em cada etapa dessa jornada, acreditando em mim mesmo quando nem eu mesma acreditava, sendo minha amiga e companheira nos cafês e nos perrengues. Obrigada por tanto.

A Dra. Ana Carolina Proença da Fonseca, que tanto colaborou com este estudo e com toda sua solidariedade, carinho e empatia “pegou na minha mão” durante todo o processo e jamais me deixou desistir. Você me inspira a ser melhor.

Por todo apoio, companheirismo, incentivo, preocupação e torcida eu dedico também meus sinceros agradecimentos à toda equipe (família) do Laboratório de Genética (LABGEN), em especial ao Me. Carlos José Ferreira da Silva, que além de tudo ainda colaborou ativamente para a finalização deste projeto.

Aos meus amigos Tamarinha, Carol, Alê, Yas e Carlos, que me ensinam tanto sobre amizade durante essa jornada.

Ao meu marido, Alan Ribeiro de Andrade, que com toda paciência do mundo foi e é meu porto seguro e meu maior incentivador.

Aos meus pais e avós, que sempre estiveram na torcida me apoiando e me dando o suporte em tudo o que eu me propunha a fazer desde sempre. Se não fosse assim eu jamais chegaria até aqui.

Ao meu pontinho.

RESUMO

Desde dezembro de 2019, a COVID-19, doença provocada pelo vírus SARS-CoV-2, tem causado milhares de mortes em todo o mundo, tendo alcançado o status de pandemia em março de 2020. Esforços consideráveis foram feitos pela comunidade científica para desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas contra a COVID-19, acelerando o desenvolvimento de diferentes vacinas. A vacinação parece ser uma estratégia profilática eficaz, tendo havido resultados científicos que comprovam a redução da infecção, sintomatologia severa e morte associada à doença. O objetivo deste estudo foi compreender a imunidade gerada pelas vacinas anti-SARS-CoV-2 a fim de identificar o possível impacto de preditores na formação e permanência dos anticorpos. Para isso, 245 amostras foram coletadas de estudantes da área da saúde vacinados e/ou infectados pelo SARS-CoV-2. Para o recrutamento dos participantes foi aplicado um questionário para o levantamento de características sociodemográficas e clínicas inerentes a COVID-19, e posteriormente foram realizadas coletas de amostras de sangue. Os testes imunológicos foram realizados em amostras de soro por meio de imunoensaio enzimático, sendo utilizado o kit de ensaio comercial de anticorpos SARS-CoV-2 NT Chip® Test. A quantificação de anticorpos por meio deste teste permitiu inferir indiretamente sobre a capacidade de neutralização dos anticorpos presentes no soro dos participantes, determinando a dinâmica da imunidade dos estudantes que receberam a vacina e/ou foram infectados pelo SARS-CoV-2. Dos 245 voluntários, 73,1 % são do sexo feminino, 65,4% dos voluntários alegaram ter o ciclo vacinal contra a COVID-19 completo e 34,6% relataram estar incompleto. Dentre as comorbidades mais comuns na amostra, se destacaram as doenças psiquiátricas e respiratórias. Parte dos voluntários alegou ter apresentado sintomas mesmo sem a confirmação da infecção. A maioria dos que alegaram ter testado positivo relataram ter ocorrido entre 2020 e 2021. Os sintomas mais comuns nessa amostra de indivíduos foram perda de paladar, perda de olfato e tosse persistente. A vacina mais administrada dentro desta amostra foi a de RNA mensageiro, fabricada e distribuída pela empresa Pfizer. A resposta humoral apresentada foi satisfatória, conferindo proteção contra o desenvolvimento da COVID-19. Entretanto, a idade, o tempo decorrido desde a última infecção relatada e da administração da última dose da vacina demonstraram impactar negativamente os títulos de neutralização. Embora tenha demonstrado boa proteção contra a cepa original, a proteção contra as variantes do SARS-CoV-2 ainda não é tão clara, exigindo mais estudos para a melhor compreensão da imunidade gerada pelas vacinas.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, IgG, diagnóstico sorológico, vacinação, anticorpos neutralizantes.

ABSTRACT

Since December 2019, COVID-19, a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, has caused thousands of deaths worldwide, reaching pandemic status in March 2020. Considerable efforts have been made by the scientific community to develop preventive and therapeutic strategies against COVID-19, accelerating the development of different vaccines. Vaccination appears to be an effective prophylactic strategy, with scientific results proving the reduction of infection, severe symptoms, and death associated with the disease. The objective of this study was to understand the immunity generated by anti-SARS-CoV-2 vaccines in order to identify the possible impact of predictors on the formation and persistence of antibodies. For this purpose, 245 samples were collected from health students vaccinated and/or infected with SARS-CoV-2. To recruit participants, a questionnaire was applied to survey sociodemographic and clinical characteristics inherent to COVID-19, and subsequently blood samples were collected. Immunological tests were performed on serum samples using an enzyme immunoassay using the commercial SARS-CoV-2 antibody assay kit NT Chip® Test. Quantifying antibodies using this test allowed us to indirectly infer the neutralization capacity of antibodies present in the participants' serum, determining the dynamics of the immunity of students who received the vaccine and/or were infected with SARS-CoV-2. Of the 245 volunteers, 73.1% were female, 65.4% of the volunteers claimed to have completed the COVID-19 vaccination cycle and 34.6% reported being incomplete. Among the most common comorbidities in the sample, psychiatric and respiratory diseases stood out. Some of the volunteers claimed to have presented symptoms even without confirmation of the infection. Most of those who claimed to have tested positive reported that it occurred between 2020 and 2021. The most common symptoms in this sample of individuals were loss of taste, loss of smell and persistent cough. The most administered vaccine in this sample was the messenger RNA vaccine, manufactured and distributed by Pfizer. The humoral response presented was satisfactory, providing protection against the development of COVID-19. However, age, time elapsed since the last reported infection and administration of the last dose of the vaccine were shown to negatively impact neutralization titers. Although it demonstrated good protection against the original strain, protection against SARS-CoV-2 variants is still not so clear, requiring further studies to better understand the immunity generated by vaccines.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, IgG, serological diagnosis, vaccination, neutralizing antibodies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Distribuição de casos de COVID-19 reportados à Organização Mundial de Saúde.	15
Figura 2.	Proteína Spike: trímero e protômero.	16
Figura 3.	(A) Esquema do comprimento total da proteína Spike do SARS-CoV-2 com destaque nos sítios proteolíticos e alguns domínios selecionados. (B) Representação gráfica do processo de fusão de membrana mediada pela proteína S, ACE2 e TMPRSS2.....	17
Figura 4.	Mecanismo de defesa do organismo frente à infecção pelo SARS-CoV-2.....	18
Figura 5.	Tipos de plataformas de desenvolvimento de vacinas contra COVID-19	24
Figura 6.	Desenho do estudo	28
Figura 7.	Esquema da distribuição dos <i>spots</i> presentes na membrana de nitrocelulose de um poço da placa de microtitulação com o microarranjo de SARS-CoV-2 NT-Chip (ampliado)	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Dados clínicos e sociodemográficos do tamanho amostral.....	34
Tabela 2.	Dados de mediana e intervalo interquartil de características entre os grupos...35	
Tabela 3.	Aspectos vacinais do tamanho amostral.....	36
Tabela 4.	Dados de infecção por SARS-CoV-2 relatado pelo tamanho amostral.	38
Tabela 5.	Dados de mediana e intervalo interquartil dos resultados imunológicos entre os grupos.	40
Tabela 6.	Dados imunológicos do número amostral.	41
Tabela 7.	Dados imunológicos de indivíduos abaixo do ponto de corte para imunidade contra Ômicron BA.1.	41
Tabela 8.	Perfil vacinal e imunológico anti-nucleocapsídeo de participantes que apresentaram taxa de neutralização abaixo de 50% para a variante Ômicron BA.2.	42

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Gráfico de análise de principais componentes (PCA). Correlação entre os meses desde a última dose administrada de imunizante e imunidade gerada para cepas Wuhan, Delta, Ômicron BA.1, Ômicron BA.2 e Ômicron BA.5..... 43
- Gráfico 2.** Gráfico de correlação entre os meses desde a última vacinação e a imunidade apresentada para as diferentes cepas. 44
- Gráfico 3.** Gráfico de análise de principais componentes (PCA). Correlação entre os meses desde a última infecção conhecida e imunidade gerada para cepas Wuhan, Delta, Ômicron BA.1, Ômicron BA.2 e Ômicron BA.5..... 45
- Gráfico 4.** Gráfico de correlação entre os meses desde a última infecção conhecida e a imunidade apresentada para as diferentes cepas estudadas..... 46
- Gráfico 5.** Gráfico de análise de principais componentes (PCA). Correlação entre a idade e a imunidade gerada para cepas Wuhan, Delta, Ômicron BA.1, Ômicron BA.2 e Ômicron BA.5. 47
- Gráfico 6.** Gráfico de correlação entre a idade e a imunidade apresentada para as diferentes cepas. 48

LISTA DE ABREVIÇÕES

° C	Grau Célsius
2019-nCoV	novo coronavírus 2019
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BAU/mL	<i>Binding Arbitrary Units</i> por Mililitro
COVID-19	do inglês <i>Coronavirus Disease 2019</i>
C-terminal	Domínio Carboxi-terminal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ECA2-AP	Proteína Purificada ECA 2 conjugada a com Fosfatase Alcalina
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
EUA	Estados Unidos da América
GM-CSF	Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos-Macrófagos
IFN-γ	Interferon Gama
IgG	Imunoglobulina G
IL-1	Interleucina 1
IL-12	Interleucina 12
IL-1β	Interleucina 1 Beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
LNP	Nanopartículas Lipídicas
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio Coronavírus
mL	Mililitro
MTP	Microtitulação
N	Nucleocapsídeo
N-terminal	Domínio Amino-terminal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCA	Análise do principal componente
PF	Peptídeo de Fusão
RBD	Domínio de Ligação ao Receptor
RBD-D	RBD da cepa Delta
RBD-O	RBD da cepa Ômicron
RBD-W	RBD da cepa Wuhan

RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Reação em Cadeia de Polimerase de Transcrição Reversa
S1	Subunidade 1
S2	Subunidade 2
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDRs	Teste de Diagnóstico Rápido
TNF α	Fator de Necrose Tumoral- α
UA	Unidades Arbitrárias
UI/mL	Unidades Internacionais por Mililitro
VOCs	Variantes de Preocupação
VOIs	Variantes de Interesse
VUMs	Variantes Sob Monitoramento

SUMÁRIO

1. Introdução	13
1.1 Epidemiologia	14
1.2 Estrutura e mecanismo de infecção do SARS-CoV-2	16
1.3 Diagnóstico da COVID-19	19
1.3.1 Anticorpos	19
1.3.2 Tipos de testes para diagnóstico	21
1.4 Tratamentos e vacinas	21
2. Justificativa	24
3. Objetivos	25
3.1 Objetivo geral.....	25
3.2 Objetivos específicos	25
4. Materiais e métodos	25
4.1 Aspectos éticos.....	25
4.2 Pesquisa bibliográfica	25
4.3 População alvo e desenho do estudo.....	26
4.4 Coleta das amostras sanguíneas	28
4.5 Análise imunológica	28
4.5.1 Interpretação dos resultados imunológicos	31
4.6 Análise estatística	31
4.6.1 Variáveis consideradas de resultado de interesse	31
4.6.2 Potenciais preditores do nível de imunidade	31
4.6.3 Testes utilizados	32
5. Resultados	32
5.1 Análise clínica.....	32
5.2 Análise imunológica	39
6. Discussão	47
7. Conclusão	48
8. Referências	50
9. Anexos	62
Anexo 1 – Termo de consentimento Livre e Esclarecido	62
Anexo 2 – Inquérito epidemiológico	64

1. Introdução

Em dezembro de 2019, uma nova cepa de um patógeno viral emergiu na cidade de Wuhan, na China - desencadeando uma pandemia global, transformando a saúde pública mundial e impactando milhões de vidas. Pesquisadores o nomearam como síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), com a doença clínica denominada *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). Esse patógeno pertence ao grupo viral dos coronavírus, da ordem Nidovirales e da família *Coronaviridae*, conhecidos por sua capacidade de infectar uma variedade de hospedeiros devido evoluírem em situações epidemiológicas, incluindo o cruzamento de barreiras entre espécies, patogenicidade, tropismo de tecidos e mutagênese (Lei, Kusov e Hilgenfeld, 2018; Carpenter et al., 2020; Pollard, Morran e Nestor-kalinoski, 2020).

Nas últimas duas décadas, os coronavírus foram identificados periodicamente em espécies animais (por exemplo, morcegos), com capacidade de transmissão à população humana. Essa capacidade favorece surtos cada vez maiores, aumentando os riscos de uma pandemia em larga escala. Os dois patógenos zoonóticos virais da família *Coronaviridae* incluem SARS-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus), com sua origem na China no ano de 2002, e MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio Coronavírus), relatado em 2012 na Arábia Saudita, são capazes de causar doença respiratória grave em humanos (Hosseini et al, 2020).

Em 2019, o surgimento de um novo tipo de coronavírus demonstrando a capacidade de causar doença respiratória grave em humanos levou ao advento de novas preocupações com a saúde pública mundial. O SARS-CoV-2 foi isolado pela primeira vez de uma amostra de lavado broncoalveolar. O RNA do vírus também foi detectado em *swabs* de nasofaringe e garganta, bem como em sangue, fezes, urina e saliva através de técnicas moleculares (Zhu et al., 2020). Posteriormente, ao realizarem o sequenciamento do genoma completo do SARS-CoV-2, foi observado que o patógeno se tratava de um betacoronavírus diferente do SARS-CoV. A sequência de nucleotídeos do SARS-CoV-2 mostrou uma relação de igualdade de 78% com SARS-CoV. Além disso, a sua sequência está intimamente relacionada ao coronavírus semelhante à SARS de origem de morcego (bat-SL-CoVZC45), com 89% de identidade (Chan et al., 2020).

A princípio o vírus foi denominado de “novo coronavírus 2019” (2019-nCoV) e em fevereiro de 2020 o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus nomeou o vírus como síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2), com base na análise filogenética. Concomitantemente, a OMS nomeou a doença causada pelo novo coronavírus –

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), em alinhamento às melhores práticas da OMS para denominação de novas doenças infecciosas humanas (Chan et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é capaz de ser transmitido de pessoa para pessoa e se espalhou rapidamente para outras partes da China e, posteriormente, para outros locais do mundo. Durante o período de incubação, que possui em média 5 dias mas pode variar entre 1-14 dias, e durante o início da doença os sintomas são inespecíficos. A maioria dos pacientes apresenta sintomas semelhantes como febre, mal-estar e tosse seca. Além de outros sintomas mais característicos como calafrios, tremores, dores musculares, de cabeça e de garganta, perda do paladar (ageusia) e olfato (anosmia) (Carpenter *et al.*, 2020; Pollard, Morran e Nestor-kalinoski, 2020).

Dentre os diferentes modos de infecção, a transmissão do SARS-CoV-2 pelo ar infecta as células do sistema respiratório humano podendo levar o indivíduo a desenvolver pneumonia grave e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Neste cenário, o vírus tem a capacidade de estimular a tempestade de citocinas em resposta à infecção, sendo capaz de levar o organismo ao estado hiperinflamatório, uma das principais causas que levou parte da população mundial ao óbito (Carpenter *et al.*, 2020; Tay et al., 2020).

Além disso, a doença pode progredir para outros quadros graves, nos quais os pacientes podem desenvolver dispneia, hipoxemia, choque séptico, coagulopatias, disfunção de múltiplos órgãos, acarretando em um aumento das taxas de mortalidade (Carpenter *et al.*, 2020). A presença de determinadas condições logo foram identificadas como fatores de risco para o potencial aumento da suscetibilidade à infecção e morbidade pela COVID-19, como obesidade, idade avançada, doenças cardiovasculares, diabetes, imunossupressão, doença pulmonar obstrutiva crônica, entre outras comorbidades pré-existentes (Firouzabadi et al., 2023).

Frente a rápida disseminação do vírus e sua alta taxa de mortalidade, toda a comunidade científica voltou sua atenção para o desenvolvimento de medidas de contenção do vírus e de melhora do prognóstico frente à infecção. O desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 possibilitou a redução drástica do número de casos e a diminuição dos casos graves e críticos. Entretanto, ainda se faz necessário estudos sobre a interferência de preditores nas taxas de soroconversão e os efeitos à longo prazo gerado pelas vacinas.

1.1 Epidemiologia

Até janeiro de 2025, foram reportados mais de 777 milhões de casos de COVID-19 em 240 países e foram registradas mais de 7 milhões de mortes pela infecção do SARS-CoV-2. Os Estados Unidos da América (EUA) é o país que mais relatou ocorrências até o presente

momento, com aproximadamente 103 milhões de casos, seguido pela China com 99,4 milhões de casos e Índia com aproximadamente 45 milhões de casos reportados, de acordo com o painel de monitoramento da *World Health Organization* (WHO) (Figura 1). Em relação ao número de mortes, o EUA lidera com aproximadamente 1,2 milhões de óbitos, seguido pelo Brasil que, mesmo estando na sexta colocação no número de casos reportados, apresenta aproximadamente 702 mil mortes confirmadas pela COVID-19; a Índia ocupa a terceira posição no ranking, com aproximadamente 534 mil mortes confirmadas pela doença (WHO, 2025).

No Brasil, com base no banco de dados do governo brasileiro (Ministério Da Saúde, 2024), foram informados mais de 39 milhões de casos de SARS-CoV-2, com mais de 714 mil óbitos confirmados. A região sudeste relatou maior número de ocorrências, com mais de 39 mil casos reportados, sendo o ranking de estados liderado por São Paulo (cerca de 6,9 mil casos), seguido por Minas Gerais (cerca de 4,3 mil casos) e Rio Grande do Sul (cerca de 3,1 mil casos). Quanto ao número total de óbitos registrados, na região sudeste consta maior número de registros, com mais de 345 mil óbitos registrados. Considerando todo o território nacional, São Paulo também é o estado com maior número de registros de óbitos (cerca de 184 mil óbitos), seguido por Rio de Janeiro (cerca de 78 mil óbitos) e Minas Gerais com aproximadamente 67 mil óbitos (Ministério Da Saúde, 2024).

De fato, assim que descoberto a nova cepa do coronavírus, os esforços para superá-lo foram dificultados pela falta de conhecimento de inúmeros aspectos importantes da infecção por SARS-CoV-2, como a biologia do patógeno, resposta do hospedeiro, opções de tratamento e negacionismo científico (Morel, 2021).

