



**UEPB**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**BEATRIZ MARIA BEZERRA RAMOS DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DA DINÂMICA LONGITUDINAL DE ANTICORPOS  
NEUTRALIZANTES ANTI- SARS-CoV-2 S1/S2 IgG APÓS VACINAÇÃO DE  
PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**CAMPINA GRANDE  
2022**

BEATRIZ MARIA BEZERRA RAMOS DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA DINÂMICA LONGITUDINAL DE ANTICORPOS  
NEUTRALIZANTES ANTI- SARS-CoV-2 S1/S2 IgG APÓS VACINAÇÃO DE  
PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Imunologia

**Orientador:** Prof. Dra. Patrícia Maria de Freitas e Silva

**CAMPINA GRANDE  
2022**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

O48a Oliveira, Beatriz Maria Bezerra Ramos de.  
Avaliação da dinâmica longitudinal de anticorpos neutralizantes ANTI- SARS-COV-2 S1/S2 IGG após vacinação de profissionais de saúde [manuscrito] / Beatriz Maria Bezerra Ramos de Oliveira. - 2022.  
43 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2022.

"Orientação : Profa. Dra. Patrícia Maria de Freitas e Silva, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

1. CoronaVac. 2. AstraZeneca. 3. COVID-19. 4. Anticorpos neutralizantes. 5. Vacinação. I. Título

21. ed. CDD 615.372

BEATRIZ MARIA BEZERRA RAMOS DE OLIVEIRA

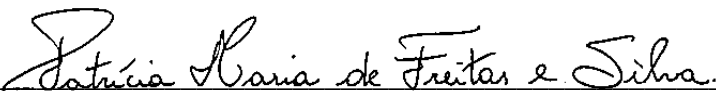
**AVALIAÇÃO DA DINÂMICA LONGITUDINAL DE ANTICORPOS  
NEUTRALIZANTES ANTI- SARS-CoV-2 S1/S2 IgG APÓS VACINAÇÃO DE  
PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

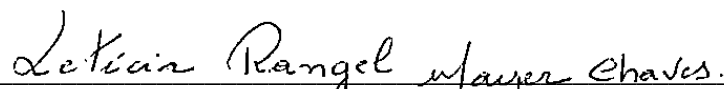
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

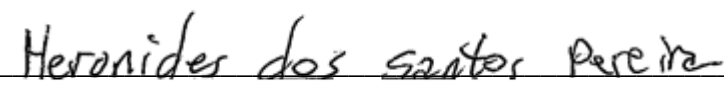
Área de concentração: Imunologia

Aprovada em: 29 / 07 / 2022

**BANCA EXAMINADORA**

  
Prof. Dra. Patrícia Maria de Freitas e Silva (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Profa. Esp<sup>a</sup>. Letícia Rangel Mayer Chaves  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof. Dr. Heronides dos Santos Pereira  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Aos meus pais, família e amigos que  
contribuíram na realização deste momento que  
tanto sonhei e que foram minha base em todos  
os momentos, DEDICO.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me conceder a vida, a Nossa Senhora por toda intercessão e livramentos e, por nunca permitirem que os dias ruins fossem mais relevantes que os bons. E por sempre me mostrarem o caminho correto.

Aos meus pais, em especial a minha mãe Itacy Verônica e aos meus irmãos Danielle Margarida e Rafael Iago que sempre me incentivaram, apoiaram e me ajudaram nos momentos em que mais precisei. Ao meu grande amor, meu sobrinho Davi José, por todo amor a mim oferecido todos os dias.

A minha família de Campina Grande, Livramento, Ailton e Alana, pelo abrigo, amor, carinho e cuidados a mim ofertado, durante todos os anos acadêmicos.

A todos os meus familiares que me apoiaram e fizeram de tudo para que eu entendesse que este é o caminho a seguir.

Aos meus amigos da graduação, Hilthon Alves, Lucas Neves, Nathalia Martins, Carlos Eron, Avyner Almeida e Daiana Mendes, pelos momentos de estudos, pelas brincadeiras e pela amizade sincera.

Aos meus amigos Ruthielly Barbosa, Itamar Júnior, Stefany Margarida e Wellida Nascimento, por todo amor, carinho, atenção e por estarem presentes também nos momentos turbulentos.

A todos os professores e técnicos de laboratórios por todo o conhecimento e experiências transmitidos. Em especial a minha orientadora Prof. Dra. Patrícia Maria de Freitas e Silva pela oportunidade, dedicação, paciência e compreensão. Como também aos Professores que aceitaram participar deste momento, Profa. Esp<sup>a</sup>. Letícia Rangel Mayer Chaves e Prof. Dr. Heronides dos Santos Pereira.