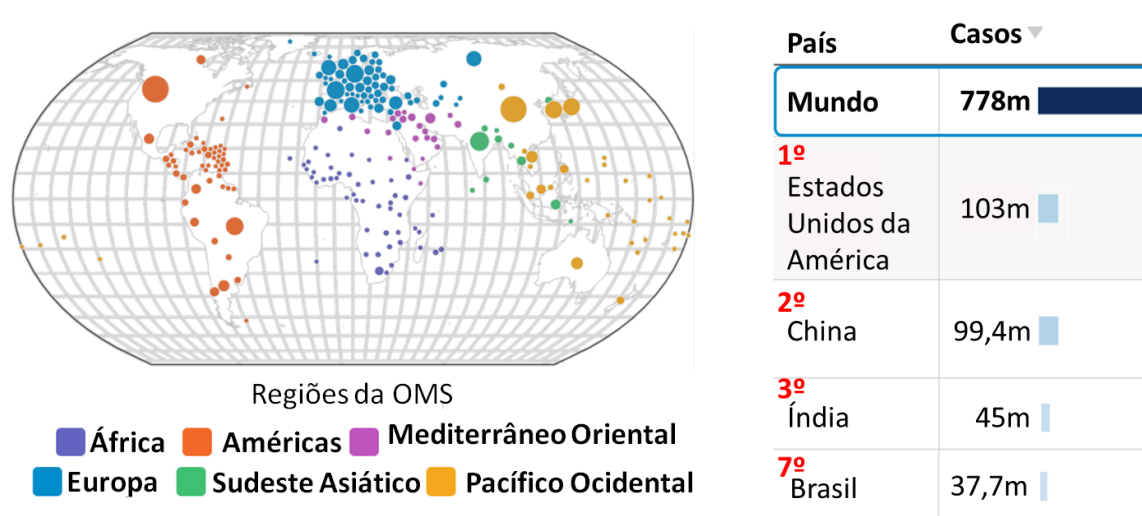


Figura 1. Distribuição de casos de COVID-19 reportados à Organização Mundial de Saúde. Mapa de distribuição de casos, do ranking geral e dos três países com mais casos reportados de COVID-19 até 05 de maio de 2025 e número de casos reportados no Brasil na mesma época, onde ocupa o 7º lugar. Adaptado de WHO, 2025.

1.2 Estrutura e mecanismo de infecção do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus com envelope entre 80-220 nm e possui RNA de fita simples não segmentado, de sentido positivo. Este possui um grande genoma viral com tamanho que varia de 26 a 32 quilobases, codificando quatro proteínas estruturais: o envelope (E), a membrana (M), o nucleocapsídeo (N) e a glicoproteína de pico (S). Essa glicoproteína desempenha um papel importante tanto na caracterização molecular quanto na entrada do vírus na célula (Shang et al., 2020).

Atualmente já se sabe que essa entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira ocorre através da ligação das proteínas de pico do vírus aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula hospedeira. Essas proteínas de pico são conhecidas como proteína Spike, ou glicoproteína S, que são estruturadas em trímeros inseridos na membrana do vírus. Em estado pré-fusional a conformação de cada protômero é dividida em dois ectodomínios: Subunidade 1 (S1) e Subunidade 2 (S2). A S1 se dobra em quatro domínios, dois domínios carboxi-terminais (C-terminal), um domínio amino-terminal (N-terminal) e um domínio de ligação ao receptor (RBD), sendo esse último o responsável por reconhecer e se ligar ao receptor ECA2 da célula hospedeira. Na S2 está localizado o peptídeo de fusão (PF) que será o responsável por ancorar o vírus na membrana da célula hospedeira para a fusão de membranas (Figura 2) (Wang et al., 2020; Wrapp et al., 2020; Hoffmann et al., 2020).

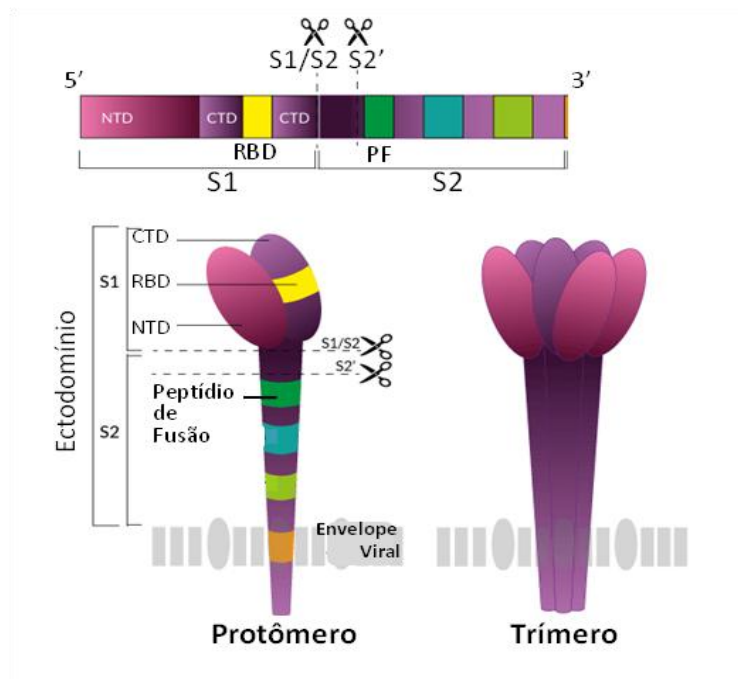


Figura 2. Proteína Spike: trímero e protômero. Representação gráfica da proteína Spike e localização de seus principais sítios. Adaptado de INVIVOGEN, 2020.

Para que o vírus infecte a célula é necessário que o domínio RBD reconheça e se ligue aos receptores da ECA2 da superfície celular para ser ativado e, posteriormente, ocorra a clivagem da proteína spike no sítio S1/S2 e S2' pela protease celular serina TMPRSS2. Esse evento estimula a reconfiguração estrutural da glicoproteína S, onde vai ocorrer a liberação da S1 e parte da S2 expondo o peptídeo de fusão (FP) presente na S2, possibilitando a fusão da membrana viral com a membrana celular para posterior entrada do material genético viral na célula (Figura 3) (Wrapp et al., 2020; Hoffmann et al., 2020).

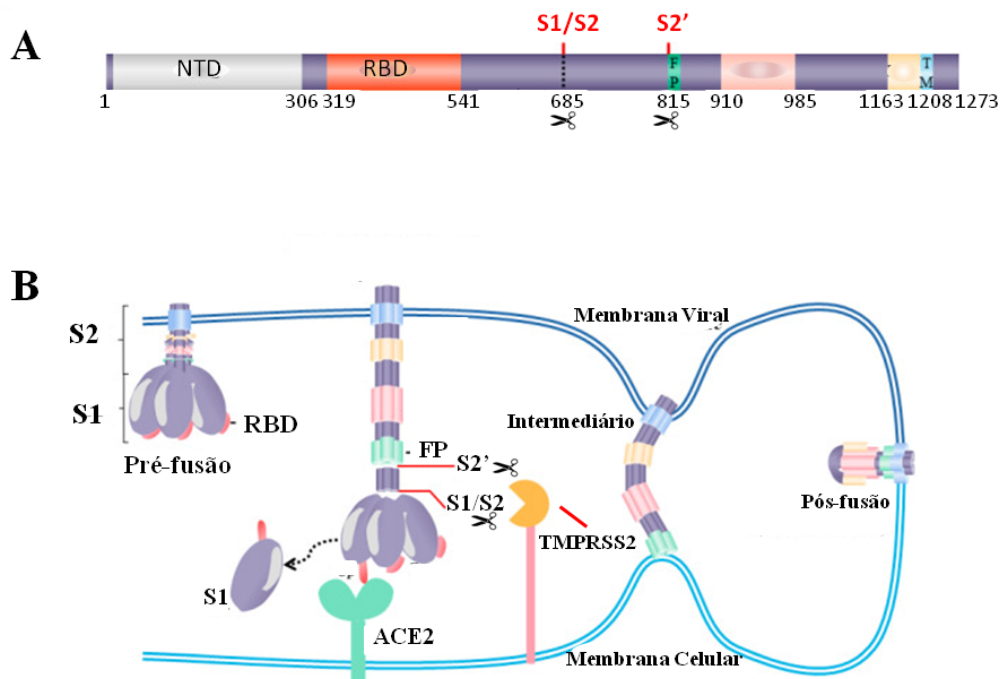


Figura 3. (A) Esquema do comprimento total da proteína Spike do SARS-CoV-2 com destaque nos sítios proteolíticos e alguns domínios selecionados. (B) Representação gráfica do processo de fusão de membrana mediada pela proteína S, ACE2 e TMPRSS2. Adaptado de YU et al., 2023.

Inicialmente, a infecção pelo SARS-CoV-2 afeta as células do sistema respiratório superior levando a danos ao tecido local. Dessa forma, uma resposta imunológica eficiente é iniciada, principalmente através da ação dos macrófagos e linfócitos T, que vão atuar no bloqueio da propagação viral através do reconhecimento e destruição das células infectadas. Ademais, os macrófagos e linfócitos T também poderão operar na remoção dessas células infectadas e de vírus neutralizados pelos anticorpos (Torres et al., 2022).

Em alguns casos, o quadro infeccioso dos indivíduos afetados pode evoluir para os pulmões e atingir os pneumócitos, levando a um ciclo pró-inflamatório com respostas exacerbadas conhecido como “Tempestade de citocinas”. Por conseguinte, ocorre o recrutamento e ativação aumentados de monócitos, linfócitos T e neutrófilos, e

consequentemente há uma liberação de grande quantidade de citocinas, como Interferon Gama (IFN)- γ , fator de necrose tumoral- α (TNF α), fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e interleucinas: 1 (IL-1), IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12 (Daamen et al., 2021; Sinha, Deshwal e Vashisht, 2023).

Diante deste quadro ocorre o aumento da permeabilidade vascular, das paredes alveolares e a diminuição do surfactante nos pulmões, acarretando uma resposta imunológica intensa levando a distúrbios respiratórios, características clássicas do desfecho grave da COVID-19 (Figura 4). É importante mencionar que este evento também pode ocorrer em outros tecidos do organismo que sejam infectados pelo SARS-CoV-2, como cérebro, rins, coração, entre outros, e causar diferentes danos a essas estruturas (Torres et al., 2022; Sinha, Deshwal e Vashisht, 2023).

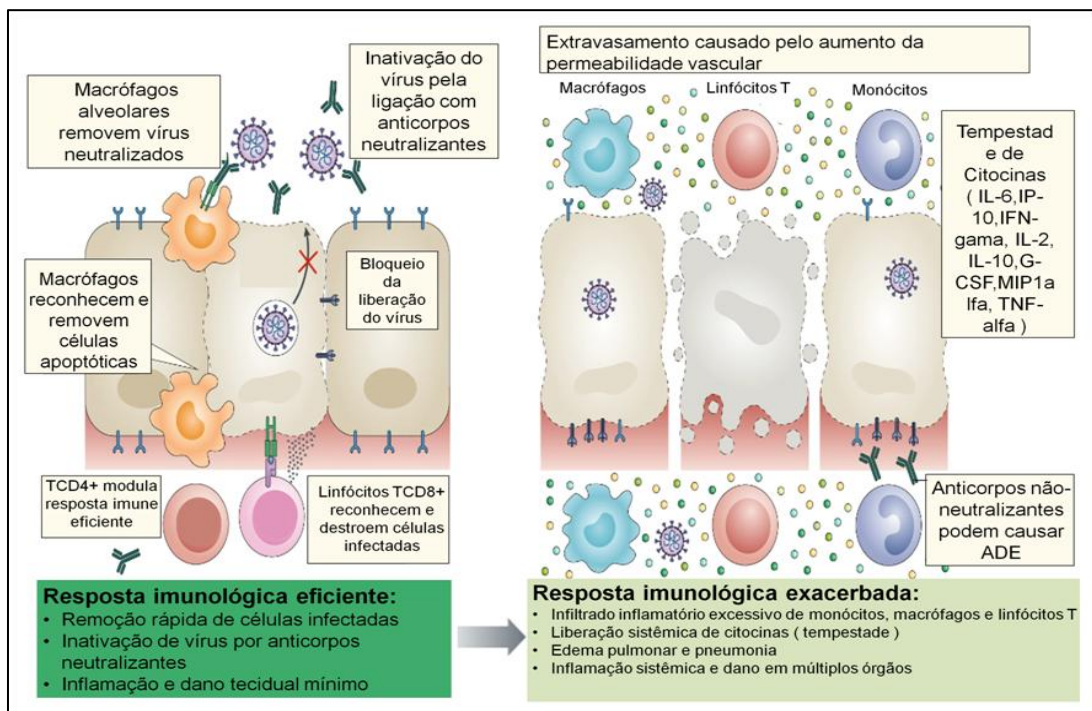


Figura 4. Mecanismo de defesa do organismo frente à infecção pelo SARS-CoV-2. Adaptado de: TAY et al., 2020.

Sabidamente, assim como a maioria dos vírus de RNA, este tipo de vírus tende a evoluir rapidamente, sofrendo variações em seu material genético e apresentando características fenotípicas distintas, podendo impactar na evasão imunológica, gravidade da doença e transmissibilidade do vírus. Tais variações ocorrem principalmente durante o processo de replicação do vírus, visto que a RNA polimerase apresenta uma taxa de erro relativamente alta, podendo ocorrer por erros na replicação do RNA como também impulsionadas por mecanismos de defesa celular do hospedeiro (Markov et al., 2023).

Segundo a OMS, essas variações podem ser classificadas em: variantes de interesse (VOIs), variantes de preocupação (VOCs), e variantes sob monitoramento (VUMs). As VOIs, como a JN.1, possuem mutações que são conhecidas por serem capazes de afetar a detecção e tratamento, aumentar a transmissibilidade ou gravidade da doença, sugerindo um potencial risco emergente para a saúde pública global. As VOCs, como a Ômicron, possuem mutações que demonstram características semelhantes às VOIs, além de apresentarem outros critérios como a capacidade de afetar o atendimento dos sistemas de saúde - dessa forma exigindo grandes intervenções no sistema de saúde pública; aumento do escape imunológico induzido por infecção prévia ou imunização ou capacidade de afetar de forma prejudicial a gravidade da doença (WHO, 2025). As VUMs, como a XEC e a KP.3, são variantes que ainda estão sob investigação para compreender se as suas mutações apresentam potencial de causar impacto na saúde pública (WHO, 2025). Geralmente, a maioria das mutações nas variantes do SARS-CoV-2 acontecem nos genes que codificam a proteína spike, que devido ao seu papel fundamental no processo da infecção e na produção das vacinas, eventualmente são capazes de aumentar a transmissibilidade, alterar a capacidade do vírus de se ligar às células ou reduzir a eficácia das vacinas e tratamentos com anticorpos monoclonais. Além disso, outras partes do genoma viral podem apresentar modificações, como nos genes que codificam as proteínas não estruturais, podendo afetar a resposta imune inata e a replicação viral (NCBI, 2025). A seleção natural favorece mutações vantajosas, como por exemplo a variante Beta, que foi identificado aumento na transmissibilidade e na evasão imunológica, e a variante Ômicron BA.2, que apresenta características relacionadas ao maior escape imunológico, maior transmissibilidade e patogenicidade (Akkiz, 2022).

1.3 Diagnóstico da COVID-19

Um dos grandes desafios da medicina laboratorial desde o início da pandemia consistiu no diagnóstico preciso e rápido da COVID-19. A identificação do genoma do SARS-CoV-2 possibilitou o desenvolvimento de testes que fossem capazes de detectar a infecção. Atualmente para o diagnóstico da COVID-19, contamos com os testes de reação em cadeia de polimerase de transcrição reversa (RT-PCR), testes de anticorpos e testes de antígenos, também conhecidos como imunoensaios (Asselah et al., 2021).

1.3.1 Anticorpos

Os anticorpos, também conhecidos como imunoglobulinas (Ig), são glicoproteínas que tem como sua principal função o reconhecimento e neutralização de antígenos, como bactérias

e vírus, além de toxinas. Essas glicoproteínas têm papel essencial no sistema imunológico adaptativo, sendo produzidas através da ativação dos linfócitos B pelo antígeno, estimulando sua proliferação e diferenciação em células B de memória e plasmídeo, sendo o segundo o responsável pela produção e liberação dos anticorpos. (Murphy e Weaver, 2017).

A ativação inicia-se pelo reconhecimento do antígeno pelos receptores de célula B (BCR) presentes na membrana da célula B virgem, sendo esse reconhecimento direto ou através das células apresentadoras de antígenos (APC's). Após isso, a célula B irá se proliferar e se diferenciar em células B de memória e plasmócitos. As células B de memória irão participar da imunidade à longo prazo, onde estas células serão ativadas durante uma próxima exposição ao antígeno específico e irão se diferenciar em células efetoras. (Murphy e Weaver, 2017).

Estruturalmente, as moléculas de anticorpo apresentam duas regiões, uma constante e uma variável. Sua conformação é composta por dois “braços”, formados por uma cadeia leve (L) e uma cadeia pesada (H) em cada, os quais são conectados por ligações dissulfeto. Cada braço contém um local de ligação ao antígeno, denominado paratopo, que é altamente específico para um epítopo particular do patógeno. Essa especificidade é determinada pelas regiões variáveis das cadeias leves e pesadas, que são geradas por recombinação genética e mutação somática, processos que conferem a diversidade imunológica (Murphy, 2011).

Funcionalmente, a estrutura é dividida em duas regiões, onde a região que fica responsável pelo reconhecimento de antígenos é denominada região de ligação ao fragmento do antígeno (Fab) e a região onde acontece a mediação das funções efetoras, com a interação com os receptores e outras proteínas, é denominada região cristalizável do fragmento (Fc) (García-Alija *et al.*, 2023; Fernández-Quintero *et al.*, 2023).

Os anticorpos são divididos em cinco classes principais, onde cada uma desempenha diferentes funções no organismo. São elas: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD. No processo imunológico gerado pela infecção pelo SARS-CoV-2 estão envolvidos principalmente os anticorpos de classe IgG e IgM onde, de forma geral, a IgG representa o tipo mais abundante no sangue e fluidos extracelulares, onde desempenha funções cruciais na neutralização de patógenos, ativação do sistema complemento e também atua durante a gestação no fornecimento de imunidade passiva ao feto. A IgM está envolvida na resposta imune primária, sendo a primeira a ser produzida em resposta à infecção. Ela é eficaz na aglutinação de antígenos e ativação do complemento (Murphy e Weaver, 2017; Abbas, Lichtman e Pillai, 2021).

Além de sua função protetora, os anticorpos têm aplicações terapêuticas significativas. Anticorpos monoclonais, que são produzidos em laboratório para se ligarem a alvos específicos, são utilizados no tratamento de diversas doenças, incluindo câncer, doenças autoimunes e

infecções virais. Esses anticorpos terapêuticos podem ser projetados para bloquear a interação de patógenos com células hospedeiras, neutralizar toxinas ou marcar células para destruição pelo sistema imunológico. A engenharia de anticorpos também permite a criação de terapias mais eficazes e específicas, minimizando efeitos colaterais (Larsson, 2020; Fernández-Quintero, et al., 2023).

1.3.2 Tipos de testes para diagnóstico

Os testes de imunensaio para SARS-CoV-2 foram projetados e utilizados para a detecção da forma aguda da doença em indivíduos, através da detecção de proteínas virais potencialmente presentes em amostra biológica de secreção respiratória de pacientes com sinais e sintomas da COVID-19. Esses testes são comumente estruturados por imunodeteção de fluxo lateral do tipo sanduíche, apresentando o resultado qualitativo em poucos minutos, possibilitando uma triagem mais rápida dos pacientes e, conseqüentemente, o atendimento mais eficaz para cada caso. Este método de diagnóstico também é conhecido como teste de diagnóstico rápido (TDRs) (PAHO, 2020; Olalekan et al., 2020).

Testes de RT-PCR foram desenvolvidos para detectar o material genético do SARS-CoV-2 através da detecção de genes que codificam proteínas potencialmente virais dentro da amostra biológica, permitindo que o diagnóstico seja realizado. Já os testes de anticorpos (sorológicos) pesquisam a presença de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 produzidos pelo indivíduo como resposta à infecção viral ou à vacinação. Na prática, os testes de PCR são mais precisos, mas possuem custos mais elevados e demora na liberação dos resultados. Por outro lado, os testes que detectam antígenos ou anticorpos possuem fácil execução e liberação do resultado em poucos minutos, mas possuem menor sensibilidade e são suscetíveis às limitações de resposta imune do indivíduo com COVID-19 (Sule e Oluwayelu, 2020; Olalekan et al., 2020).

1.4 Tratamento e vacinas

O controle da pandemia e seus desfechos são sempre de interesse comum, para isso os modelos matemáticos são utilizados para embasar políticas públicas bem relevantes para a orientação na tomada de decisões objetivas e eficazes no controle e erradicação de uma doença. Os parâmetros para novas políticas públicas são sempre estipulados com base no conhecimento histórico acumulado em epidemias passadas e se apoia diretamente em premissas e hipóteses sobre um evento específico, e com o decorrer do evento os parâmetros vão sendo refinados e

melhor definidos (Jia et al., 2020).

Desse modo, a busca por intervenções que pudessem combater o vírus foi intensificada em todo o mundo. O desenvolvimento das vacinas contra o SARS-CoV-2 para prevenir a infecção, transmissibilidade e/ou conter os desfechos graves da COVID-19 foi um passo crucial em direção ao controle da mortalidade, morbidade e disseminação da doença (Baden et al., 2020; Bernal et al., 2021; Dagan et al., 2021).

Após a divulgação do sequenciamento do genoma do vírus em janeiro de 2020, foi desenvolvido o primeiro lote de vacinas (mRNA-1273) e os testes clínicos foram iniciados em fevereiro do mesmo ano. Em razão da evolução do conhecimento, somado a experiência com surtos anteriores de outras doenças e à grande similaridade do SARS-CoV-2 com o SARS-CoV, as vacinas contra a COVID-19 foram desenvolvidas de forma acelerada, possibilitando que em julho de 2020 ocorresse a introdução do primeiro produto da vacina. Em dezembro de 2020, a vacina baseada em RNA mensageiro, BNT162b2 (desenvolvida pela Pfizer e BioNTech), foi aprovada pela OMS para uso emergencial, acompanhada em seguida pela AZD1222 (AstraZeneca/Oxford), em fevereiro de 2021, pela Ad26.COV2.S (Janssen – Johnson & Johnson), em março de 2021, e COVID-19 Vaccine Moderna (Moderna) em abril do mesmo ano (Joshi et al., 2021; Francis et al., 2021; WHO, 2025). Atualmente, são desenvolvidos diferentes tipos de vacinas contra o SARS-CoV-2 que utilizam plataformas distintas para estimular a defesa do organismo, com a produção de anticorpos, e algumas dessas já foram aprovadas e ofertadas à sociedade (Firouzabadi et al., 2023).

No Brasil, doze tipos de vacina tiveram autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para serem administradas à população. Entretanto, cinco delas estão fora de circulação por “autorização emergencial expirada” ou “outras situações” (ANVISA, 2024).

Dentre as tecnologias utilizadas nas vacinas que ainda estão em circulação em território brasileiro, encontram-se as que utilizam como plataforma os vetores virais, o RNA mensageiro (mRNA) sintético e a proteína S recombinante + adjuvante. A Janssen Vaccine e a Vacina COVID-19 (recombinante) produzida pela Bio-Manguinhos/Fiocruz fazem uso de adenovírus como vetores em sua composição. As vacinas Spikevax bivalente e a Spikevax (Adium/Moderna), a Comirnaty (Pfizer/Wyeth) e a Comirnaty bivalente BA.4/BA.5 (Pfizer) utilizam mRNA sintético encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP). Por fim, a Vacina Covid-19 (recombinante) (Zalika) faz uso de proteína S recombinante + adjuvante e é composta por proteína purificada do vírus com adjuvante à base de saponina (ANVISA, 2024). Existem ainda duas vacinas que foram massivamente utilizadas durante o processo de imunização brasileira contra a COVID-19, mas saíram de circulação: a Coronavac (Butantan), que utilizava

antígeno do vírus inativado, e a Vaxzevria (Astrazeneca) que utilizou a plataforma de vetor viral (ANVISA, 2024; Instituto Butantan, 2025).

Resumidamente, todas as plataformas de desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2 tem algo em comum: estimular o organismo a produzir anticorpos específicos contra a proteína spike do vírus, para que estes anticorpos reconheçam e se liguem a essa proteína durante a infecção, auxiliando na neutralização e eliminação viral (Ghasemiyeh et al., 2021).

A plataforma de vacinação por vetores virais utiliza adenovírus, que são vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) de dupla hélice, para transportar genes que codificam a proteína S do SARS-CoV-2 através da substituição dos genes virais E1 e E3 do adenovírus. Esses adenovírus carregam o gene modificado a célula alvo, possibilitando a produção das proteínas spike do vírus e a apresentação em sua membrana. Dessa forma, o organismo do indivíduo inicia a produção de anticorpos específicos sem a necessidade de contato prévio com o vírus propriamente dito (Figura 5 (A)) (Ghasemiyeh et al., 2021).

Por outro lado, a plataforma de vacinação baseada em proteínas pode ser composta de uma proteína recombinante, uma proteína purificada do vírus, partículas semelhantes a vírus ou células infectadas por vírus. Ainda que a baixa imunogenicidade deste tipo de vacina seja uma desvantagem, a adição de adjuvantes contribui na indução de uma resposta imunológica mais sólida, minimizando esta desvantagem. Neste tipo de vacinação, partículas contendo a proteína S do vírus são acrescidas a adjuvantes, possibilitando o estímulo da produção de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 (Figura 5 (B)) (Ghasemiyeh et al., 2021).

Nas vacinas de vírus inativado, o vírus é isolado e inativado através de tratamentos, como a irradiação térmica, e em seguida adicionados a adjuvantes, como o hidróxido de alumínio, que ao entrar em contato com o organismo vai estimular o sistema imunológico (Figura 5 (C)). Por fim, as vacinas de mRNA utilizam mRNA sintético encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP) para expressar a proteína S do vírus de forma completa. Essa exposição do organismo às proteínas S induz o organismo a produção de anticorpos e, consequentemente, auxilia na neutralização e eliminação do SARS-CoV-2 em uma possível infecção futura (Figura 5 (D)) (Ghasemiyeh et al., 2021).

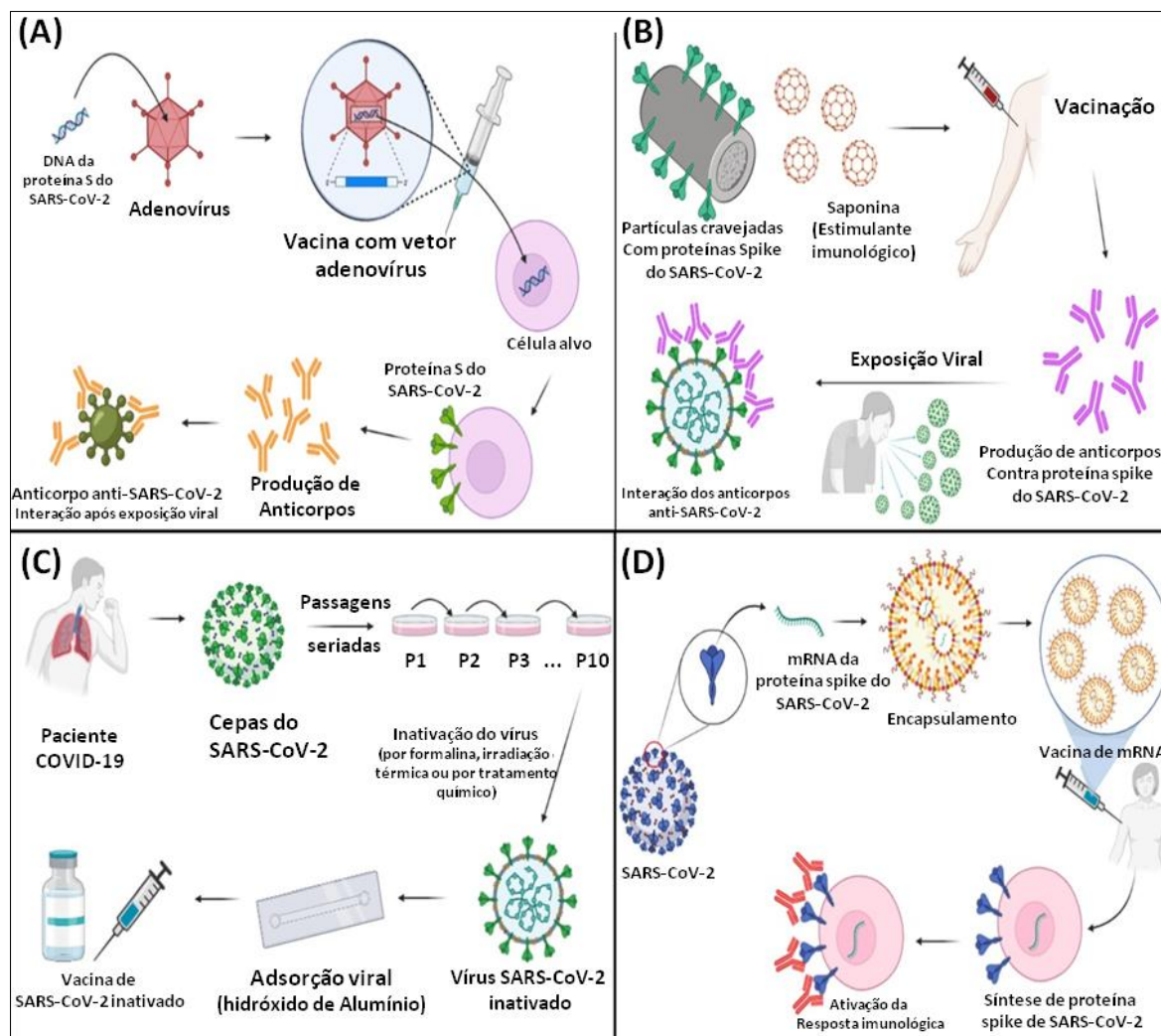


Figura 5. Tipos de plataformas de desenvolvimento de vacinas contra COVID-19. Adaptado de Ghasemiyeh *et al.*, 2021.

Em todo o mundo, aproximadamente 5,3 bilhões de pessoas foram vacinadas com pelo menos uma dose de qualquer um dos imunizantes oferecidos (WHO, 2025), e no Brasil cerca de 200 milhões de brasileiros receberam a primeira dose do imunizante. Contudo, apenas 3,7 milhões de brasileiros chegaram a receber a 3ª dose em imunizantes de 3 doses e apenas 4,9 milhões receberam a dose de reforço adicional em imunizantes classificados como “dose única” (Ministério Da Saúde, 2024).

De fato, a vacinação foi e continua sendo essencial para a contenção do avanço da doença, refletindo na drástica redução no número de casos e óbitos em todo o mundo, quando comparado ao período pré-vacinal (WHO, 2025). Contudo, as vacinas disponíveis atualmente podem não ser suficientes para a proteção da população a longo prazo, dada a velocidade de evolução do vírus que vem sendo evidenciada pela descoberta de diversas novas cepas em todo

o mundo, muitas conferindo aprimoramento de habilidades, como maior capacidade de evasão imunológica e transmissibilidade (Forchette, Sebastian e Liu, 2021; Markov et al., 2023).

Estudos sobre a capacidade de neutralização gerada pelas vacinas disponíveis contra as diferentes variantes do SARS-CoV-2 são indispensáveis para a compreensão da eficácia das vacinas na contenção da COVID-19 a longo prazo, e para auxiliar no planejamento de ações mais efetivas no combate ao vírus.

2. Justificativa

A pandemia de COVID-19 impactou milhões de pessoas ao redor do mundo, e diante do estado de emergência que abalou a saúde pública global, impulsionou a ciência a buscar, cada vez mais rápido, respostas sobre a evolução da doença e estratégias de prevenção e controle. Com os avanços científicos vindos de colaborações sem precedentes, foi possível realizar o reconhecimento e mapeamento do vírus, possibilitando o rápido desenvolvimento e introdução de várias vacinas em âmbito global. No entanto, uma vez alcançada a imunização em massa, se faz necessária uma compreensão mais profunda da resposta imune induzida pela vacina e a durabilidade da permanência dessa resposta, visto que diferentes condições podem influenciar a soroconversão e resposta à longo prazo.

Com a permanência de novos casos e óbitos em todo o mundo, a ampla vacinação e sensibilização de parte da população mundial sobre a infecção pelo COVID-19, aliadas à tendência de instalação de um cenário endêmico, se faz necessária a compreensão da dinâmica imunológica. Por isso, a quantificação de IgG anti-SARS-CoV-2 em indivíduos vacinados e/ou infectados é fundamental. Esse monitoramento é de suma importância na vigilância epidemiológica, orientando políticas públicas para reforço de vacinação, visando o controle desta doença.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

Compreender a imunidade gerada pelas vacinas anti-SARS-CoV-2 a fim de identificar o possível impacto de preditores na formação e permanência dos anticorpos, através de amostras coletadas de estudantes da área da saúde vacinados e/ou infectados pelo SARS-CoV-2.

3.2. Objetivos específicos

- I. Investigar os perfis sociodemográficos, clínicos e vacinais dos participantes;
- II. Identificar a proporção de participantes com presença de anticorpos (reatividade à vacina e/ou presença de infecção recente) com base nos pontos de corte para os testes que avaliam a presença de anticorpos específicos, contra a proteína Spike e nucleocapsídeo;
- III. Identificar preditores que correlacionem com possíveis diferenças na resposta humoral dos participantes, tais como: idade, infecção prévia por SARS-CoV-2 e meses desde a última dose de imunizante administrada;
- IV. Inferir a prevalência de indivíduos com nível de anticorpos que confere proteção;
- V. Compreender a imunidade adaptativa.

4. Materiais e métodos

4.1. Aspectos éticos

O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Grande Rio - CEP/UNIGRANRIO-Afya (CAAE: 77130623.4.0000.5283). Todos os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de ocorrer quaisquer intervenções relacionadas ao protocolo deste estudo.

4.2. Pesquisa bibliográfica

Com base em revisão bibliográfica de materiais publicados na literatura acadêmica e em manuais de domínio público de órgãos governamentais, a fundamentação teórica ocorreu ao longo de todo o desenvolvimento desta pesquisa. As principais bases de dados, tais como: Biblioteca Virtual em Saúde - BVS (<https://bvsalud.org/> /); Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>); MEDLINE (https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_home); LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/>); e Scielo (<https://scielo.org/>), sustentam a pesquisa bibliográfica. Os termos de indexação utilizados foram: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “IgG”, “diagnóstico sorológico”, “vacinação” e “anticorpos neutralizantes”.

4.3. População alvo e desenho do estudo

Neste projeto, foi realizado um estudo transversal numa amostra não probabilística (Figura 6), de alunos do ensino superior da área da saúde do estado do Rio de Janeiro. A coleta das amostras biológicas para posterior análise sorológica foi realizada no primeiro semestre e parte do segundo semestre de 2024. Os participantes foram recrutados em salas de aula e convidados a participar do estudo. Diante do interesse em participar, os voluntários eram direcionados ao Laboratório de Genética (LABGEN) para obtenção do TCLE assinado e das informações pertinentes ao inquérito epidemiológico (Anexo 1 e 2).

Foram considerados elegíveis para este estudo todos os estudantes da área da saúde de nível superior que relataram ter recebido uma ou mais doses da vacina anti SARS-CoV-2 ou episódio COVID-19 positivo. Considerou-se esquema vacinal completo a administração de três doses ou mais do imunizante para indivíduos até 39 anos, e quatro doses ou mais do imunizante para indivíduos com 40 anos ou mais (CONASS, 2025). Foram excluídos do estudo os indivíduos menores de 18 anos, os que não correspondiam ao curso de ensino superior na área da saúde e os que não obtiveram amostra biológica satisfatoriamente colhida e/ou processada.

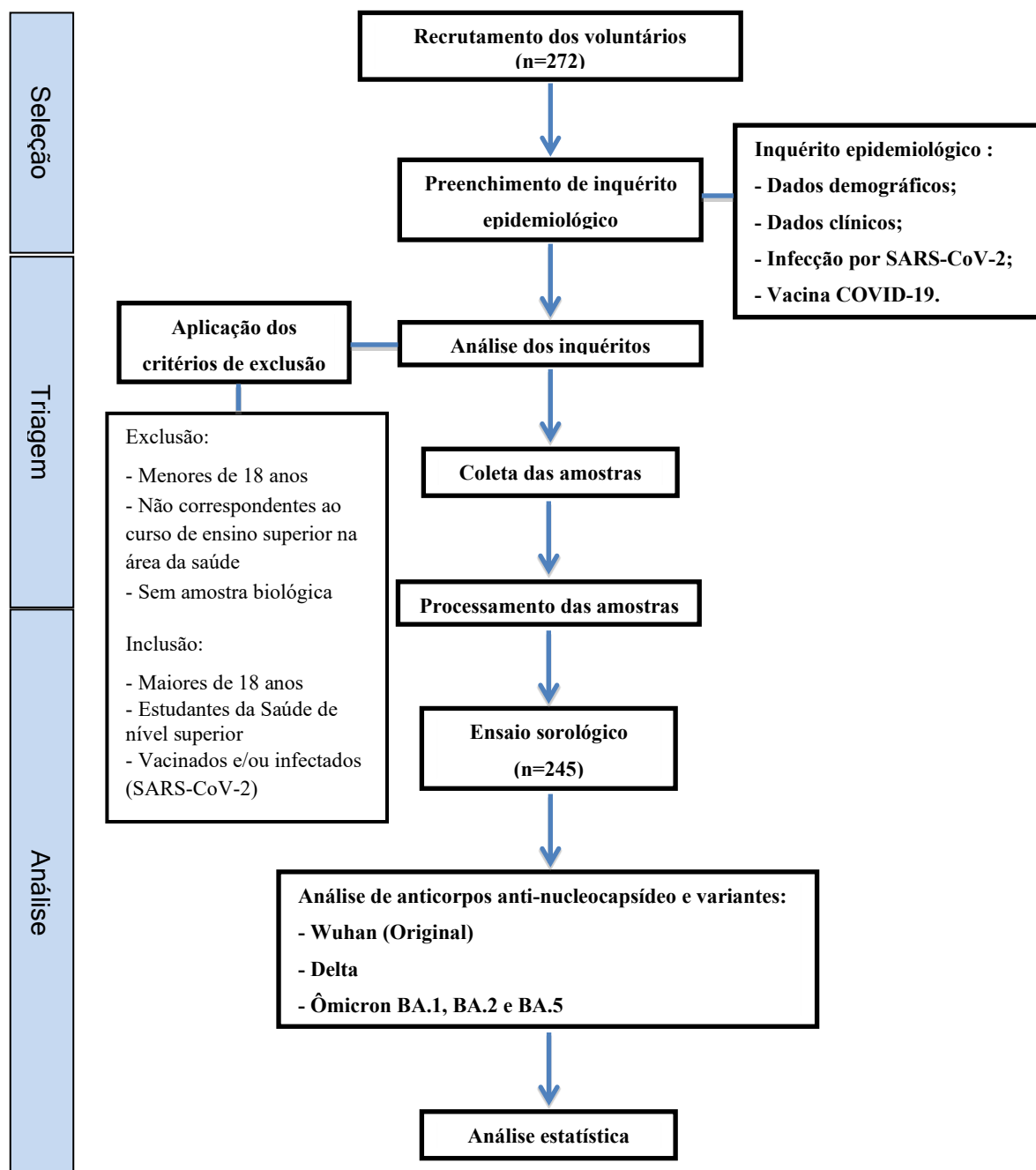


Figura 6. Desenho do Estudo. Fluxograma representando o processo de recrutamento e as metodologias utilizadas.

Os estudantes elegíveis foram contatados presencialmente nas instituições e convidados a responderem o inquérito epidemiológico sobre questões sociodemográficas (sexo, idade, altura e peso); hábitos tabagísticos (fumante ou não fumante); condições de saúde, tipo/marca de vacina administrada, número de doses administradas, incluindo se testou positivo para o SARS-CoV-2.