Agradecer também a Universidade Estadual da Paraíba pelo apoio com ajuda de custo, referente ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

(...) “Deus conhece tua estrutura, sabe o que está fazendo.  
Mesmo que seja difícil não pare, Ele está vendo”. (...)

(Midian Lima)

## RESUMO

As vacinas anti-Sars CoV-2 demonstraram que são primordiais para o controle da pandemia por possibilitarem o desenvolvimento de imunidade em pessoas devidamente vacinadas. O objetivo do presente estudo foi avaliar o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em profissionais de saúde após duas doses das vacinas CoronaVac e AstraZeneca. Considerando que, após contato com a vacina, nosso organismo demora entre 7 - 14 dias para desenvolvimento de anticorpos, e que estes têm meia vida entre 20 a 28 dias, os soros dos participantes foram coletados após exatos 20 dias a partir da imunização dos participantes para garantia de detecção de anticorpos. Com o final da meia vida circulante dos anticorpos IgG, os linfócitos T de memória serão os responsáveis pela resposta imune do nosso organismo. Exames com princípio de quimioluminescência LIAISON® SARS CoV-2 S1/S2 IgG foram utilizados, e contagens acima de 15 AU/mL (Unidades Formadoras de Anticorpos por mL) caracterizaram desenvolvimento de proteção anti-Sars CoV-2. Cem (100) profissionais de saúde foram estudados após imunização com CoronaVac e AstraZeneca. Quanto aos resultados obtidos, ao relacionar gênero/idade e vacina, os profissionais que mais se vacinaram com a CoronaVac e AstraZeneca foram do gênero feminino, com faixa etária entre 51 a 60 anos e 31 a 40 anos. Após a primeira dose da vacina CoronaVac, 61,4% dos profissionais de saúde ainda permaneceram com baixos níveis de anticorpos; apenas 38,6% conseguiram se imunizar. Já após a segunda dose da CoronaVac, apenas 12% permaneceram não imunes, e 88% se imunizaram. Desses não imunes, um profissional de saúde faleceu com Covid-19. Considerando a vacina Astrazeneca, apenas 23,8% dos profissionais de saúde não se imunizaram após a primeira dose, sendo que 76,2% desenvolveram anticorpos neutralizantes. Após a segunda dose da Astrazeneca, 100% dos profissionais ficaram imunizados. O presente estudo demonstrou a evolução do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra Covid-19 após cada dose dos diferentes tipos de vacinas aplicados em profissionais de saúde, bem como a importância de mais de uma dose de imunizante para segurança vacinal da população.

Palavras-chave: CoronaVac; AstraZeneca; Anticorpos neutralizantes.



## ABSTRACT

CoV-2 anti-Sars vaccines have shown that they are paramount for pandemic control because they enable the development of immunity in properly vaccinated people. The aim of this study was to evaluate the development of neutralizing antibodies in health professionals after two doses of CoronaVac and AstraZeneca vaccines. Considering that, after contact with the vaccine, our organism takes between 7 - 14 days for the development of antibodies, and that they have half a life between 20 and 28 days, the sera of the participants were collected after exactly 20 days from the immunization of the participants to ensure the detection of antibodies. With the end of the circulating half-life of IgG antibodies, memory T lymphocytes will be responsible for our body's immune response. Tests with chemiluminescence principle LIAISON® SARS CoV-2 S1/S2 IgG were used, and counts above 15 AU/mL (Antibody-Training Units per mL) characterized the development of Anti-Sars CoV-2 protection. One hundred (100) health professionals were studied after immunization with CoronaVac and AstraZeneca. Regarding the results obtained, when relating gender/age and vaccine, the professionals who were most vaccinated with CoronaVac and AstraZeneca were female, aged between 51 and 60 years and 31 to 40 years. After the first dose of coronavac vaccine, 61.4% of health professionals still remained with low levels of antibodies; only 38.6% were able to immunize themselves. After the second dose of CoronaVac, only 12% remained non-immune, and 88% were immunized. Of these non-immune, a health professional died with Covid-19. Considering the Astrazeneca vaccine, only 23.8% of health professionals did not immunize after the first dose, and 76.2% developed neutralizing antibodies. After the second dose of Astrazeneca, 100% of the professionals were immunized. The present study demonstrated the evolution of the development of neutralizing antibodies against Covid-19 after each dose of the different types of vaccines applied in health professionals, as well as the importance of more than one dose of immunizing for vaccine safety of the population.

Keywords: CoronaVac; AstraZeneca; Neutralizing antibodies.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Representação esquemática do vírus SARS-CoV-2 com suas glicoproteínas de estrutura .....	13
Figura 2 –	Estrutura SARS-CoV-2 .....	18

## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1 -	Tabela de interpretação dos resultados para a determinação quantitativa de anticorpos específicos IgG anti-S1 e IgG anti-S2 .....	23
Gráfico 1 -	Relação Gênero/idade de Profissionais de saúde imunizados com CoronaVac (VAC) e AstraZeneca (AZV) .....	24
Gráfico 2 -	Desenvolvimento de anticorpos neutralizantes após primeira e segunda doses da vacina CoronaVac (VAC) .....	27
Gráfico 3 -	Desenvolvimento de anticorpos neutralizantes após primeira e segunda dose da vacina AstraZeneca (AZV) .....	30
Gráfico 4 -	Profissionais da saúde anteriormente contaminados pelo vírus da Covid-19 e vacinados com duas doses das imunizantes CoronaVac e AstraZeneca. ....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AZV	AstraZeneca
COV	Coronavírus
IgG	Imunoglobulina G
Mers-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio coronavírus
NSPS	Proteínas não estruturais
OMS	Organização Mundial da Saúde
Sars-Cov- 2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
TB	Tuberculose
UA	Unidades de Anticorpos
VAC	CoronaVac

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
2.1	Objetivo geral .....	14
2.2	Objetivo específico .....	14
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>15</b>
3.1	Pandemias que ocorreram no mundo.....	15
3.2	Histórico do desenvolvimento das vacinas .....	16
3.3	A origem do coronavírus .....	17
3.4	Estrutura do coronavírus .....	17
3.5	Tipos de vacinas para coronavírus.....	18
3.6	Reações adversas às vacinas .....	20
3.7	Resposta imune após vacinação .....	20
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>22</b>
4.1	Tipo de pesquisa .....	22
4.2	Local da pesquisa .....	22
4.3	População e amostra .....	22
4.4	Instrumentos de coleta de dados .....	22
4.4.1	O LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG .....	22
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>35</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As vacinas para Covi-19 demonstraram, nos últimos meses, que são indubitavelmente, o elemento mais promissor para controlar a atual pandemia. A garantia de imunidade proporcionada pelos imunizantes tem permitido menor preocupação com o distanciamento social e todas as suas implicações sócio - econômicas (PANG, *et. al.*, 2020).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2021), atualmente 200 (duzentos) imunizantes foram pesquisados em todo o mundo, sendo que apenas 14 (quatorze) vacinas com diferentes metodologias foram aprovadas para Covid-19. No Brasil, estão sendo aplicados três imunizantes: a Coronavac, a Astrazeneca, a vacina da Pfizer e a Johnson & Johnson (Janssen) todas aprovadas pela ANVISA.

A CoronaVac é uma vacina desenvolvida pela empresa biofarmacêutica chinesa Sinovac Life Sciences. No Brasil, é desenvolvida pelo Instituto Butantan, em São Paulo. Utiliza a tecnologia de vírus inativado (morto), uma técnica consolidada há anos e amplamente estudada. Ao ser injetado no organismo, esse vírus não é capaz de causar doença, mas induz uma resposta imunológica (GAO, *et. al.*, 2020; XIA, *et. al.*, 2020; ZHANG, *et al.*, 2020).

A vacina da AstraZeneca foi desenvolvida pela farmacêutica AstraZeneca em parceria com a Universidade de Oxford. No Brasil, é produzida pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). A tecnologia empregada é vetor viral. O adenovírus, que infecta chimpanzés, é manipulado geneticamente para que seja inserido o gene da proteína “Spike” (proteína “S”) do Sars-CoV-2 (FOLEGATTI, *et. al.*, 2020).

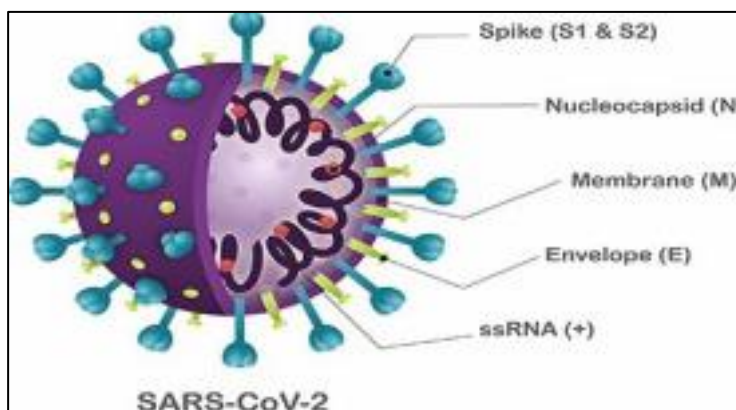
O imunizante da farmacêutica Pfizer em parceria com o laboratório BioNTech se baseia na tecnologia de RNA mensageiro, ou mRNA. O RNA mensageiro sintético contém os genes da proteína S. No interior de nossas células, a mensagem do RNAm é transcrita e traduzida, culminando na produção da proteínas S, para a qual serão produzidos anticorpos, sem que a pessoa tenha sido infectada pelo vírus (BADIANI, *et. al.*, 2020).