4.4. Coleta das amostras sanguíneas

A coleta de sangue total (10-15 ml) de 272 voluntários foi feita através de venipuntura da veia braquial ou metacarpianas dorsais pelo método a vácuo, após antissepsia do local com álcool etílico diluído a 70% por profissional qualificado, de acordo com as diretrizes de coleta de sangue da Organização Mundial de Saúde⁴⁰. As amostras foram colocadas em tubos de ensaio sem anticoagulante e, posteriormente, foram centrifugadas para retirada do soro. Todas as amostras de soro foram armazenadas em tubos plásticos tipo *Eppendorf* e congelados em *freezer* a -20°C (-22°C a -18°C), permanecendo até a realização das respectivas análises.

4.5. Análise imunológica

Os ensaios para análise imunológica foram realizados em amostras de soro e analisadas através de imunoensaio enzimático de microarranjo *in vitro* com o uso do kit de detecção de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 da Viramed Laboratory Diagnostics. O SARS-CoV-2 NT Chip® Test Kit (V-NTCGOK - Viramed, Planegg, Alemanha) consiste em um ensaio de microarranjo, utilizando placa padrão de microtitulação (MTP) que possui uma membrana de nitrocelulose fixada ao fundo de cada poço. Os poços contêm antígenos imobilizados, em triplicata, formando manchas (*spots*) de cada um dos analitos do ensaio, junto com calibrador e controles (controles de soro, controles de conjugado e um controle negativo) (Figura 7). Assim, este ensaio possibilita avaliar a capacidade de neutralização dos anticorpos na interação entre RBD (Wuhan, Delta e Omicron) e o receptor humano ACE2 além de proporcionar uma detecção multiplex de anticorpos de ligação contra os antígenos de SARS-CoV-2 de N (nucleocapsídeo), RBD Wuhan (RBD-W), RBD Delta (RBD-D) e RBD Omicron (RBD-O).

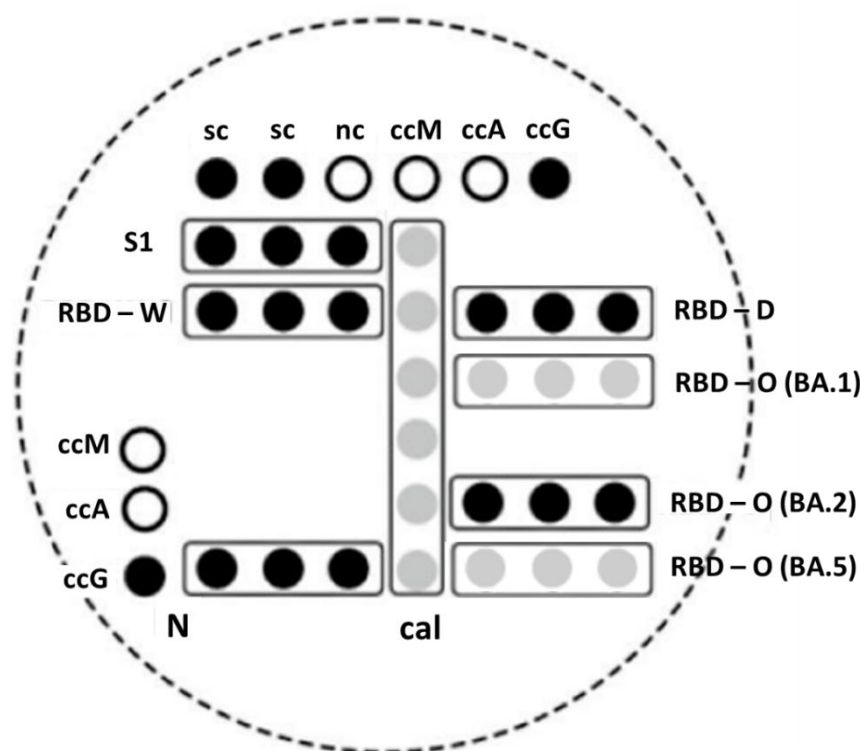


Figura 7. Esquema da distribuição dos *spots* presentes na membrana de nitrocelulose de um poço da placa de microtitulação com o microarranjo de SARS-CoV-2 NT-Chip (ampliado). Termo “sc” referente a controle de soros; “nc” controle negativo; “ccM” controle de imunoglobulina M (IgM); “ccA” controle de imunoglobulina A (IgA); “ccG” controle de imunoglobulina G (IgG); “cal” calibrador; “S1” subunidade 1; “RBD-W” domínio RBD da cepa original; “RBD-D” domínio RBD da cepa variante Delta; “RBD-O (BA.1)” domínio RBD da cepa variante Ômicron BA.1; “RBD-O (BA.2)” domínio RBD da cepa variante Ômicron BA.2; “RBD-O (BA.5)” domínio RBD da cepa variante Ômicron BA.5; “N” nucleocapsídeo. Adaptado do fabricante, Viramed Biotech AG - Behringstrasse 11, D-82152 Planegg, Alemanha.

A reação imunológica (reatividade) induzida pela vacinação foi detectada através deste ensaio, sendo projetado para detecção quantitativa e qualitativa de anticorpos específicos para SARS-CoV-2 do tipo IgG anti-spike (IgG anti- S/RBD) dirigidos ao RBD da subunidade S1 da proteína Spike do SARS-CoV-2. Este ensaio permitiu determinar a inibição da interação entre RBD-W, RBD-D e RBD-O (variantes BA1, BA2 e BA5) com o seu receptor celular ACE2 através da presença de anticorpos neutralizantes no soro dos participantes. Essa medida foi obtida de modo semi-quantitativo, em % de inibição de ligação entre RBDs e ACE2, e foi interpretado pelo *Software* ViraChip, que forneceu resultado qualitativo e quantitativo em unidades internacionais por mililitro (UI/mL).

Também foram dosados anticorpos contra o Nucleocapsídeo (N) no soro dos participantes. Essa medida foi obtida de modo semi-quantitativo, e interpretada pelo *Software* ViraChip, que forneceu resultado qualitativo em unidades arbitrárias (UA) e quantitativo em *binding*

arbitrary units por mililitro (BAU/mL). A avaliação desses anticorpos anti N foi utilizada para detectar infecções anteriores por SARS-CoV-2, de forma a distinguir a resposta imunológica vacinal de uma infecção anterior por SARS-CoV-2 (Viramed Laboratory Diagnostics, 2024).

Este imunoenensaio foi constituído por duas etapas, a primeira etapa envolveu particularmente a detecção dos anticorpos RBD-W, RBD-D e RBD-O (variantes BA1, BA2 e BA5). As amostras de soro foram diluídas e adicionadas ao microarranjo individualmente. Frente a potencial presença dos anticorpos específicos em cada amostra, houve o reconhecimento dos antígenos (RBDs e N) e consequente ligação dos anticorpos aos antígenos específicos no microarranjo. Para a remoção dos anticorpos não ligados, após a incubação, foi realizada a lavagem do microarranjo. Em seguida, foi adicionado em cada poço a proteína purificada ACE2 conjugada com fosfatase alcalina (ACE2-AP) e incubada. A proteína ACE2-AP eventualmente se reteve na placa revestida através de sua ligação aos pontos onde houve epítomos livres, não impedidos pela ligação do anticorpo, dos RBDs imobilizados. Nos casos de ausência de epítomos livres, a ACE2-AP não ligada permaneceu em solução e, após o período de incubação, foi realizada então a lavagem do microarranjo para remover o conjugado não ligado e adicionada a solução de substrato.

O substrato colorimétrico sofreu precipitação e mudança de cor nos *spots* onde havia a presença da proteína ACE2-AP, necessariamente ligada ao seu substrato específico (proteína RBD). Após o período de incubação a reação foi interrompida e a placa levada ao *scanner* ligado ao *software* ViraChip® para analisar a possível presença de substrato precipitado a fim de fornecer o resultado do teste. O sistema reportou cada resultado de forma independente, avaliando através intensidade do substrato presente em cada spot (Viramed Laboratory Diagnostics, 2024).

A segunda etapa tem o objetivo de identificar a capacidade dos indivíduos de neutralizar o nucleocapsídeo. Após registrar os dados da primeira etapa, foi realizado uma lavagem da placa oriunda da primeira etapa e, adicionado a cada microarranjo, anticorpos anti-IgG humanos conjugados com fosfatase alcalina, com posterior incubação. Na presença de IgGs ligados ao microarranjo, o conjugado se ligou aos anticorpos ligados aos antígenos específicos. Em seguida, o conjugado que não se ligou foi removido através de uma lavagem e então foi adicionado substrato colorimétrico. O substrato sofreu precipitação nos pontos onde o complexo enzima/anticorpo estava presente, promovendo a mudança de cor do *spot*. A presença de substrato precipitado foi analisada após a interrupção da reação ao fim do período de incubação. Foi utilizado novamente o *scanner* ligado ao *software* ViraChip®, reportando cada resultado de forma independente.

4.5.1. Interpretação dos resultados imunológicos

Os resultados obtidos foram interpretados segundo as orientações estipuladas pelo fabricante, o qual informa que o *software* fornece os dados de forma qualitativa (em porcentagem de inibição para Wuhan, Delta e Ômicron BA.1, BA.2, BA.5 e Unidades Arbitrárias - AU - para o nucleocapsídeo) e quantitativa (Unidades Internacionais por Mililitro - UI/mL - para Wuhan, Delta e Ômicron BA.1, BA.2, BA.5 e Unidades de Ligação de Anticorpos por Mililitro - BAU/mL - para o nucleocapsídeo) segundo a última notificação recebida pela OMS, que define um padrão para interpretação de resultados para ensaios sorológicos que visam avaliar a imunidade humoral anti-SARS-CoV-2 (Notice WHO Standard (20/136) Unit Conversion RN21040201) (WHO, 2020; Viramed Laboratory Diagnostics, 2024).

A presença de reatividade nos testes sorológicos é definida por um ponto de corte estipulado pelo fabricante de acordo com a sensibilidade e especificidade do ensaio. Sendo estes: 9% de neutralização para a cepa inicial (Wuhan); 29% de neutralização para a variante ômicron BA.1; 74 AU para nucleocapsídeo. O ponto de corte das demais variantes testadas não foi definido pelo fabricante.

4.6. Análise estatística

4.6.1. Variáveis consideradas de resultado de interesse

A quantidade de anticorpos IgG anti-S/RBD foram consideradas como o principal resultado de interesse sendo avaliada não apenas como variável contínua, mas também como variável dicotômica (positivo *versus* negativo) com base no ponto de corte acima referido. Em paralelo foi também considerada a detecção qualitativa de anticorpos.

4.6.2. Potenciais preditores do nível de imunidade

As seguintes variáveis foram consideradas: sexo, idade, reporte de doenças categorizadas em: sem doenças, imunossupressão, doenças inflamatórias (devido serem doenças com tratamento farmacológico potencialmente associado a alterações na resposta imunitária) e outras doenças. Os hábitos tabagísticos (sim ou não), sintomas após infecção (sim ou não), sintomas após vacinação (sim ou não), esquema de vacinação e tipo/marca de vacina administrada também foram considerados.

4.6.3. Testes utilizados

Todos os dados obtidos por meio do inquérito, bem como os resultados obtidos através do exame laboratorial sorológico, foram compilados em planilha do Microsoft Excel, versão 2019 (Microsoft Corp, Redmond, WA, EUA). A normalidade das variáveis contínuas foi analisada pelos testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Todos dados estavam dispersados de forma não gaussiana. A descrição das variáveis contínuas e categóricas foram apresentadas como mediana (interquartil) e número (porcentagem), respectivamente. A comparação da distribuição dos dados sociodemográficos, clínicos e imunológicos entre o grupo de vacinação completa e incompleta foi realizado por Mann-Whitney (variáveis quantitativas) e qui-quadrado (variáveis qualitativas). As análises estatísticas foram realizadas no software IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Science, IBM), versão 23. Os valores estimados para a incidência acumulada e respectivos intervalos de confiança a 95% foram obtidos com recurso ao software WinPepi, versão 11.63 de 2016. Ademais, os gráficos de análise do principal componente (PCA) e de correlação foram realizados por meio da linguagem de programação R v.4.3.2, juntamente com o software RSTUDIO. O nível de significância considerado foi de 0,05.

5. Resultados

5.1 Análise clínica

Um total de 272 amostras foram coletadas por meio do recrutamento de alunos da área da saúde entre os meses de abril e setembro de 2024. Após a triagem dos critérios de inclusão e exclusão, 245 amostras foram consideradas para este estudo. A idade média calculada dos participantes foi de 26,9 ($\pm 10,6$) e a mediana foi de 23 (21;30) anos. A distribuição de sexo dos participantes se deu em 179 (73,1%) participantes do sexo feminino, destes 113 (63,1%) apresentaram vacinação completa e 66 (36,9%) apresentaram vacinação incompleta. E 66 (26,9%) participantes do sexo masculino, destes 47 (71,2%) apresentaram vacinação completa e 19 (28,8%) apresentaram vacinação incompleta (Tabela 1). O ciclo vacinal completo foi considerado com 3 doses de imunizante para indivíduos com até 39 anos e 4 doses de imunizante para indivíduos com 40 anos ou mais. A mediana de idade, peso, altura e hábitos tabagísticos se mostraram bem próximas entre os grupos (Tabela 2). Referente aos aspectos clínicos dos participantes do estudo, 9% afirmaram apresentar algum tipo de doença respiratória, 1,2% afirmaram apresentar imunossupressão, e 1,2% afirmaram apresentar algum tipo de doença autoimune. Dentre as outras comorbidades relatadas pelos participantes,

destacando as doenças psiquiátricas e doenças respiratórias tiveram maior prevalência na amostra.

Ao dividirmos as amostras de acordo com a vacinação, obtivemos que os indivíduos que estavam com imunização incompleta apresentavam principalmente anemia (10,6%), doenças respiratórias (10,6%) e condições psiquiátricas (12,9%). Já dentre o grupo de indivíduos que apresentaram vacinação completa, os aspectos mais comuns foram obesidade (8,8%), doenças respiratórias (8,2%) e condições psiquiátricas (16,9%) (Tabela 1).

Tabela 1. Dados clínicos e sociodemográficos do tamanho amostral.

	Total		Vacinação Completa		Vacinação Incompleta		p
Sexo							
<i>Masculino</i>	245	66 (26,9%)	160	47 (29,4%)	85	19 (22,4%)	0,238
<i>Feminino</i>		179 (73,1%)		113 (70,6%)		66 (77,6%)	
Fumar							
<i>Não</i>	245	237 (96,7%)	160	154 (96,2%)	85	83 (97,6%)	0,558
<i>Sim</i>		8 (3,3%)		6 (3,8%)		2 (2,4%)	
Diabetes							
<i>Não</i>	245	234 (95,5%)	160	154 (96,2%)	85	80 (94,1%)	0,443
<i>Sim</i>		11 (4,5%)		6 (3,8%)		5 (5,9%)	
Obesidade							
<i>Não</i>	244	222 (91%)	159	145 (91,2%)	85	77 (90,6%)	0,875
<i>Sim</i>		22 (9%)		14 (8,8%)		8 (9,4%)	
Doença Cardíaca							
<i>Não</i>	244	232 (95,1%)	159	155 (97,5%)	85	77 (90,6%)	0,018
<i>Sim</i>		12 (4,9%)		4 (2,5%)		8 (9,4%)	
Doença Inflamatória							
<i>Não</i>	244	235 (96,3%)	159	154 (96,9%)	85	81 (95,3%)	0,538
<i>Sim</i>		9 (3,7%)		5 (3,1%)		4 (4,7%)	
Anemia							
<i>Não</i>	244	226 (92,6%)	159	150 (94,3%)	85	76 (89,4%)	0,161
<i>Sim</i>		18 (7,4%)		9 (5,7%)		9 (10,6%)	
Imunossupressão							
<i>Não</i>	243	240 (98,8%)	159	158 (99,4%)	84	82 (97,6%)	0,239
<i>Sim</i>		3 (1,2%)		1 (0,6%)		2 (2,4%)	
Doença Autoimune							
<i>Não</i>	244	241 (98,8%)	159	157 (98,7%)	85	84 (98,8%)	0,956
<i>Sim</i>		3 (1,2%)		2 (1,3%)		1 (1,2%)	
Doença Respiratória							

<i>Não</i>	244	222 (91%)	159	146 (91,8%)	85	76 (89,4%)	0,531
<i>Sim</i>		22 (9%)		13 (8,2%)		9 (10,6%)	
Condições Psiquiátricas							
<i>Não</i>	245	207 (84,5%)	160	133 (83,1%)	85	74 (87,1%)	0,418
<i>Sim</i>		38 (15,5%)		27 (16,9%)		11 (12,9%)	
Outras Condições							
<i>Não</i>	243	220 (90,5%)	159	145 (91,2%)	84	75 (89,3%)	0,629
<i>Sim</i>		23 (9,5%)		14 (8,8%)		9 (10,7%)	
Utilização de Medicamento							
<i>Não</i>	244	152 (62,3%)	159	97 (61,0%)	85	55 (64,7%)	0,570
<i>Sim</i>		92 (37,7%)		62 (39,0%)		30 (35,3%)	
Realizou Cirurgia Recente							
<i>Não</i>	245	227 (92,7%)	160	146 (91,2%)	85	81 (95,3%)	0,248
<i>Sim</i>		18 (7,3%)		14 (8,8%)		4 (4,7%)	
Trabalhou em Instituição de Saúde Durante a Pandemia							
<i>Não</i>	244	209 (85,7%)	160	140 (87,5%)	84	69 (82,1%)	0,257
<i>Sim</i>		35 (14,3%)		20 (12,5%)		15 (17,9%)	
Tipo Sanguíneo							
<i>O+</i>	205	74 (36,1%)	133	47 (35,3%)	72	27 (37,5%)	0,773
<i>O-</i>		14 (6,9%)		7 (5,3%)		7 (9,7%)	
<i>A+</i>		81 (39,5%)		55 (41,3%)		26 (36,1%)	
<i>A-</i>		7 (3,4%)		4 (3%)		3 (4,2%)	
<i>B+</i>		16 (7,8%)		11 (8,3%)		5 (6,9%)	
<i>B-</i>		6 (2,9%)		3 (2,3%)		3 (4,2%)	
<i>AB+</i>		6 (2,9%)		5 (3,8%)		1 (1,4%)	
<i>AB-</i>		1 (0,5%)		1 (0,7%)		0 (0,%)	

Legenda: (%) porcentagem; (p) probabilidade de significância; (+) fator Rh positivo; (-) fator Rh negativo.

Tabela 2. Dados de mediana e intervalo interquartil de características entre os grupos.

	Vacinação Completa		Vacinação Incompleta	
	N	Mediana (Intervalo Interquartil)	N	Mediana (Intervalo Interquartil)
Idade	159	23 (21;29)	83	23 (20;35)
Peso (kg)	159	69 (58;83)	83	69 (60;83)
Altura (cm)	159	166 (160;173,5)	83	165 (160;170)
Se fuma ou já fumou:				
Meses que passou fumando	6	69 (12;150)	3	36 (24)
Número de cigarros por dia	6	10 (1,75;10)	2	10 (10;10)

Legenda: (kg) kilogramas; (cm) centímetros; (N) número amostral.

Dos 245 recrutados, 160 (65,3%) pertencem aos participantes que apresentaram ciclo vacinal completo e 85 (34,7%) pertencem aos participantes que apresentaram ciclo vacinal incompleto. Foi realizada uma estratificação pelo número de doses, na qual 10 (4,1%) amostras de participantes apresentaram somente a primeira dose de imunizante, 67 (27,3%) participantes apresentaram duas doses de imunizante e 8 (3,3%) apresentaram três doses de imunizante (em casos de ciclo de quatro doses).

Na comparação de administração entre as doses, a vacina mais administrada foi a de RNA mensageiro (mRNA) fabricada e distribuída pela empresa Pfizer, sendo relatado a administração de até 5 doses do imunizante no ciclo vacinal e somente 17,6% dos participantes não receberam nenhuma dose desse imunizante. A vacina mais administrada como primeira dose de imunizante contra o SARS-CoV-2 no grupo recrutado foi a Pfizer, seguida pela AstraZeneca e CoronaVac. Este mesmo padrão se repetiu na segunda e quarta dose do imunizante, alterando a distribuição na terceira dose no qual o imunizante Janssen ocupou o lugar de terceiro mais administrado. Na quinta dose, 91,9% dos indivíduos alegaram ter recebido a vacina da Pfizer, seguido de AstraZeneca (5,4%) e outro imunizante (2,7%), sendo estes o imunizante da Moderna e da Zalika. Dos voluntários que chegaram a receber a sexta dose, somente foi relatado a administração da vacina Pfizer. Em relação aos sintomas pós-vacinais, 44% dos participantes relataram ter tido sintomas possivelmente relacionados à vacina (Tabela 3).

Tabela 3. Aspectos vacinais do tamanho amostral.

	Total		Vacinação Completa		Vacinação Incompleta		P
Esquema Vacinal							
<i>Somente a 1ª Dose</i>	245	10 (4,1%)	160	0 (0,%)	85	10 (11,8%)	<0,001
<i>2 Doses</i>		67 (27,3%)		0 (0,%)		67 (78,8%)	
<i>3 Doses</i>		8 (3,3%)		0 (0,%)		8 (9,4%)	
<i>Vacinação Completa</i>		160 (65,3%)		160 (100,%)		0 (0,%)	
Sintomas Pós Vacina							
<i>Não</i>	241	135 (56,0%)	156	82 (52,6%)	85	53 (62,4%)	0,144
<i>Sim</i>		106 (44,0%)		74 (47,4%)		32 (37,6%)	
1ª Dose da Vacina							
<i>Pfizer</i>	237	124 (52,3%)	154	76 (49,4%)	83	48 (57,8%)	0,356
<i>AstraZeneca</i>		55 (23,2%)		39 (25,3%)		16 (19,3%)	
<i>Janssen</i>		4 (1,7%)		2 (1,3%)		2 (2,4%)	
<i>CoronaVac</i>		53 (22,4%)		37 (24,0%)		16 (19,3%)	
<i>Outro</i>		1 (0,4%)		0 (0,%)		1 (1,2%)	

2ª Dose da Vacina							
<i>Pfizer</i>	228	128 (56,1%)	154	81 (52,6%)	74	47 (63,5%)	0,297
<i>AstraZeneca</i>		48 (21,1%)		35 (22,7%)		13 (17,6%)	
<i>Janssen</i>		4 (1,8%)		3 (2%)		1 (1,4%)	
<i>CoronaVac</i>		47 (20,6%)		35 (22,7%)		12 (16,2%)	
<i>Outro</i>		1 (0,4%)		0 (0,%)		1 (1,3%)	
3ª Dose da Vacina							
<i>Pfizer</i>	161	82 (50,9%)	153	80 (52,3%)	8	2 (25,%)	0,127
<i>AstraZeneca</i>		47 (29,2%)		45 (29,4%)		2 (25,%)	
<i>Janssen</i>		20 (12,4%)		17 (11,1%)		3 (37,5%)	
<i>CoronaVac</i>		12 (7,5%)		11 (7,2%)		1 (12,5%)	
4ª Dose da Vacina							
<i>Pfizer</i>	84	53 (63,1%)	84	53 (63,1%)	-	-	-
<i>AstraZeneca</i>		24 (28,6%)		24 (28,6%)		-	
<i>Janssen</i>		1 (1,2%)		1 (1,2%)		-	
<i>CoronaVac</i>		3 (3,6%)		3 (3,6%)		-	
<i>Outro</i>		3 (3,5%)		3 (3,5%)		-	
5ª Dose da Vacina							
<i>Pfizer</i>	37	34 (91,9%)	37	34 (91,9%)	-	-	-
<i>AstraZeneca</i>		2 (5,4%)		2 (5,4%)		-	
<i>Outro</i>		1 (2,7%)		1 (2,7%)		-	
6ª Dose da Vacina							
<i>Pfizer</i>	2	2 (100%)	2	2 (100%)	-	-	-
Número de Doses da Pfizer							
0	239	42 (17,6%)	156	14 (9,0%)	83	28 (33,7%)	<0,001
1		43 (18%)		30 (19,2%)		13 (15,7%)	
2		100 (41,8%)		58 (37,2%)		42 (50,6%)	
3		39 (16,3%)		39 (25,0%)		0 (0,%)	
4		14 (5,9%)		14 (9,0%)		0 (0,%)	
5		1 (0,4%)		1 (0,6%)		0 (0,%)	
Número de Doses da AstraZeneca							
0	238	125 (52,5%)	155	61 (39,3%)	83	64 (77,1%)	<0,001
1		57 (23,9%)		50 (32,3%)		7 (8,4%)	
2		48 (20,2%)		36 (23,2%)		12 (14,5%)	
3		8 (3,4%)		8 (5,2%)		0 (0,%)	
Número de Doses da Janssen							
0	240	214 (89,2%)	157	136 (86,6%)	83	78 (94%)	0,189
1		23 (9,6%)		19 (12,1%)		4 (4,8%)	
2		3 (1,2%)		2 (1,3%)		1 (1,2%)	

Número de Doses da CoronaVac							
0	238	176 (74,0%)	155	109 (70,3%)	83	67 (80,7%)	0,416
1		14 (5,9%)		10 (6,5%)		4 (4,8%)	
2		45 (18,9%)		34 (21,9%)		11 (13,3%)	
3		2 (0,8%)		1 (0,7%)		1 (1,2%)	
4		1 (0,4%)		1 (0,6%)		0 (0%)	
Número de Doses de Outros Tipos							
0	240	235 (97,9%)	157	153 (97,5%)	83	82 (98,8%)	0,134
1		4 (1,7%)		4 (2,5%)		0 (0%)	
2		1 (0,4%)		0 (0%)		1 (1,2%)	

Legenda: (%) porcentagem; (<) menor que; (p) probabilidade de significância.

Dos 245 indivíduos incluídos no estudo, 118 (48,2%) afirmam ter testado positivo para COVID-19 em algum momento no qual, a grande maioria (83%), relata ter testado positivo somente uma única vez. Além disso, houve diferença estatisticamente significativa na quantidade de vezes relatadas pelos indivíduos que testaram positivo para COVID-19 entre os grupos com vacinação completa e incompleta. Como esperado, a maioria relatou que testou positivo nos anos de 2020 e 2021. O relato da presença de sintomas esteve presente em 130 (53,1%) participantes, alguns mesmo sem a presença de infecção confirmada. Dentro deste grupo, 84 (64,6%) participantes apresentaram o ciclo vacinal completo e 46 (35,4%) o ciclo vacinal incompleto.

Apesar de os sintomas leves terem sido mais frequentes (58,9%), a maioria apresentou três sintomas ou mais, sendo mais comum a perda de paladar (60,3%), perda de olfato (58,8%) e tosse persistente (45,8%). O tipo de intervenção mais comum relatado foi o cuidado doméstico, sendo importante destacar que 2 dos participantes relataram a necessidade de internação em Unidade de COVID-19, sendo que estes não apresentavam ciclo vacinal completo. Com relação aos que testaram positivo para COVID-19 após receber ao menos uma dose do imunizante, somente 52 (21,2%) participantes afirmaram a infecção, dos quais 38 (73,1%) dos casos assintomáticos (Tabela 4).

Tabela 4. Dados de infecção por SARS-CoV-2 relatado pelo tamanho amostral.

	Total		Vacinação Completa		Vacinação Incompleta		p
Testou Positivo Para COVID-19							
<i>Não</i>	245	127 (51,8%)	160	84 (52,5%)	85	43 (50,6%)	0,776
<i>Sim</i>		118 (48,2%)		76 (47,5%)		42 (49,4%)	
2020							
<i>Não</i>	245	199 (81,2%)	160	132 (82,5%)	85	67 (78,8%)	0,483

<i>Sim</i>		46 (18,8%)		28 (17,5%)		18 (21,2%)	
2021							
<i>Não</i>	245	204 (83,3%)	160	131 (81,9%)	85	73 (85,9%)	0,424
<i>Sim</i>		41 (16,7%)		29 (18,1%)		12 (14,1%)	
2022							
<i>Não</i>	245	205 (83,7%)	160	136 (85,0%)	85	69 (81,2%)	0,441
<i>Sim</i>		40 (16,3%)		24 (15,0%)		16 (18,8%)	
2023							
<i>Não</i>	245	238 (97,1%)	160	156 (97,5%)	85	82 (96,5%)	0,645
<i>Sim</i>		7 (2,9%)		4 (2,5%)		3 (3,5%)	
2024							
<i>Não</i>	245	241 (98,4%)	160	157 (98,1%)	85	84 (98,8%)	0,681
<i>Sim</i>		4 (1,6%)		3 (1,9%)		1 (1,2%)	
Vezes que testou positivo							
<i>1</i>	118	98 (83%)	77	62 (80,5%)	41	36 (87,8%)	0,02
<i>2</i>		16 (13,6%)		14 (18,2%)		2 (4,9%)	
<i>3</i>		3 (2,5%)		0 (0,%)		3 (7,3%)	
<i>4</i>		1 (0,9%)		1 (1,3%)		0 (0,%)	
Teve Sintomas							
<i>Não</i>	245	115 (46,9%)	160	76 (47,5%)	85	39 (45,9%)	0,809
<i>Sim</i>		130 (53,1%)		84 (52,5%)		46 (54,1%)	
Gravidade dos Sintomas							
<i>Leve</i>	129	76 (58,9%)	83	50 (60,3%)	46	26 (56,5%)	0,434
<i>Moderado</i>		9 (7,0%)		4 (4,8%)		5 (10,9%)	
<i>Grave</i>		44 (34,1%)		29 (34,9%)		15 (32,6%)	
Quantidade de Sintomas							
<i>1</i>	129	15 (11,6%)	83	12 (14,5%)	46	3 (6,5%)	0,343
<i>2</i>		28 (21,7%)		18 (21,7%)		10 (21,7%)	
<i>3</i>		30 (23,3%)		20 (24,1%)		10 (21,7%)	
<i>4</i>		20 (15,5%)		13 (15,7%)		7 (15,2%)	
<i>5</i>		15 (11,6%)		10 (12%)		5 (10,9%)	
<i>6</i>		13 (10,1%)		5 (6%)		8 (17,4%)	
<i>7</i>		7 (5,4%)		5 (6%)		2 (4,4%)	
<i>8</i>		1 (0,8%)		0 (0%)		1 (2,2%)	
Tratamento							
<i>Cuidado Doméstico</i>	54	50 (92,6%)	37	35 (94,6%)	17	15 (88,2%)	0,150
<i>Internado na Unidade COVID-19</i>		2 (3,7%)		0 (0,%)		2 (11,8%)	
<i>Oxigênio</i>		1 (1,8%)		1 (2,7%)		0 (0,%)	
<i>Outro</i>		1 (1,9%)		1 (2,7%)		0 (0,%)	

Infetado Pós Vacinação							
<i>Não</i>	245	193 (78,8%)	160	125 (78,1%)	85	68 (80%)	0,733
<i>Sim</i>		52 (21,2%)		35 (21,9%)		17 (20%)	
Gravidade dos Sintomas							
<i>Assintomático</i>	52	38 (73,1%)	35	27 (77,1%)	17	11 (64,7%)	0,314
<i>Leve</i>		3 (5,8%)		2 (5,7%)		1 (5,9%)	
<i>Moderado</i>		4 (7,7%)		1 (2,9%)		3 (17,6%)	
<i>Grave</i>		7 (13,4%)		5 (14,3%)		2 (11,8%)	

Legenda: (%) porcentagem; (p) probabilidade de significância.

5.2 Análise imunológica

As análises imunológicas mostraram que a mediana de neutralização e intervalo interquartil foi de 100% de neutralização em ambos os grupos para quase todas as cepas testadas, com exceção da variante Ômicron BA.2 que mostrou-se reduzida no grupo de participantes que apresentaram vacinação incompleta (Tabela 5).

Tabela 5. Dados de mediana e intervalo interquartil dos resultados imunológicos entre os grupos.

Cepa	Vacinação Completa		Vacinação Incompleta	
	N	Mediana (Intervalo Interquartil)	N	Mediana (Intervalo Interquartil)
Original (Wuhan) (%)	160	100 (100;100)	85	100 (100;100)
Delta (%)	159	100 (100;100)	85	100 (100;100)
Ômicron BA.1 (%)	160	100 (100;100)	85	100 (100;100)
Ômicron BA.2 (%)	158	100 (78;100)	85	89 (70,5;100)
Ômicron BA.5 (%)	159	100 (100;100)	85	100 (100;100)
Nucleocapsídeo (UI)	147	298 (241;402)	82	303 (200,75;412,50)

Legenda: (%) porcentagem; (N) número amostral.

Grande parte dos participantes apresentaram taxas de neutralização maiores que 75% para as variantes Delta, Ômicron BA.5, Ômicron BA.1 e para a cepa original do SARS-CoV-2. Entretanto, 5 dos 6 indivíduos que apresentaram neutralização para Ômicron BA.1 abaixo do ponto de corte também apresentaram neutralização para a variante Ômicron BA.2 abaixo de 50% (Tabela 6 e 7). Esse padrão se repetiu com as variantes Ômicron BA.5 e Ômicron BA.2, no qual 4 dos 5 participantes que apresentaram neutralização abaixo de 50% para a variante BA.5 também apresentaram menos que 50% de neutralização para a variante Ômicron BA.2 (Tabela 6).

Tabela 6. Dados imunológicos do número amostral.

Cepa	n total	<75%	<60%	<50%	< Ponto de Corte
Wuhan (Original)	245	9 (3,7%)	1(0,4%)	0	0
Delta	244	5 (2%)	0	0	-
Ômicron BA.1	245	18 (7,3%)	18 (7,3%)	15 (6,1%)	6 (2,4%)
Ômicron BA.2	243	58 (23,9%)	33 (13,6%)	24 (9,9%)	-
Ômicron BA.5	244	9 (3,7%)	9 (3,7%)	5 (2%)	-
Nucleocapsídeo	230	-	-	-	20

Legenda: (n) número da amostra; (%) porcentagem.

Tabela 7. Dados imunológicos de indivíduos abaixo do ponto de conte para imunidade contra Ômicron BA.1.

ID	Vacinação	Número de doses / Imunizante	Nucleocapsídeo (UA)
27	Completa	2 / Coronavac 2 / Pfizer 1 / Astrazeneca	341
71	1 Dose	1 / Pfizer	0
130	Completa	3 / Pfizer	252
233	2 Doses	2 / Coronavac	243
264	Completa	3 / Astrazeneca 2 / Pfizer	18
270	Completa	3 / Astrazeneca 2 / Pfizer	257

Legenda: (ID) Número de identificação do participante; (UA) Unidades Arbitrárias. Os participantes 27, 71, 233, 264 e 270 apresentaram imunidade <50% para Ômicron BA.2.

Um total de 210 participantes apresentaram anticorpos anti-nucleocapsídeo, apesar de somente 118 participantes terem relatado ter testado positivo para COVID-19. Dentre as variantes testadas neste estudo, a variante Ômicron BA.2 se mostrou com as menores taxas de neutralização, com 9,9% dos participantes apresentando menos de 50% de neutralização (Tabela 6). Destes, 14 participantes apresentam ciclo vacinal completo e 7 foram imunizados com duas doses da vacina. Além de, 5 participantes apresentarem resultado para anticorpos anti-nucleocapsídeo negativo (Tabela 8).

Tabela 8. Perfil vacinal e imunológico anti-nucleocapsídeo de participantes que apresentaram taxa de neutralização abaixo de 50% para a variante Ômicron BA.2.

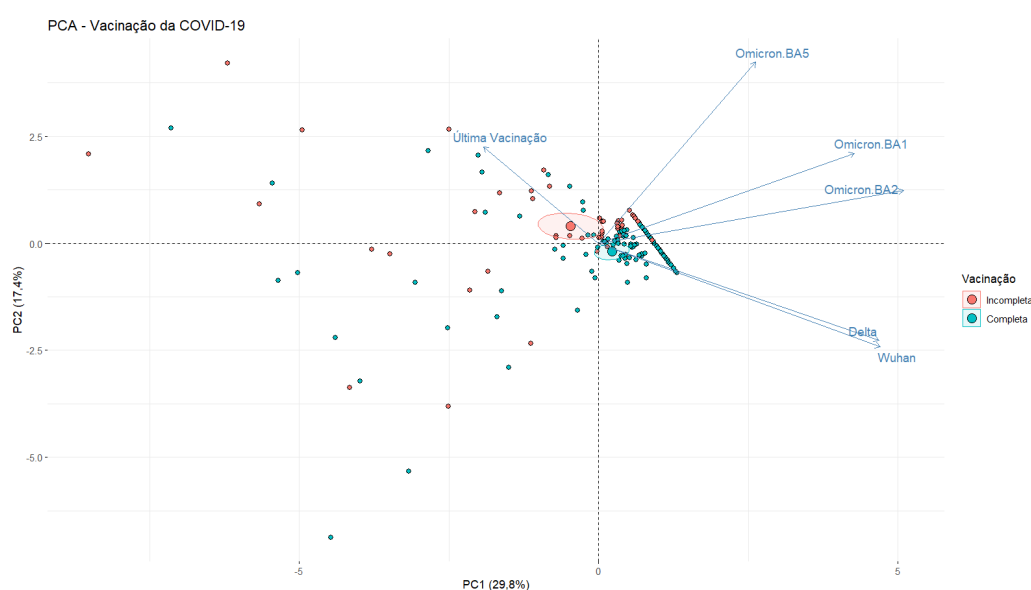
Participantes (n = 24)	Ciclo vacinal	Total de doses de imunizante	Tipos de imunizante recebido	anti-nucleocapsídeo (UA)
17	Incompleto	2 doses	Pfizer	Positivo (292)
27	Completo	5 doses	Coronavac, Pfizer e Astrazeneca	Positivo (341)
67	Incompleto	2 doses	Coronavac	Positivo (229)
69	Incompleto	2 doses	Pfizer	Positivo (89)
70	Completo	4 doses	Pfizer e Coronavac	Positivo (241)
71	Incompleto	1 dose	Pfizer	Negativo (0)
93	Incompleto	3 doses	Coronavac e Janssen	Positivo (337)
115	Incompleto	2 doses	Pfizer	Positivo (305)
127	Incompleto	1 dose	Pfizer	Negativo (0)
139	Completo	3 doses	Pfizer e Coronavac	Positivo (432)
145	Completo	4 doses	Pfizer e Astrazeneca	Positivo (327)
151	Completo	5 doses	Coronavac, Pfizer e Astrazeneca	Positivo (230)
180	Completo	4 doses	Pfizer	Positivo (279)
202	Completo	3 doses	Pfizer e Coronavac	Positivo (570)
217	Completo	3 doses	Pfizer e Coronavac	Positivo (454)
220	Completo	3 doses	Pfizer e Astrazeneca	Positivo (82)
227	Completo	3 doses	Pfizer e Astrazeneca	Negativo (46)
233	Incompleto	2 doses	Coronavac	Positivo (243)
234	Incompleto	2 doses	Pfizer	Positivo (203)
249	Completo	4 doses	Pfizer e Astrazeneca	Positivo (271)
256	Completo	3 doses	Pfizer e Astrazeneca	Negativo (50)
258	Incompleto	2 doses	Coronavac	Positivo (305)
264	Completo	5 doses	Pfizer e Astrazeneca	Negativo (18)
270	Completo	5 doses	Pfizer e Coronavac	Positivo (257)

Legenda: (n) número total da amostra e (UA) Unidades Arbitrárias.