Do grupo Johnson & Johnson, a vacina do laboratório Janssen é aplicada em apenas uma dose. Assim como o imunizante da Astrazeneca, também se utiliza da tecnologia de vetor viral, baseado em um tipo específico de adenovírus que foi geneticamente modificado para não se replicar em humanos (MACNEIL, *et. al.*, 2021; ZHANG, *et. al.*, 2020).

As vacinas são capazes de desencadear proteção imune através da formação de anticorpos neutralizantes em nosso organismo, desenvolvendo resposta imunológica contra o agente patogênico à célula hospedeira, envolvendo a glicoproteína S (spike). A glicoproteína S (um tipo de glicoproteína de membrana tipo I), é formada por duas subunidades funcionais: S1

e S2. A primeira é responsável pela ligação a alguns receptores de membrana na superfície da célula hospedeira, notadamente ao receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), muito presentes em células pulmonares. Já a segunda possui a função de proporcionar a fusão do vírus às membranas celulares. O domínio de ligação ao receptor (RBD, do inglês receptor-binding domain), da S1 interage com o receptor ACE2 da célula hospedeira, levando à invasão do vírus na célula e posterior replicação viral. No caso específico da Covid-19, os anticorpos neutralizantes inibem a ligação entre o RBD da glicoproteína S1 e o ACE-2, impedindo a entrada do vírus à célula-alvo e, em última análise, a sua replicação (Figura 1) (ZHUOMINGM, *et. al.*, 2021

**Figura 1** - Representação esquemática do vírus SARS-CoV-2 com suas glicoproteínas de superfície.



Fonte: Roche, 2020

Para uma melhor sensibilidade, os anticorpos neutralizantes devem ser avaliados 14-21 dias após o estímulo viral (PULENDRAN, 2011). Depois desse período, os anticorpos IgG, que apresentam meia vida de até 21-28 dias na corrente circulatória, desaparecerão ou se manterão em níveis muito baixos, permanecendo ativos apenas os linfócitos T e B de memória que serão rapidamente ativados para fabricação de novos anticorpos na presença de um novo estímulo viral (ABBAS, 2015; LEVINSON, 2016).

O presente estudo teve como objetivo quantificar a resposta imune humoral caracterizada pela formação de anticorpos IgG neutralizantes em profissionais de saúde após a primeira e segunda doses de vacinação.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o desenvolvimento de anticorpos tipo IgG neutralizantes por profissionais de saúde após a primeira e segunda doses da vacina contra Covid-19.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Comparar gênero e idade dos participantes em relação à capacidade individual de produção de anticorpos imunizantes;
2. Comparar as duas vacinas, CoronaVac e AstraZeneca, após a primeira e segunda doses;
3. Verificar a possibilidade de relacionar o não desenvolvimento de anticorpos após a vacinação completa, às situações como idade, comorbidades e outros fatores;
4. Avaliar e comparar o perfil imunológico pós-vacinal de pessoas que já tinham sido acometidos pela covid-19, quantificando seus anticorpos.



### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Pandemias que ocorreram no mundo

O ano de 2020 foi marcado pelo avanço da pandemia do Covid-19, popularmente conhecido como coronavírus. Porém há outras pandemias que ocorreram em todo o mundo. Como a varíola, peste negra, cólera, tuberculose, a gripe suína. A varíola teria surgido na Índia, sendo descrita na Ásia e na África desde antes da era cristã. A varíola, doença exantemática causada pelo Poxvirus variolae, teve grande importância em saúde pública entre os séculos X e XX. Durante a Idade Média, juntamente com a Peste Negra, foi responsável por várias epidemias e por milhares de mortes. Embora não se conhecesse seu agente etiológico, várias medidas de controle foram utilizadas, como isolamento, quarentena, variolização e imunização (TOLEDO JUNIOR, 2005).

A peste negra veio da Ásia pela Rota da Seda. Ela era transmitida essencialmente pelos parasitas, principalmente as pulgas e os ratos. Era uma doença exótica, contra a qual os organismos dos europeus não tinham defesas. O surto foi entre 1347 a 1353. Em termos demográficos, a população europeia sofreu com muitas mortes a cada incidência de novos surtos (BUENO, *et al.*, 2020).

Cólera é uma doença aguda do trato gastrointestinal causada por *Vibrio cholerae*. A cólera foi localizada na Ásia até 1817, quando uma primeira pandemia se espalhou da Índia para várias outras regiões do mundo. Após esta aparição, seis pandemias importantes adicionais ocorreram durante os séculos XIX e XX (LIPPI, *et al.*, 2016).