Após as análises iniciais, foram realizadas análises multivariadas para discriminar o nível de impacto para cada variável do nosso estudo, em relação à distribuição dos grupos.

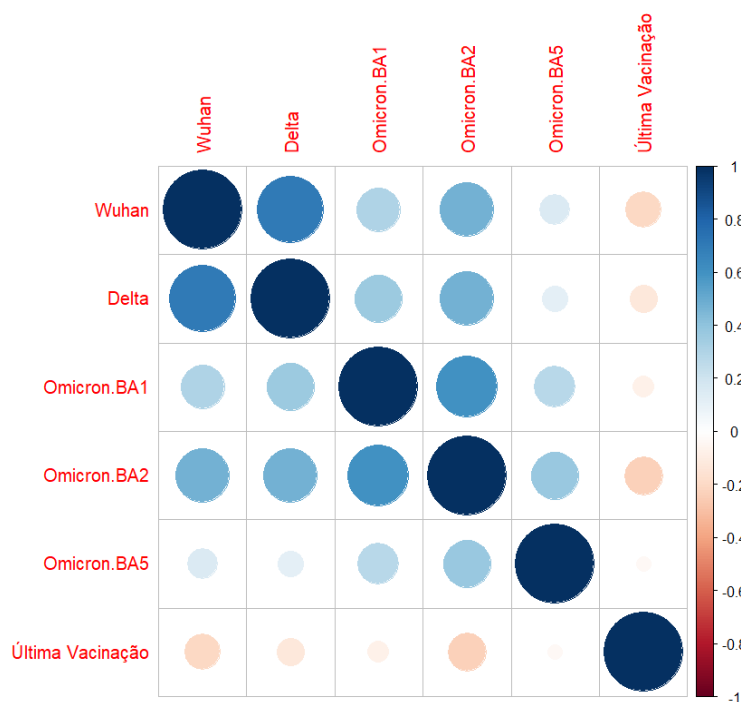
Nesta análise foram excluídos os participantes que não apresentaram dados pertinentes à análise correspondente, sendo inclusos 224 indivíduos com a última dose de imunizante administrada variando entre 0 meses e 42 meses. Com percentual correspondente a 47,2% indicando o nível de correspondência da análise PCA, foi observado que a variável de meses desde a aplicação da última dose do imunizante não influenciou na taxa de neutralização para variante Ômicron BA.5. No entanto, se mostrou fortemente oposta ao impacto das outras cepas do SARS-CoV-2, principalmente a cepa original (Wuhan) e a variante Delta. Este resultado indica uma queda natural dos títulos de anticorpos neutralizantes com o passar do tempo. Também é possível observar alta taxa de correlação entre essas duas cepas do SARS-CoV-2, provavelmente associado a uma dupla proteção (Gráfico 1).

Gráfico 1. Gráfico de análise de principais componentes (PCA). Correlação entre os meses desde a última dose administrada de imunizante e imunidade gerada para cepas Wuhan, Delta, Ômicron BA.1, Ômicron BA.2 e Ômicron BA.5.



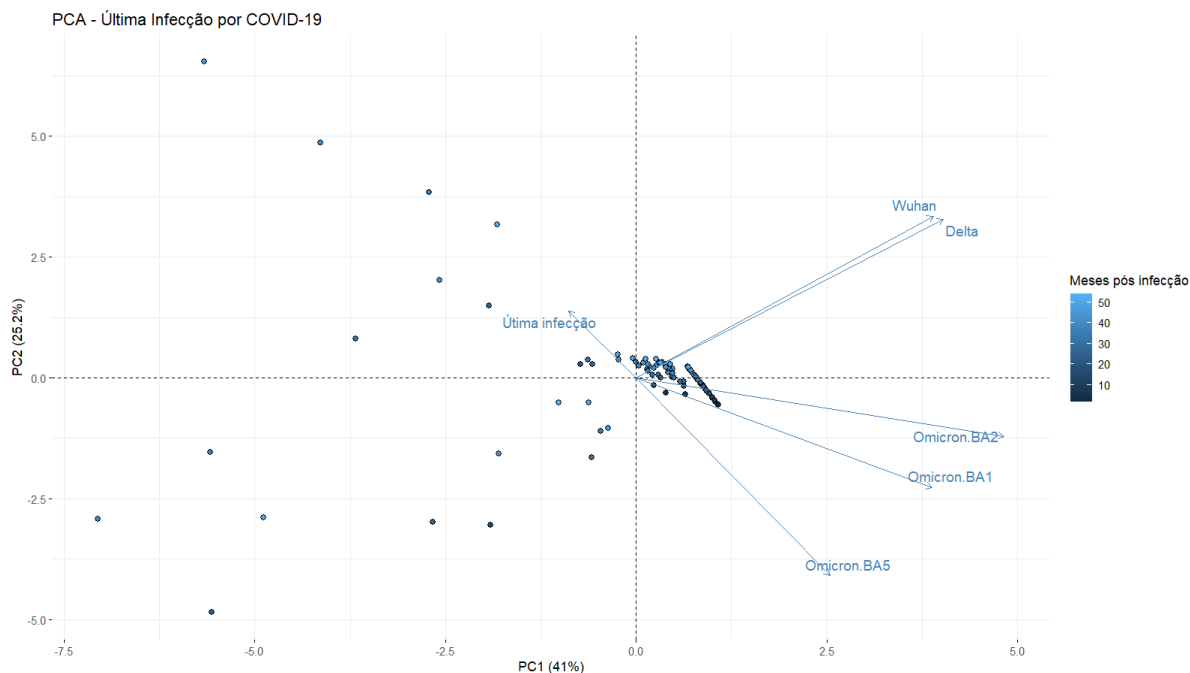
A análise de correlação da imunidade gerada pelas diferentes cepas com os meses desde última dose de imunizante administrada está apresentada no Gráfico 2. A correlação da data da última dose de imunizante tomada com a imunidade apresentada mostrou maior impacto negativo nas cepas Wuhan e Ômicron BA.2, bem como impacto negativo moderado nas variantes Delta e Ômicron BA.1, e baixo impacto na variante Ômicron BA.5. Além disso, foi observado alto impacto positivo entre as cepas Delta e Wuhan, e as variantes Ômicron BA.1 e BA.2. As cepas Wuhan e Delta apresentaram impacto positivo moderado na variante Ômicron BA.2 e baixo impacto positivo nas variantes Ômicron BA.1 e BA.5.

Gráfico 2. Gráfico de correlação entre os meses desde a última vacinação e a imunidade apresentada para as diferentes cepas.



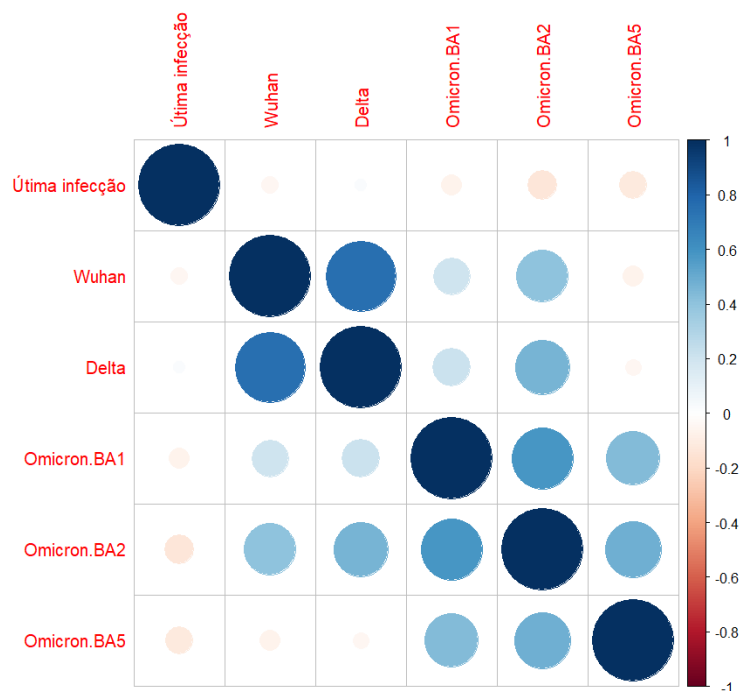
As mesmas análises foram realizadas em 115 participantes com relação aos meses desde a última infecção conhecida e a proteção gerada, sendo excluídos os indivíduos que não forneceram dados suficientes para a inclusão na análise e indivíduos que não relataram infecção. O tempo desde a última infecção conhecida variou entre 2 e 54 meses. Com percentual correspondente a 66,2% indicando o nível de correspondência da análise de PCA, foi observado que o tempo desde a última infecção está correlacionado negativamente com a imunidade contra a variante Ômicron BA.5 e BA.1, e tendo forte correlação negativa com a variante Ômicron BA.2. No entanto, a passagem de tempo desde a última infecção conhecida não influenciou a imunidade gerada para as cepas Wuhan e Delta (Gráfico 3).

Gráfico 3. Gráfico de análise de principais componentes (PCA). Correlação entre os meses desde a última infecção conhecida e imunidade gerada para cepas Wuhan, Delta, Ômicron BA.1, Ômicron BA.2 e Ômicron BA.5.



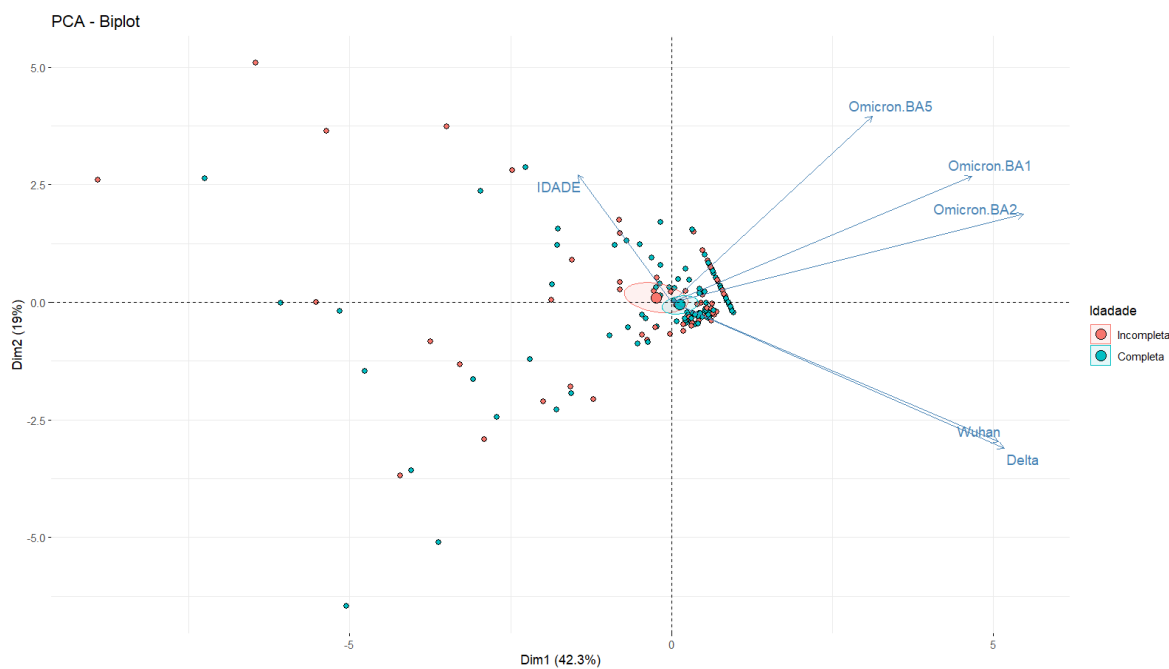
A análise de impacto da correlação entre os meses desde a última infecção conhecida e imunidade gerada para as cepas estudadas está apresentada no Gráfico 4. Os resultados mostraram que as cepas que tiveram maior impacto negativo pelo tempo foram as variantes Ômicron BA.2 e BA.5. Ademais, os dados mostraram que houve baixo impacto negativo em relação as cepas Wuhan e Ômicron BA.1 e nenhum impacto em relação a Delta. Além disso, a variante Ômicron BA.2 está relacionada positivamente a todas as outras cepas. As cepas Wuhan e Delta também revelaram uma forte correlação (0,7 de correlação de Pearson) positiva entre si, além de apresentarem moderada correlação positiva com a variante Ômicron BA.2 e baixa correlação positiva com a variante Ômicron BA.1.

Gráfico 4. Gráfico de correlação entre os meses desde a última infecção conhecida e a imunidade apresentada para as diferentes cepas estudadas.



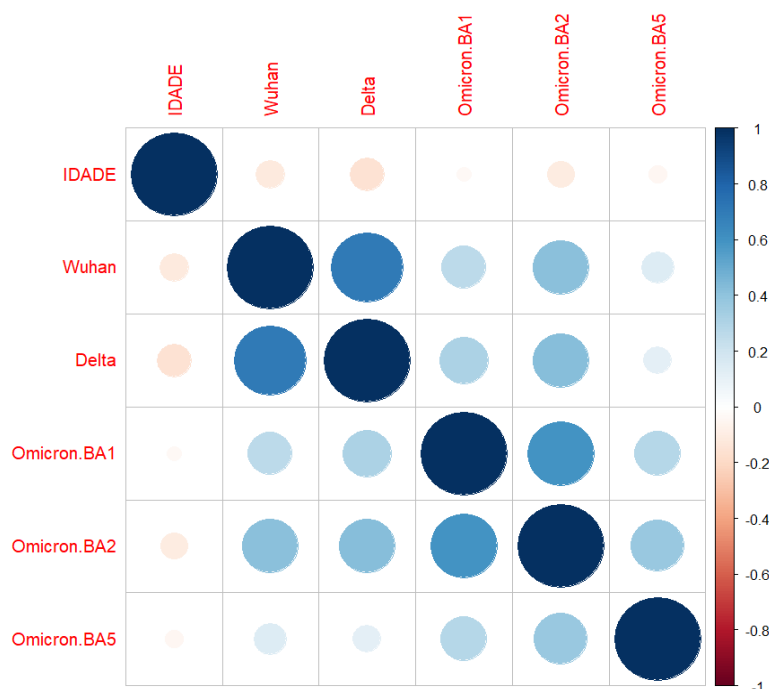
Também foram realizadas análises de impacto e correlação da idade dos participantes com os resultados imunológicos obtidos. Realizamos as análises multivariadas com os dados da idade dos participantes e os resultados imunológicos para as cepas estudadas (Gráfico 5). Nestas análises foram excluídos os indivíduos que não apresentavam essas informações, resultando em um subcoorte de 241 participantes com idade entre 18 e 66 anos. Nas análises de PCA, o percentual de correspondência foi de 61,3%. Os principais resultados observados foram uma forte correlação negativa com as cepas de Wuhan e Delta, além da correlação de baixo impacto nas variantes Ômicron BA.1 e BA.2. Além disso, também revelou que a idade não impacta a imunidade gerada para a cepa Ômicron BA.5. Os resultados indicam que quanto maior a idade dos indivíduos do nosso estudo, menor a taxa de neutralização para as cepas Wuhan e Delta, e moderada cobertura para Ômicron BA.1 e BA.2.

Gráfico 5. Gráfico de análise de principais componentes (PCA). Correlação entre a idade e a imunidade gerada para cepas Wuhan, Delta, Ômicron BA.1, Ômicron BA.2 e Ômicron BA.5.



Por fim, analisamos a correlação da idade dos participantes com a imunidade gerada contra as cepas estudadas (Gráfico 6). Os resultados mostraram que as cepas Wuhan, Delta e Ômicron BA.2 apresentou impacto negativo com relação a idade, bem como baixo impacto negativo com relação as variantes Ômicron BA.1 e BA.5. É importante destacar que os resultados positivos das correlações entre as cepas, se mantiveram.

Gráfico 6. Gráfico de correlação entre a idade e a imunidade apresentada para as diferentes cepas.



6. Discussão

A pandemia da COVID-19 reforçou a importância das vacinas para a saúde pública mundial. O desenvolvimento das vacinas contra essa doença foi um marco da ciência moderna, impulsionado por uma colaboração internacional sem precedentes. Assim como podemos observar no presente estudo, outros estudos recentes vêm demonstrando a eficácia da imunização na contenção da COVID-19, principalmente nos casos graves (Polack et al., 2020; Voysey et al., 2020; Thomas et al., 2021; Sadoff et al., 2021).

Esse aspecto se reflete nos achados deste trabalho, que revelam disparidades entre os relatos de infecção dos participantes e os resultados de nucleocapsídeo obtidos. Nossos dados sugerem que possivelmente 80 indivíduos foram infectados sem apresentar sintomas, enquanto outros 12 não realizaram o teste diagnóstico mesmo diante de sintomas, evidenciando desafios tanto na detecção quanto no monitoramento da doença. De maneira interessante, é possível observar em nossa coorte que os relatos de infecção pós-vacinal demonstraram ser predominantemente assintomáticos, ocorrendo apenas uma leve redução dessa taxa no grupo que apresentou o ciclo vacinal incompleto. Estes dados reforçam as evidências da eficiência imunológica gerada pelas vacinas e a importância da completude do ciclo vacinal.

Entretanto, a eficácia dessas vacinas a longo prazo e o impacto causado pelas constantes variações do vírus SARS-CoV-2 são questões que tendem a permanecer em discussão, sendo

cruciais para o desenvolvimento e implementação de estratégias de saúde pública plenamente eficazes (Ciesla et al., 2023; Mateo-urdiales et al., 2023; Arashiro et al., 2023).

Em nosso estudo observamos que a administração dos imunizantes vem demonstrando eficácia contra a cepa original (Wuhan), mas podemos notar uma redução da eficácia da imunização em relação às variantes. Este cenário também está sendo constatado em outros estudos sobre a eficácia das vacinas com relação às variantes Beta, Gama e Delta, no qual é observado uma resposta imunológica menos eficiente no processo de neutralização viral quando comparado a cepa original (Lopez Bernal et al., 2021; Heath et al., 2021; Lumley et al., 2021; Sadoff et al., 2022).

No presente estudo também foi possível observar o impacto negativo do tempo decorrido desde a última infecção relatada e da administração da última dose da vacina sobre as taxas de neutralização para diferentes cepas do SARS-CoV-2. Esses dados indicam que quanto maior o tempo desde a última infecção ou vacinação, mais suscetível o indivíduo está ao contágio destas cepas. Essa diminuição foi mais marcante nas subvariantes Ômicron BA.1 e BA.2, corroborando evidências da literatura que indicam uma redução na eficácia das vacinas amplamente utilizadas, frequentemente para níveis abaixo de 90% contra variantes do vírus. Nossos dados também indicaram uma possível proteção cruzada entre uma cepa com outra (por exemplo, Wuhan e Delta). Esses resultados enfatizam a necessidade de estratégias contínuas para reforço vacinal e monitoramento da resposta imunológica, especialmente diante da evolução viral e do potencial escape imunológico (Fabiani et al., 2022; Qu et al., 2023; Tada et al., 2022).

Além disso, a presença e surgimento de novas subvariantes da Ômicron tem sido motivo de preocupação devido a sua capacidade de evolução para maior escape imunológico, sendo observado através de estudos que estas variantes apresentam menores taxas de neutralização pela ação das vacinas (Ferdinands, 2022; Tseng et al., 2022; Andrews et al., 2022; Baden et al., 2024). Tal diminuição das taxas de neutralização também foi encontrada em nosso estudo onde foi possível observar que as variantes Ômicron BA.1 e BA.2 apresentaram maior número de participantes com menores taxas de neutralização quando comparado as outras cepas.

A queda natural dos títulos de anticorpos neutralizantes também demonstra outro ponto de preocupação. Nesse sentido, observamos em nossa amostra que houve uma queda possivelmente influenciada pela idade, fato que também tem sido observado em outros estudos que ainda trazem a influência da presença de comorbidades na queda dos títulos de anticorpos neutralizantes (Widge et al., 2020; Ciabattini et al., 2025). Estudos mostram que a efetividade

a longo prazo das vacinas pode estar dependente de doses de reforço periódicas, evidenciando a necessidade novos estudos sobre o tema e expondo a fragilidade demonstrada pelas vacinas (Chen et al., 2025).

Outro ponto observado é que ainda que seja uma amostra de indivíduos que, quando comparado com a grande maioria da população, possuem vantagens de acesso à informação científica, parte dos participantes ainda apresentam resistência em completar o ciclo vacinal, sendo um ponto também notado em outros estudos (Alhammadi et al., 2015; Araújo, Souza e Pinho, 2019; Saied et al., 2021).

Neste estudo, houve algumas limitações, como a diferença na quantidade de vezes relatadas que os indivíduos testaram positivo para COVID-19 que apresenta diferença estatisticamente significativa, podendo influenciar na contagem de anticorpos específicos induzidos por estímulo de infecção. Além disso, a amostra também apresentou diferença entre os grupos de indivíduos que relataram possuir algum tipo de doença cardíaca que, por ser um fator de risco para a COVID-19, pode ter afetado diretamente no desfecho da doença.

7. Conclusão

Através dos resultados obtidos por meio deste trabalho, pode-se concluir que as vacinas e infecções prévias de fato conferiram proteção contra o SARS-CoV-2 e suas variantes, além de melhorar o prognóstico do quadro infeccioso em grande parte dos participantes. Entretanto a eficiência dessa proteção apresentou redução com relação à idade, ao tempo desde a última dose de imunizante tomada e ao tempo desde a última infecção conhecida. Além disso, foi observado que possivelmente ocorre imunidade cruzada, onde a imunidade gerada contra a cepa Wuhan também confere proteção contra a variante Delta. Esse mesmo comportamento foi notado entre as variantes Ômicron BA.1 e BA.2.

Os resultados encontrados foram relevantes para reforçar as evidências da presença de alguns pontos de fragilidade nas vacinas e no esquema vacinal atual, reforçando a necessidade da elaboração de estratégias de saúde com a aplicação de doses de reforço com o passar do tempo e idade, e que ocorra o desenvolvimento de imunizantes eficientes contra as variantes emergentes.

8. Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and Molecular Immunology**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2021.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Vacinas. 22 Nov. 2024, www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/coronavirus/vacinas.
- AKKIZ, H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 20 maio 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.849217>>.
- ALHAMMADI, A.; KHALIFA, M.; ABDULRAHMAN, H.; ALMUSLEMANI, Eman.; ALHOTHY, A.; JANAHI, M. Attitudes and perceptions among the pediatric health care providers toward influenza vaccination in Qatar: A cross-sectional study. **Vaccine**, v. 33, n. 32, p. 3821–3828, jul. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144904/>>.
- ANDREWS, N.; STOWE, J.; KIRSEBOM, F.; TOFFA, S.; RICKEARD, T.; GALLAGHER, E.; GOWER, C.; KALL, M.; GROVES, N.; O’CONNELL, A.-M.; SIMONS, D.; BLOMQUIST, P. B.; ZAIDI, A.; NASH, S.; IWANI BINTI ABDUL AZIZ, N.; THELWALL, S.; DABRERA, G.; MYERS, R.; AMIRTHALINGAM, G.; GHARBIA, S. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 16, 2 mar. 2022. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119451>>.
- ARASHIRO, T.; ARIMA, Y.; KURAMOCHI, J.; MURAOKA, H.; SATO, A.; CHUBACHI, K.; OBA, K.; YANAI, A.; ARIOKA, H.; UEHARA, Y.; IHARA, G.; KATO, Y.; YANAGISAWA, N.; NAGURA, Y.; YANAI, H.; UEDA, A.; NUMATA, A.; KATO, H.; OKA, H.; NISHIDA, Y. Immune escape and waning immunity of COVID-19 monovalent mRNA vaccines against symptomatic infection with BA.1/BA.2 and BA.5 in Japan. **Vaccine**, v. 41, n. 47, p. 6969–6979, Spring 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37839947/>>.
- ARAÚJO, T. M. de; SOUZA, F. de O.; PINHO, P. de S. Vacinação e fatores associados entre trabalhadores da saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 4, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/GLCPTgn3BWvThtqxGVbPNFj/>>.

ASSELAH T, DURANTE D, PASMANT E, LAU G, SCHINAZI RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. **J Hepatol** . 2021; 74 (1): 168-184. doi: 10.1016 / j.jhep.2020.09.031. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7543767/>>.

BADEN, L. R.; EL SAHLY, H. M.; ESSINK, B et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 403–416, 30 dez. 2020. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>>.

BADEN, L. R.; EL, H. M.; ESSINK, B.; FOLLMANN, D.; HACHIGIAN, G.; STROUT, C.; OVERCASH, J. S.; DOBLECKI-LEWIS, S.; WHITAKER, J. A.; ANDERSON, E. J.; NEUZIL, K.; COREY, L.; PRIDY, F.; TOMASSINI, J. E.; BROWN, M.; GIRARD, B.; STOLMAN, D.; URDANETA, V.; WANG, X.; DENG, W. Long-term safety and effectiveness of mRNA-1273 vaccine in adults: COVE trial open-label and booster phases. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, 29 ago. 2024. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-024-50376-z>>.

BERNAL, J. L.; ANDREWS, N.; GOWER, C.; ROBERTSON, C.; STOWE, J.; TESSIER, E.; SIMMONS, R.; COTTRELL, S.; ROBERTS, R.; O'DOHERTY, M.; BROWN, K.; CAMERON, C.; STOCKTON, D.; MCMENAMIN, J.; RAMSAY, M. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. **BMJ**, v. 373, n. 1, p. n1088, 13 maio 2021. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088>>.

CARPENTER, C. R.; MUDD, P. A.; WEST, C. P.; WILBER, E.; WILBER, S. T. Diagnosing COVID-19 in the Emergency Department: A Scoping Review of Clinical Examinations, Laboratory Tests, Imaging Accuracy, and Biases. **Academic Emergency Medicine**, v. 27, n. 8, p. 653–670, 26 jul. 2020b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542934/>>.

CHAN, J. F.-W.; YUAN, S.; KOK, K.-H.; TO, K. K.-W.; CHU, H.; YANG, J.; XING, F.; LIU, J.; YIP, C. C.-Y.; POON, R. W.-S.; TSOI, H.-W.; LO, S. K.-F.; CHAN, K.-H.; POON, V. K.-M.; CHAN, W.-M.; IP, J. D.; CAI, J.-P.; CHENG, V. C.-C.; CHEN, H.; HUI, C. K.-M. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus

indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, jan. 2020b. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext)>.

CHEN, Z.; XIE, F.; ZHANG, H.; LI, D.; ZHANG, S.; ZHANG, M.; LI, J.; XIE, J.; ZHANG, L.; YANG, X.; ZHANG, D. Waning neutralizing antibodies through 180 days after homologous and heterologous boosters of inactivated COVID-19 vaccine. **Frontiers in Public Health**, v. 13, 28 jan. 2025. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11811089/#sec11>>.

CIABATTINI, A.; PETTINI, E.; FIORINO, F.; POLVERE, J.; LUCCHESI, S.; COPPOLA, C.; COSTAGLI, S.; PASTORE, G.; SICURANZA, A.; TOZZI, M.; LIPPI, A.; PANZA, F.; BOCCHIA, M.; ALESSANDRO BUCALLOSSI; GUIDO GAROSI; BENNETT, D.; BERNAZZALI, S.; MASSIMILIANO FABBIANI; MONTAGNANI, F.; DONATA MEDAGLINI. Longitudinal immunogenicity cohort study of SARS-CoV-2 mRNA vaccines across individuals with different immunocompromising conditions: heterogeneity in the immune response and crucial role of Omicron-adapted booster doses. **EBioMedicine**, v. 113, p. 105577–105577, 4 fev. 2025. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(25\)00021-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(25)00021-0/fulltext)>.

CIESLA, A. A.; WIEGAND, R. E.; SMITH, Z. R.; BRITTON, A.; FLEMING-DUTRA, K. E.; MILLER, J.; ACCORSI, E. K.; VERANI, J. R.; SHANG, N.; GORDANA DERADO; PILISHVILI, T.; LINK-GELLES, R. Effectiveness of Booster Doses of Monovalent mRNA COVID-19 Vaccine Against Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Children, Adolescents, and Adults During Omicron Subvariant BA.2/BA.2.12.1 and BA.4/BA.5 Predominant Periods. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 10, n. 5, 13 abr. 2023. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ofid/article/10/5/ofad187/7117641>>.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE | CONASS -“VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19.”. Disponível em: <<https://www.conass.org.br/vacinacovid19/>>.

CORONAVÍRUS BRASIL | MINISTÉRIO DA SAÚDE. [S. l.], 2024. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br>>.

WHO COVID-19 | DASHBOARD. COVID-19 CASES. [S. l.], [s. d.], 2025. Disponível

em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/>

WHO COVID-19 | DASHBOARD. COVID-19 VARIANTS. Disponível em: <<https://data.who.int/dashboards/covid19/variants>>.

DAAMEN, A. R.; BACHALI, P.; OWEN, K. A.; KINGSMORE, K. M.; HUBBARD, E. L.; LABONTE, A. C.; ROBL, R.; SHROTRI, S.; GRAMMER, A. C.; LIPSKY, P. E. Comprehensive transcriptomic analysis of COVID-19 blood, lung, and airway. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 29 mar. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782412/>>.

DAGAN, N.; BARDA, N.; KEPTEN, E.; MIRON, O.; PERCHIK, S.; KATZ, M. A.; HERNÁN, M. A.; LIPSITCH, M.; REIS, B.; BALICER, R. D. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 15, 24 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101765>>.

DETECÇÃO DE ANTÍGENOS NO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR SARS-COV-2 USANDO IMUNOENSAIOS ORIENTAÇÃO PROVISÓRIA 11 DE SETEMBRO DE 2020 RETROSPECTIVA. | **PAHO** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53127/OPASWBRAPHECOVID-1920164_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

FABIANI, M.; PUOPOLO, M.; MORCIANO, C.; SPURI, M.; ALEGIANI, S. S.; FILIA, A.; D'ANCONA, F.; MANSO, M. D.; RICCARDO, F.; TALLON, M.; PROIETTI, V.; SACCO, C.; MASSARI, M.; CAS, R. D.; MATEO-URDIALES, A.; SIDDU, A.; BATTILOMO, S.; BELLA, A.; PALAMARA, A. T.; POPOLI, P. Effectiveness of mRNA vaccines and waning of protection against SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 during predominant circulation of the delta variant in Italy: retrospective cohort study. **BMJ**, v. 376, p. e069052, 10 fev. 2022. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-069052>>.

FERDINANDS, J. M. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. **MMWR**.

Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 71, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7107e2.htm?s_cid=mm7107e2_w>.

FERNÁNDEZ-QUINTERO, M. L.; POMARICI, N. D.; FISCHER, A.-L. M.; HOERSCHINGER, V. J.; KROELL, K. B.; RICCABONA, J. R.; KAMENIK, A. S.; LOEFFLER, J. R.; FERGUSON, J. A.; PERRETT, H. R.; LIEDL, K. R.; HAN, J.; WARD, A. B. Structure and Dynamics Guiding Design of Antibody Therapeutics and Vaccines. **Antibodies**, v. 12, n. 4, p. 67–67, 18 out. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4468/12/4/67>>.

FIROUZABADI, N.; GHASEMIYEH, P.; MORADISHOOLI, F.; MOHAMMADI-SAMANI, S. Update on the effectiveness of COVID-19 vaccines on different variants of SARS-CoV-2. **International Immunopharmacology**, v. 117, p. 109968, 2 mar. 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576923002898>>.

FORCHETTE, L.; SEBASTIAN, W.; LIU, T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. **Current Medical Science**, v. 41, n. 6, 9 jul. 2021. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8267225/>>.

FRANCIS, A. I.; GHANY, S.; GILKES, T.; UMAKANTHAN, S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. **Postgraduate Medical Journal**, v. 98, n. 1159, p. postgradmedj-2021-140654, 6 ago. 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/pmj/article/98/1159/389/6958911>>.

GARCÍA-ALIJA, M.; VAN MOER, B.; SASTRE, D. E.; AZZAM, T.; DU, J. J.; TRASTOY, B.; CALLEWAERT, N.; SUNDBERG, E. J.; GUERIN, M. E. Modulating antibody effector functions by Fc glycoengineering. **Biotechnology Advances**, v. 67, p. 108201, 17 jun. 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975023001088>>.

GHASEMIYEH, P.; MOHAMMADI-SAMANI, S.; FIROUZABADI, N.; DEHSHAHRI, A.; VAZIN, A. A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. **International Immunopharmacology**, v. 100, p. 108162, nov. 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576921007980>>.

HEATH, P. T.; GALIZA, E. P.; BAXTER, D. N.; BOFFITO, M.; BROWNE, D.; BURNS, F.; CHADWICK, D. R.; CLARK, R.; COSGROVE, C.; GALLOWAY, J.; GOODMAN, A. L.; HEER, A.; HIGHAM, A.; IYENGAR, S.; JAMAL, A.; JEANES, C.; KALRA, P. A.; KYRIAKIDOU, C.; MCAULEY, D. F.; MEYRICK, A. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 13, 30 jun. 2021. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107659>>.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; KRÜGER, N.; HERRLER, T.; ERICHSEN, S.; SCHIERGENS, T. S.; HERRLER, G.; WU, N.-H.; NITSCHKE, A.; MÜLLER, M. A.; DROSTEN, C.; PÖHLMANN, S. 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, mar. 2020. Disponível em: <[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30229-4](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30229-4)>.

HOSSEINI, E. S.; KASHANI, N. R.; NIKZAD, H.; AZABABAKHT, J.; BAFRANI, H. H.; KASHANI, H. H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. **Virology**, v. 551, p. 1–9, 1 dez. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682220301720>>.

INSTITUTO BUTANTAN. Quais são as diferenças entre as vacinas contra Covid-19 que estão sendo aplicadas no Brasil? Disponível em: <<https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/quais-sao-as-diferencas-entre-as-vacinas-contracovid-19-que-estao-sendo-aplicadas-no-brasil>>.

INVIVOGEN. Human Coronavirus 2019-nCov Spike. Disponível em: <<https://www.invivogen.com/sars2-spike>>.

JIA, J.; HU, X.; YANG, F.; SONG, X.; DONG, L.; ZHANG, J.; JIANG, F.; GAO, R. Epidemiological Characteristics on the Clustering Nature of COVID-19 in Qingdao City, 2020: A Descriptive Analysis. **Disaster Medicine and Public Health Preparedness**, v. 14, n. 5, p. 643–647, 31 mar. 2020. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/disaster-medicine-and-public-health-preparedness/article/epidemiological-characteristics-on-the-clustering-nature-of-covid19-in-qingdao-city-2020-a-descriptive-analysis/3C2A743F5D9CDB97625895D96A60C075>>.

JOSHI, G.; BORAH, P.; THAKUR, S.; SHARMA, P.; MAYANK; PODURI, R. Exploring the COVID-19 vaccine candidates against SARS-CoV-2 and its variants: where do we stand and where do we go? *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 17, n. 12, p. 1–27, 2 dez. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8726002/>>.

LEI, J.; KUSOV, Y.; HILGENFELD, R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Research*, v. 149, p. 58–74, 1 jan. 2018b. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7113668/>>.

LOPEZ BERNAL, J.; ANDREWS, N.; GOWER, C.; GALLAGHER, E.; SIMMONS, R.; THELWALL, S.; STOWE, J.; TESSIER, E.; GROVES, N.; DABRERA, G.; MYERS, R.; CAMPBELL, C. N. J.; AMIRTHALINGAM, G.; EDMUNDS, M.; ZAMBON, M.; BROWN, K. E.; HOPKINS, S.; CHAND, M.; RAMSAY, M. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 7, 21 jul. 2021. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108891>>.

LUMLEY, S. F.; RODGER, G.; CONSTANTINIDES, B.; SANDERSON, N.; CHAU, K. K.; STREET, T. L.; O'DONNELL, D.; HOWARTH, A.; HATCH, S. B.; MARSDEN, B. D.; COX, S.; JAMES, T.; WARREN, F.; PECK, L. J.; RITTER, T. G.; DE TOLEDO, Z.; WARREN, L.; AXTEN, D.; CORNALL, R. J.; JONES, E. Y. An Observational Cohort Study on the Incidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection and B.1.1.7 Variant Infection in Healthcare Workers by Antibody and Vaccination Status. *Clinical Infectious Diseases*, 3 jul. 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/74/7/1208/6314286>>.

MARKOV, P. V.; GHAFARI, M.; BEER, M.; LYTHGOE, K.; SIMMONDS, P.; STILIANAKIS, N. I.; KATZOURAKIS, A. The evolution of SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, n. 21, p. 1–19, 5 abr. 2023. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41579-023-00878-2>>.

MATEO-URDIALES, A.; SACCO, C.; FOTAKIS, E. A.; DEL MANSO, M.; BELLA, A.; RICCARDO, F.; BRESSI, M.; ROTA, M. C.; PETRONE, D.; SIDDU, A.; FEDELE, G.; STEFANELLI, P.; PALAMARA, A. T.; BRUSAFERRO, S.; REZZA, G.; PEZZOTTI, P.; FABIANI, M. Relative effectiveness of monovalent and bivalent mRNA boosters in preventing severe COVID-19 due to omicron BA.5 infection up to 4 months post-

administration in people aged 60 years or older in Italy: a retrospective matched cohort study. **The Lancet. Infectious Diseases**, p. S1473-3099(23)003742, 18 jul. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37478877/>>.

MOREL, A. P. M. Negacionismo da Covid-19 e educação popular em saúde: para além da necropolítica. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 19, jan. 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/tes/a/pnVbDRJBcdHy5K6NSc4X65f/>>.

MURPHY, K. P. **Janeway's immunobiology**. 8. ed. New York: Garland Science, 2011.

MURPHY, K.; WEAVER, C. *Janeway's Immunobiology*. 9. ed. New York: Garland Science, 2017.

NCBI SARS-COV-2 RESOURCES. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>>.

OLALEKAN, A.; IWALOKUN, B.; AKINLOYE, O. M.; POPOOLA, O.; SAMUEL, T. A.; AKINLOYE, O. COVID-19 rapid diagnostic test could contain transmission in low- and middle-income countries. **African Journal of Laboratory Medicine**, v. 9, n. 1, 30 set. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567180/>>.

OMS DECLARA FIM DA EMERGÊNCIA DE SAÚDE PÚBLICA DE IMPORTÂNCIA INTERNACIONAL REFERENTE À COVID-19 - OPAS/OMS | ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>>.