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa crônica causada pela micobactéria do gênero *Mycobacterium*, sendo a espécie *Mycobacterium tuberculosis* a mais comum. Uma das doenças que mais causam mortes no mundo. A TB é transmitida quando pessoas doentes com TB pulmonar expelem o agente etiológico pelo ar, através da fala, da tosse ou do espirro (MASSABNI, *et al.*, 2019).

A síndrome respiratória do Oriente Médio coronavírus (MERS-CoV) foi detectada na Arábia Saudita em junho de 2012. O MERS-CoV então se espalhou para vários países vizinhos, principalmente Jordânia e Catar e casos importados da doença foram relatados em todo o mundo na Ásia, África, Europa e Américas. Até o dia 16 de outubro de 2018, 2.260 casos confirmados de infecção por MERS-CoV haviam sido documentados em 27 países pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e estavam associados a 803 mortes. A grande maioria dos casos (73%) foi relatada na Arábia Saudita e apenas um surto generalizado foi observado fora da

península arábica na Coreia do Sul em 2015 (BLEIBTREU, *et al.*, 2020).

### **3.2 Histórico do desenvolvimento das vacinas**

A história das vacinas e sua aplicação na prevenção de doenças infecciosas acumulam mais de 200 anos de dedicação e muito trabalho. (DINIZ e FERREIRA, 2010).

O inglês Edward Jenner desenvolveu o primeiro método seguro de vacinação. Após 20 anos de estudos, realizando experiências com a varíola bovina, Jenner demonstrou, em 1796, que uma proteção poderia ser obtida com a inoculação de material extraído da lesão pustular humana de varíola. Deu ao material o nome de vaccine, derivado do termo latino vacca, e ao processo denominou vaccination (LEVI, 2013).

A descoberta da vacina se espalhou pelo mundo, com a vacinação sendo adotada nos exércitos das principais potências e por autoridades de Estado da Europa e da América. Em 1804, a vacina chegou ao Brasil por iniciativa do marquês de Barbacena, transportando-a pelo Atlântico através de seus escravos, que iam passando a infecção vacinal, um para o outro, braço a braço, durante a viagem.

Em 1885, Louis Pasteur injetou em um menino de 9 anos que havia sofrido mordida de cão raivoso material proveniente de suas pesquisas sobre atenuação do vírus da raiva (PEREIRA, *et al.*, 2020).

A vacina contra a poliomielite consolidou a popularização da imunização. A poliomielite desde a antiguidade passou a assumir importância como problema de saúde pública. O impacto causado pela visão de crianças paráliticas levou a população americana a uma mobilização popular sem precedentes para financiar a pesquisa de uma vacina contra a pólio, com a arrecadação de bilhões em fundos para pesquisa. Em 1949, Jonas Salk desenvolveu uma vacina a partir de vírus inativados, que foi testada em 45 mil crianças nos Estados Unidos. No mesmo ano, Albert Sabin desenvolveu a vacina atenuada contra a pólio, a primeira a ser aplicada por via oral (STERN e MARKEL, 2005).

A ciência não dá saltos. O tempo médio de desenvolvimento de um novo produto é de cerca de 10 anos. Ainda há o risco de décadas de pesquisa não resultarem em nenhum imunizante eficaz. No início do ano de 2020 surgiu a pandemia da covid-19, no final de agosto de 2020, mais de dez vacinas experimentais já estavam sendo testadas em seres humanos no Brasil. O esforço da ciência para acelerar a descoberta de uma vacina, sem abrir mão de segurança e eficácia, colocou nove dessas candidatas já na última fase de testes em humanos (a

chamada fase 3, dos ensaios clínicos), em que o produto é aplicado em milhares de pessoas (STEVANIM, 2020).

### 3.3 A origem do coronavírus

A história dos coronavírus humanos começou em 1965, quando Tyrrell e Bynoe descobriu um vírus chamado B 814. Foi encontrado em culturas de órgãos traqueais embrionárias humanas obtidas do trato respiratório de um adulto com um resfriado comum (KAHN e MCINTOSH, 2005). Em 2002/2003 foi analisada na China a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 (KHAN, *et al.*, 2020).

O SARS-CoV teve a sua origem em morcegos de uma caverna na província chinesa de Yunnan, sendo depois transmitido a um pequeno mamífero asiático, a Civeta, que é muito apreciado na China onde é mantido em jaulas para alimentação humana. Essas Civetas foram vendidas nos mercados chineses de Guandong, tendo sido o vírus transmitido a humanos. O MERS-CoV teve a sua origem em morcegos que os transmitiram a camelos. A maioria das infecções de MERS ocorreram entre humanos, existindo, no entanto, várias evidências de que o Camelo é um reservatório do MERS-CoV e, por isso, uma das fontes de infecção da MERS nos humanos, tornando difícil a completa eliminação da DOENÇA (ESTEVEES, 2020).