POLACK, F. P.; THOMAS, S. J.; KITCHIN, N.; ABSALON, J.; GURTMAN, A.; LOCKHART, S.; PEREZ, J. L.; PÉREZ MARC, G.; MOREIRA, E. D.; ZERBINI, C.; BAILEY, R.; SWANSON, K. A.; ROYCHOUDHURY, S.; KOURY, K.; LI, P.; KALINA, W. V.; COOPER, D.; FRENCK, R. W.; HAMMITT, L. L.; TÜRECI, Ö. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 27, p. 2603–2615, 10 dez. 2020. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>>.

POLLARD, C. A.; MORRAN, M. P.; NESTOR-KALINOSKI, A. L. The COVID-19 Pandemic: A Global Health Crisis. **Physiological Genomics**, v. 52, n. 11, 29 set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686876/>

QU, P.; EVANS, J. P.; FARAONE, J. N.; ZHENG, Y.-M.; CARLIN, C.; ANGHELINA, M.; STEVENS, P.; FERNANDEZ, S.; JONES, D.; LOZANSKI, G.; PANCHAL, A.; SAIF, L. J.; OLTZ, E. M.; XU, K.; GUMINA, R. J.; LIU, S.-L. Enhanced neutralization resistance of SARS-CoV-2 Omicron subvariants BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BF.7, and BA.2.75.2. **Cell Host & Microbe**, v. 31, n. 1, p. 9-17.e3, jan. 2023. Disponível em: <[https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(22\)00568-6](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(22)00568-6)>.

SADOFF, J.; GRAY, G.; VANDEBOSCH, A.; CÁRDENAS, V.; SHUKAREV, G.; GRINSZTEJN, B.; GOEPFERT, P. A.; TRUYERS, C.; FENNEMA, H.; SPIESSENS, B.; OFFERGELD, K.; SCHEPER, G.; TAYLOR, K. L.; ROBB, M. L.; TREANOR, J.; BAROUCH, D. H.; STODDARD, J.; RYSER, M. F.; MAROVICH, M. A.; NEUZIL, K. M. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 23, 21 abr. 2021. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2101544>>.

SADOFF, J.; GRAY, G.; VANDEBOSCH, A.; CÁRDENAS, V.; SHUKAREV, G.; GRINSZTEJN, B.; GOEPFERT, P. A.; TRUYERS, C.; VAN DROMME, I.; SPIESSENS, B.; VINGERHOETS, J.; CUSTERS, J.; SCHEPER, G.; ROBB, M. L.; TREANOR, J.; RYSER, M. F.; BAROUCH, D. H.; SWANN, E.; MAROVICH, M. A.; NEUZIL, K. M. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S. **New England Journal of Medicine**, 9 fev. 2022. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2117608>>.

SAIED, S. M.; SAIED, E. M.; KABBASH, I. A.; ABDO, S. A. E. Vaccine Hesitancy: Beliefs and Barriers Associated with COVID-19 Vaccination among Egyptian Medical Students. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 7, 28 fev. 2021. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8013865/>>.

SHANG, J.; WAN, Y.; LUO, C.; YE, G.; GENG, Q.; AUERBACH, A.; LI, F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, 6 maio 2020b. Disponível em: <<https://www.pnas.org/content/117/21/11727>>.

SINHA, A.; DESHWAL, H.; VASHISHT, R. Safe and Effective Use of Baricitinib and Remdesivir in Hospitalized Patients With Coronavirus (COVID-19). **StatPearls**, jun. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36943958/>>.

SULE, W. F.; OLUWAYELU, D. O. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. **PanAfrican Medical Journal**, 21 jul. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7687508/pdf/PAMJ-SUPP-35-2-121.pdf>>.

TADA, T.; ZHOU, H.; SAMANOVIC, M. I.; DCOSTA, B. M.; CORNELIUS, A.; HERATI, R. S.; MULLIGAN, M. J.; LANDAU, N. R. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine-Elicited Antibodies. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 8 mar. 2022. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.797589/>>.

TAY, M. Z.; POH, C. M.; RÉNIA, L.; MACARY, P. A.; NG, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 1–12, 28 abr. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8>

THOMAS, S. J.; MOREIRA, E. D.; KITCHIN, N.; ABSALON, J.; GURTMAN, A.; LOCKHART, S.; PEREZ, J. L.; PÉREZ MARC, G.; POLACK, F. P.; ZERBINI, C.; BAILEY, R.; SWANSON, K. A.; XU, X.; ROYCHOUDHURY, S.; KOURY, K.; BOUGUERMOUH, S.; KALINA, W. V.; COOPER, D.; FRENCK, R. W.; HAMMITT, L. L. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 19, p. 1761–1773, 15 set. 2021. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110345>>.

TORRES, M.; CASADO, G.; VIGÓN, L.; RODRÍGUEZ-MORA, S.; MATEOS, E.; RAMOS-MARTÍN, F.; LÓPEZ-WOLF, D.; SANZ-MORENO, J.; RYAN-MURUA, P.; TABOADA-MARTÍNEZ, M. L.; LÓPEZ-HUERTAS, M. R.; CERVERO, M.; COIRAS, M.; ALONSO-MENCHÉN, D.; ARÉVALO CAMACHO, S.; AVILA CALZADA, C.; ANTONIO BARBADO ALBALADEJO, J.; BLANCA LÓPEZ, N.; CAÑAMARES ORBIS, I.; CARRILLO BLANCO, G. Changes in the immune response against SARS-CoV-2 in individuals with severe COVID-19 treated with high dose of vitamin D. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 150, p. 112965, jun. 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222003547>>.

TSENG, H. F.; ACKERSON, B. K.; LUO, Y.; SY, L. S.; TALARICO, C. A.; TIAN, Y.; BRUXVOORT, K. J.; TUBERT, J. E.; FLOREA, A.; KU, J. H.; LEE, G. S.; CHOI, S. K.; TAKHAR, H. S.; ARAGONES, M.; QIAN, L. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. **Nature Medicine**, 21 fev. 2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41591-022-01753-y>>.

VIRAMED LABORATORY DIAGNOSTICS. (2024). VIRAMED BIOTECH AG - SARS-CoV-2 NT Chip® Test Kit (V-NTCGOK) Instrução de Uso. v.01_24 de maio de 2024.

VOYSEY, M.; CLEMENS, S. A. C.; MADHI, S. A.; WECKX, L. Y.; FOLEGATTI, P. M.; ALEY, P. K.; ANGUS, B.; BAILLIE, V. L.; BARNABAS, S. L.; BHORAT, Q. E.; BIBI, S.; BRINER, C.; CICONI, P.; COLLINS, A. M.; COLIN-JONES, R.; CUTLAND, C. L.; DARTON, T. C.; DHEDA, K.; DUNCAN, C. J. A.; EMARY, K. R. W. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **The Lancet**, v. 397, n. 10269, dez. 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)>.

WANG, Q.; ZHANG, Y.; WU, L.; NIU, S.; SONG, C.; ZHANG, Z.; LU, G.; QIAO, C.; HU, Y.; YUEN, K.-Y.; WANG, Q.; ZHOU, H.; YAN, J.; QI, J. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. **Cell**, v. 181, n. 4, abr. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286742030338X>>.

WHO - GUIDELINES ON DRAWING BLOOD. Disponível em: <http://www.who.int/infection-prevention/publications/Phlebotomy-portugues_web.pdf>.

WHO INTERNATIONAL STANDARD FIRST WHO INTERNATIONAL STANDARD FOR ANTI-SARS-COV-2 IMMUNOGLOBULIN (HUMAN) NIBSC CODE: 20/136 INSTRUCTIONS FOR USE (VERSION 2.0, DATED 17/12/2020). [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.nibsc.org/documents/ifu/20-136.pdf>>.

WIDGE, A. T.; ROUPHAEL, N. G.; JACKSON, L. A.; ANDERSON, E. J.; ROBERTS, P. C.; MAKHENE, M.; CHAPPELL, J. D.; DENISON, M. R.; STEVENS, L. J.; PRUIJSSERS, A. J.; MCDERMOTT, A. B.; FLACH, B.; LIN, B. C.; DORIA-ROSE, N.

A.; O'DELL, S.; SCHMIDT, S. D.; NEUZIL, K. M.; BENNETT, H.; LEAV, B.; MAKOWSKI, M. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. **New England Journal of Medicine**, 3 dez. 2020. Disponível em : <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2032195>>.

WRAPP, D.; WANG, N.; CORBETT, K. S.; GOLDSMITH, J. A.; HSIEH, C.-L.; ABIONA, O.; GRAHAM, B. S.; MCLELLAN, J. S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science**, v. 367, n. 6483, p. 1260–1263, 19 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb2507>>.

WU, F.; ZHAO, S.; YU, B.; CHEN, Y.-M.; WANG, W.; SONG, Z.-G.; HU, Y.; TAO, Z.-W.; TIAN, J.-H.; PEI, Y.-Y.; YUAN, M.-L.; ZHANG, Y.-L.; DAI, F.-H.; LIU, Y.; WANG, Q.-M.; ZHENG, J.-J.; XU, L.; HOLMES, E. C.; ZHANG, Y.-Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 265–269, 3 fev. 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ZHAO, X.; HUANG, B.; SHI, W.; LU, R.; NIU, P.; ZHAN, F.; MA, X.; WANG, D.; XU, W.; WU, G.; GAO, G. F.; TAN, W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, 24 jan. 2020c. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>>.

9. Anexos

Anexo 1 – Termo de Consentimento



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, da pesquisa “**Avaliação de biomarcadores genéticos, inflamatórios e de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em estudantes da área da saúde da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO-AFYA) vacinados e/ou infectados por COVID-19**”, no caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a instituição.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador (a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

A pandemia de COVID-19 afetou muitas pessoas ao redor do mundo, o estado de emergência em saúde pública fez com que cada vez mais rápido a ciência trabalhasse em busca de respostas sobre a evolução da doença e medidas de prevenção e controle. No entanto, uma vez alcançada a imunização em massa, se faz necessária uma compreensão mais profunda da resposta imune induzida pela vacina, bem como a durabilidade dessa resposta. Assim, compreender a dinâmica imunológica, por meio da quantificação de IgG anti-SARS-CoV-2, em indivíduos vacinados e/ou infectados é de suma importância para a vigilância epidemiológica e para traçar políticas públicas de reforço de vacinação, visando o controle desta doença. Além disso, a identificação de alterações genéticas é fundamental para entender o comportamento da doença, possibilitando o desenvolvimento de medidas preventivas, terapias e de estratégias de saúde pública mais eficazes.

Frente a essa necessidade, os objetivos desse estudo são:

- 1) Identificar a proporção de participantes com presença de anticorpos (reatividade à vacina e/ou presença de infecção recente) com base nos pontos de corte para os testes que avaliam a presença de anticorpos específicos, contra a proteína Spike e Nucleocapsídeo;
- 2) Realizar a genotipagem dos polimorfismos estudados na amostra;
- 3) Realizar dosagem sérica de mediadores inflamatórios, como IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, TNF- e IFN- γ ;
- 4) Identificar preditores que expliquem possíveis diferenças na resposta humoral dos participantes, tais como: idade, gênero, hábitos tabagísticos, IMC, patologia associada e infecção prévia por SARS-CoV-2;
- 5) Inferir a prevalência de indivíduos com nível de anticorpos que confere proteção;
- 6) Descrever a distribuição das frequências genotípicas e alélicas das variantes genéticas na amostra;
- 7) Investigar a relação entre as variantes genéticas, os parâmetros sorológicos e mediadores inflamatórios.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em realizar a leitura e assinatura do termo de consentimento para que sejam coletadas amostras de 5 ml de sangue total e utilizadas para posterior análise sorológica, podendo ser solicitada uma segunda coleta, caso o material não seja suficiente ou sofra algum tipo de alteração (coagulação, hemólise), **sem que isto acarrete nenhum prejuízo ou risco para a saúde do paciente, exceto aqueles relacionados com um pequeno desconforto comum à retirada rotineira de sangue, que será realizada por pessoal previamente treinado.**

O material biológico coletado (sangue) será encaminhado ao LabGen (Laboratório de Genética da UNIGRANRIO/AFYA) para o estudo sorológico. Serão respeitadas as normas vigentes para Pesquisa em Seres Humanos segundo a resolução do Ministério da Saúde 196/96, especialmente relevantes aos estudos de caráter genético.

Custo/Reembolso para o participante: A participação nesta pesquisa não envolverá custo adicional com sua participação. As consultas, exames, tratamentos serão totalmente gratuitos, não recebendo

Rubrica do Pesquisador Responsável
ou outro membro da equipe

Rubrica do Voluntário



nenhuma cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento com a sua participação.

Confidencialidade da pesquisa: O sigilo e a confidencialidade das informações obtidas pelo estudo serão preservados. A identidade dos participantes não será revelada, pois cada amostra de material biológico fará parte de um banco de dados identificados por códigos específicos. Os resultados serão utilizados com fins científicos, podendo ser publicados em revistas científicas. Os indivíduos que se opuserem a ingressar no projeto, ou que quiserem se retirar do mesmo, não sofrerão nenhum tipo de penalidade referente ao seu atendimento clínico, acesso a tratamentos disponíveis, ou acesso a qualquer outro tipo de atividade assistencial e/ou de pesquisa que por ventura possam existir no futuro.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com os pesquisadores responsáveis.

Pesquisadora responsável: Maria Julia Fialho de Andrade

Endereço: LabGen - Laboratório de Genética / Pró-reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa / Universidade do Grande Rio - AFYA – Bloco L – Rua Professor José de Souza Herdy 1160, Duque de Caxias, RJ; CEP 25071-202; Telefone: (21) 2672-7881; E-mail: maria.julia@unigranrio.br

Maria Julia Fialho de Andrade
Pesquisadora Responsável
Tel.: (21) 2672-7881
E-mail: maria.julia@unigranrio.br

Eu, _____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado pelos procedimentos que serão realizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento. Poderei consultar a pesquisadora responsável (acima identificada), a quem poderei contatar a qualquer momento que julgar necessário através do telefone (021) 2672-7881 ou e-mail maria.julia@unigranrio.br sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo. A pesquisadora me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIGRANRIO-AFYA, localizada na Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – CEP 25071-202 - Telefone (021) 2672-7733 - Endereço Eletrônico: cep@unigranrio.com.br.

Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados.

_____, _____ de _____ de 20____.

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO

Anexo 2 – Inuérito Epidemiológico



INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO

Avaliação de biomarcadores genéticos, inflamatórios e de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em estudantes da área da saúde da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO-AFYA) vacinados e/ou infectados por COVID-19.

Equipe de investigação UNIGRANRIO:

- Orientador: Sergian V. Cardozo

- Pesquisadora responsável e mestrand: Maria Julia Fialho de Andrade

Não há respostas certas ou erradas, apenas se pretende saber a sua opinião relativa a cada item. O preenchimento de todos os itens é muito importante para a equipe de investigação e para os resultados do estudo.

As respostas ao Inquérito são anônimas e confidenciais.

A participação é voluntária: tem direito a decidir se quer ou não participar e poderá desistir a qualquer momento, sem qualquer transtorno.

As informações sobre o estudo serão disponibilizadas aos participantes que o solicitarem.

1. Número de ID do participante (a ser preenchido pelo pesquisador responsável pela coleta) e Identidade.

1.1. Nome do participante

1.2. Telefone

1.3. E-mail

2. Aceita participar do estudo?

- () sim
 () não

3. Com qual gênero se identifica?

- () feminino
 () masculino
 () Prefiro não dizer
 () outro

4. Identifique seu curso e o período.

5. Indique sua data de nascimento

6. Qual é a sua nacionalidade?

7. Indique seu peso aproximado (Kg)

8. Indique sua altura (cm)

9. É fumante?

- () sim
 () não

10. Se é fumante, indique há quanto tempo (meses, anos)

11. Se é fumante, indique o número de cigarros que fuma, em média, por dia.

- () 10 ou menos
 () de 11 a 20
 () de 21 a 30
 () mais de 31
 () outro. Especifique: _____

12. Se já foi fumante no passado, indique o número de anos em que fumou

13. Por favor indique se tem algum destes sintomas ou doenças

- () diabetes
 () obesidade
 () asma
 () insuficiência cardíaca
 () insuficiência renal
 () pressão alta
 () anemia
 () imunossupressão
 () anemia falciforme
 () doenças inflamatórias
 () doença oncológica
 () se teve doença oncológica, há quanto tempo acabou os tratamentos _____
 () doença pulmonar obstrutiva crônica
 () outro. Especifique: _____

14. Toma alguma medicação?

- () sim
 () não

15. Se sim, por favor selecione a medicação prescrita:

- () insulina
 () estatinas
 () antidepressivos
 () imunossupressores

- () antitrombóticos/agregação plaquetária
 () inibidores da enzima conversora de angiotensina (pressão arterial alta)
 () corticosteroides (também conhecidos como cortisona, ação antiinflamatória)
 () bloqueadores do receptor de Angiotensina II (Exantema cutâneo, tosse, angioedema, hiperpotassemia: doentes com insuficiência renal)
 () outro. Especifique: _____

16. Recentemente realizou alguma cirurgia ou esteve internado por algum motivo?

- () sim
 () não

17. Em caso afirmativo, por favor indique o motivo e em que data ocorreu a hospitalização.

18. Se é doente oncológico, indique por favor há quanto tempo está em tratamento. Caso tenha terminado, por favor indique há quanto tempo terminou esse mesmo tratamento.

19. Já testou positivo para o COVID-19 (SARS-CoV-2)?

- () sim
 () não

20. Em caso afirmativo, em que período?
 MÊS/ANO

21. Teve sintomas?

- () sim
 () não

22. Em caso afirmativo teve algum destes sintomas?
 () febre (temperatura de 38°C ou superior) há mais de 48h (a febre não abaixa com os medicamentos, ou voltou a ter febre depois de ter estado um dia sem febre).

- () tosse persistente (superior a 5 dias) ou diferente do habitual.
 () dificuldade respiratória (sente falta de ar em repouso ou em pequenos esforços, está respirando mais depressa que o habitual ou tem a boca ou unhas arroxeadas).
 () dor recente no peito ou nas costas (não considere dores de costas já diagnosticadas ou em tratamento).

() vômitos persistentes e/ou diarreia grave (três ou mais episódios no mesmo dia, que impedem as suas atividades diárias)

- () tosse associada a dores de cabeça
 () tosse associada a dores musculares
 () perda ou alteração do paladar
 () perda do olfato
 () outro.

Especifique: _____

23. Em caso afirmativo, recebeu tratamento?

- () internado na Unidade COVID
 () internado na UTI
 () oxigênio

() ventilação mecânica
 () foi entubado

() outro. Especifique: _____

24. Já foi vacinado?

- () sim
 () não
 () não pretendo ser vacinado

25. Em caso afirmativo:

- () a 1ª dose
 () vacinação completa
 () foi vacinado só com 1 dose por ter tido a COVID-19

() outro. Especifique: _____

26. Se já foi vacinado, em quais datas tomou cada dose?

MÊS/ANO

27. Após a vacinação teve alguns sintomas?

- () sim
 () não

28. Qual a marca da vacina que lhe foi aplicada (Descrever ordem da dose ao lado) ?

- () Vacina Pfizer _____
 () Vacina AstraZeneca Oxford _____
 () Vacina Janssen (Janssen Biologics) _____
 () Vacina Coronavac _____
 () outro. Especifique: _____

29. Foi infectado após ser vacinado?

- () sim
 () não



30. Se sim, apresentou sintomas? Indique quais sintomas que apresentou tendo em conta os descritos anteriormente.

31. Esteve atuando ativamente em instituições de saúde durante a Pandemia?

() sim

() não

32. Em caso afirmativo, durante qual período?

33. Qual seu grupo sanguíneo e fator Rh?

() A

() B

() AB

() O

() Positivo

() Negativo

() Não sei

34. Comentários (a ser preenchido pelo pesquisador responsável pela coleta).