O vírus capaz de causar a Covid-19 (Coronavírus disease-19) é um coronavírus com origem zoonótica que cruzou espécies para infectar populações humanas. Seu genoma viral foi sequenciado, e estes resultados em conjunto com outros relatórios mostram que ele é 75 a 80% intimamente relacionado a vários coronavírus de morcegos (PERLMAN, 2020).

### 3.4 Estrutura do coronavírus

Os coronavírus (CoV) são vírus de RNA de sentido positivo de fita simples que infectam animais e humanos. Estes são classificados em quatro gêneros, com base na especificidade do hospedeiro: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus* (PRADHAN, *et al.*, 2020).

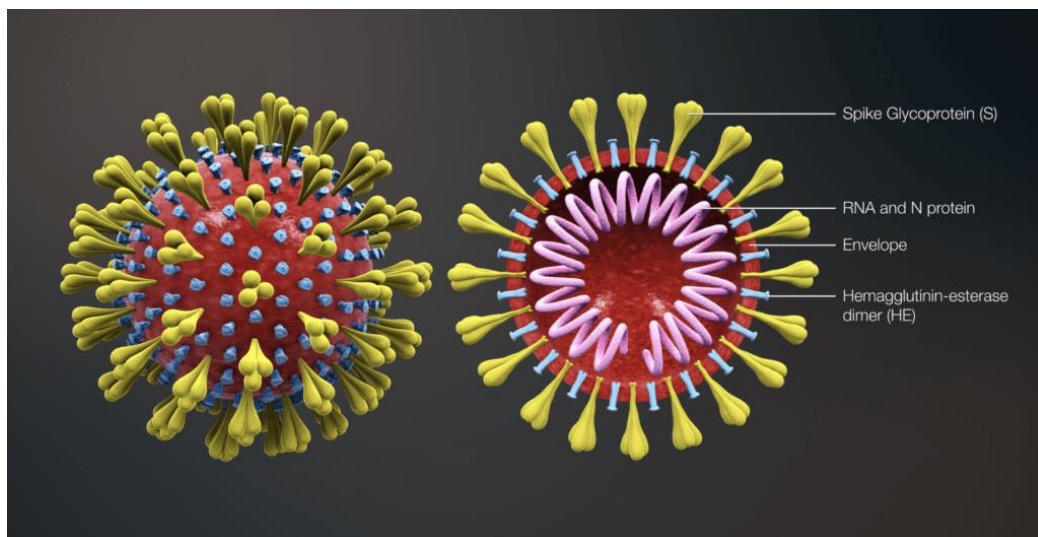
Os coronavírus são vírus de RNA de sentido positivo, da ordem nidovírus que têm o maior genoma entre os vírus RNA. O genoma contém um grande gene de réplica que abrange proteínas não estruturais (Nsps), seguido por genes estruturais e acessórios. Devido à mudança

de quadro ribossômico, o gene replicado codifica dois quadros de leitura aberto (ORFs), rep1a e rep1b, que são traduzidos em duas grandes poliproteínas, pp1a e pp1ab (CUI, *et al.*, 2019).

Estes polipeptídeos são processados por duas proteases virais: protease 3C (3CLpro, codificada por Nsp5), e protease semelhante a papain (PLP, codificada dentro de Nsp3). O decote rende 15 ou 16 Nsps virais que se reúnem em um grande complexo de réplicas ligadas à membrana e exibe múltiplas atividades enzimáticas. Embora várias funções de Nsps tenham sido ligadas à replicação e processamento de RNAs subgenômicos, os papéis de algumas proteínas são mal compreendidos ou permanecem desconhecidos (KIM, *et al.*, 2020).

Quatro proteínas estruturais são essenciais para a montagem do vírion e infecção de CoVs. Os homotrímeros das proteínas S constituem os picos na superfície viral e são responsáveis pela ligação aos receptores do hospedeiro. A proteína M dá forma aos vírions, promove a curvatura da membrana e se liga ao nucleocapsídeo. A proteína E desempenha um papel na montagem e liberação do vírus. A proteína N contém dois domínios, os quais podem se ligar ao genoma do RNA do vírus por meio de mecanismos diferentes. O N também é um antagonista do interferon (IFN) e um repressor da interferência do RNA codificado por vírus, o que parece ser benéfico para a replicação viral (CHEN, *et al.*, 2020).

**Figura 2** - Estrutura SARS-CoV-2.



Fonte: Cynthia Ritter, 2020.

### 3.5 Tipos de vacinas para coronavírus

A vacinação é um dos maiores sucessos de Saúde Pública, constituindo uma forma simples, eficaz e segura de nos proteger contra doenças potencialmente graves. É uma das

formas de adquirir imunidade de grupo ou imunidade indireta (SINGH e MEHTA, 2016).

O processo de pesquisa e desenvolvimento de uma nova vacina é constituído de diversas etapas, onde os processos são divididos em quatro fases: a fase I é o primeiro estudo a ser realizado em seres humanos; objetivo principal é avaliar toxicidade e farmacocinética do produto; na fase II são realizados ensaios a um pequeno número de pacientes com o objetivo de demonstrar atividade imunogênica da vacina e a toxicidade do produto nos indivíduos; na fase III, o número de paciente aumenta; o objetivo principal é demonstrar eficácia a curto e longo prazo e na fase IV, a vacina é disponibilizada para a população (FREITAS, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde (2021), algumas vacinas encontram-se em fase IV de desenvolvimento. São elas: CoronaVac, AstraZeneca, Moderna, Janssen, Pfizer, entre outras.

A vacina Pfizer utiliza ácidos nucleicos, baseada na tecnologia do RNA mensageiro (RNAm). São administrados fragmentos do material genético do vírus, neste caso RNAm, que contém uma mensagem do código genético do SARS-CoV-2. São administradas duas doses, por via intramuscular, com um intervalo de 28 dias (PRADA e FERREIRA, 2020).

A vacina Janssen utiliza a tecnologia biomolecular baseada no chamado “vetor viral”, que consiste na utilização de um vírus modificado para estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos contra o novo coronavírus (NINOMIYA, 2021).

A AstraZeneca é uma vacina de vetor viral. O vetor (adenovírus) é um portador que “entrega” o material genético de outro vírus numa célula. São administradas duas doses, por via intramuscular, com intervalo de 28 dias (RAMASAMY *et al.*, 2020).

CoronaVac é uma vacina inativada que usa uma versão não infecciosa do coronavírus, para provocar uma resposta imunológica. São administradas duas doses, por via intramuscular, com intervalo de 14 dias (GAO, *et al.*, 2020).

Sputnik V é uma vacina de vetor viral, utilizando o adenovírus como um portador. O que distingue esta vacina é o fato de utilizar dois vetores diferentes na primeira e segunda administração. São administradas duas doses por via intramuscular, com um intervalo de 21 dias (LOGUNOV, *et al.*, 2020).

A vacina COVAXIN usa uma forma inativada do novo coronavírus. Esta vacina requer duas doses administradas por via intramuscular, com 28 dias de intervalo. (PRADA & FERREIRA, 2020).

A Novavax, esta vacina candidata recorre a nanopartículas recombinantes para gerar antígenos, derivados das proteínas COVID-19. É um adjuvante que induz uma resposta imunológica. São administradas 2 doses por via intramuscular, com um intervalo de 21 dias (KEECH, *et al.*, 2020).

### 3.6 REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS

Após a vacinação, geralmente leva algumas semanas para o corpo construir imunidade contra sars-CoV-2, o vírus que causa COVID-19. Então é possível que uma pessoa possa estar infectada com SARS-CoV-2 pouco antes ou depois da vacinação e ainda ficar doente com Covid-19. Isso porque a vacina ainda não teve tempo suficiente para fornecer proteção. Nenhuma das vacinas aprovadas contém o vírus vivo que causa COVID-19, o que significa que as vacinas COVID-19 não podem deixá-lo doente com COVID-19 (WHO, 2021).

A reação física imediata à vacina contra a covid-19 é causada pelo sistema imune inato. Quando uma pessoa recebe uma dose, um grande número de glóbulos brancos, chamados macrófagos e neutrófilos, são acionados para o local da injeção e começam a produzir substâncias químicas, denominadas citocinas como, por exemplo, o interferon (M A R S A , 2021). Essa resposta desencadeia diversos sintomas, desde inflamação e inchaço no local da injeção até febre, fadiga e calafrios. Os sintomas podem aparecer no momento da aplicação, ou entre 24 e 48 horas, e cessam em poucos dias (ROCHA, 2021).

Nas vacinas, as reações à vacina ocorrem em função da produção de interferon pelas células. O interferon é uma proteína produzida pelo sistema imunológico do corpo em resposta a uma infecção. Quando o corpo detecta os sinais de uma invasão ou infecção viral, desencadeia a produção de interferons. Estes podem estimular a produção de proteínas específicas, inibindo a replicação viral dentro das células do corpo e tornando o corpo mais resistente ao vírus. (PORTAL SÃO FRANCISCO, 2021).

De acordo com a bula da vacina AstraZeneca as reações adversas mais frequentemente reportadas foram sensibilidade e dor no local da injeção, cefaleia, fadiga mialgia, mal-estar, pirexia, calafrios, artralgia e náusea (FIOCRUZ, 2021).

As reações comuns da CoronaVac são: dor no local da aplicação, cansaço, febre, dor de cabeça e no corpo, diarreia e náusea (IBPSCORONA, 2021).

Os efeitos colaterais da vacina Pfizer também são dor e inchaço no local da injeção, cansaço, diarreia, dores de cabeça, musculares e nas articulações, calafrios e febre, vermelhidão no local da injeção, náusea e vômito.

A vacina da Janssen (JOHNSON & JOHNSON) os efeitos mais comuns são dor no local da aplicação, dores de cabeça e musculares, náuseas e sensação de muito cansaço (ROCHA, 2021).

### 3.7 RESPOSTA IMUNE APÓS VACINAÇÃO

A resposta imune celular se refere aos linfócitos T. Essas células se diferenciam em dois tipos celulares que possuem funções distintas. Tem-se, então, o linfócito T citotóxico ou CD8<sup>+</sup> (Tc), especialista em identificar e destruir células anormais ou infectadas com microrganismos intracelulares; e o linfócito Th auxiliador ou CD4<sup>+</sup> (Th), que coopera na ativação de linfócitos B e Tc (JANEWAY, 2001).

Os linfócitos T reconhecem pequenos peptídeos que são apresentados pelas células apresentadoras de antígenos, através de Moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC). Antígenos endógenos são apresentados unidos ao MHC classe I, e então identificados pelos linfócitos Tc. Já antígenos exógenos são associados ao MHC classe 2, presentes na maioria das células nucleadas, e identificados pelos linfócitos Th (GOLDBERG e RIZZO, 2015).

Ao ser apresentado ao antígeno, o linfócito Th se diferencia em Th1 e Th2. O linfócito Th1 favorece a imunidade celular por meio da ativação do linfócito Tc, incremento de reações inflamatórias crônicas e ativação de macrófagos e neutrófilos para que fagocitam células com patógenos intracelulares (CHAGAS, *et al.*, 2019). O linfócito Tc, que reconheceu o antígeno apresentado pela célula apresentadora de antígenos, é ativado e se transforma em célula efetora de alta capacidade citolítica, tendo o auxílio de Th1.

Na sequência, o linfócito Tc se liga à célula infectada com patógeno intracelular e induz sua apoptose por meio da liberação de perforinas e granzimas (GUTIÉRREZ *et al.*, 2015). O linfócito Th2, por sua vez, favorece a imunidade humoral. Ele se liga ao linfócito B que reconheceu o mesmo antígeno específico e estimula a sua diferenciação em plasmócito, produzindo assim anticorpos específicos. Ainda, por meio de secreção de interleucinas, o Th2 ativa mastócitos e eosinófilos (GUTIÉRREZ *et al.*, 2015). Todo esse processo leva 7-14 dias para acontecer.

Importante ressaltar que cada uma desses linfócitos desaparecem do local após o final da resposta imune, porém deixam ali células de memória capazes de desencadear resposta imune após dois dias depois do segundo contato do organismo com o vírus que estimulou a sua formação. Assim, a doença não consegue progredir, pois rapidamente é desencadeada a resposta imune.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de pesquisa**

Foi realizado um estudo prático, laboratorial, descritivo, de abordagem quali-quantitativa. Os dados dos experimentos realizados no Hemocentro foram coletados a partir das planilhas organizadas no laboratório de sorologia. O kits laboratoriais de anticorpos neutralizantes foram recebidos através de doação ao Hemocentro pela empresa Diasorin. O seguinte teste laboratorial foi realizado para avaliação do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes: quimioluminescência LIAISON® SARS CoV-2 S1/S2 IgG.

### **4.2 Local da pesquisa**

A pesquisa foi realizada no laboratório de sorologia do Hemocentro de João pessoa-PB para onde os soros dos participantes foram encaminhados devidamente conservados através de congelamento para serem submetidos aos testes laboratoriais. Os dados para esta pesquisa foram coletados das planilhas organizadas no Hemocentro.

### **4.3 População e amostra**

Foram utilizadas amostras de soro coletadas de 100 profissionais de saúde após imunização por CoronaVac e AstraZeneca. No total, 200 amostras de soro foram coletadas: 100 amostras após a primeira dose da vacina, 100 amostras após a segunda dose. Vale ressaltar que dos 100 profissionais da saúde, 22 foram excluídos da amostragem devido à falta de dados demográficos, restando 78 profissionais da saúde,

Os participantes foram pessoas sem sintomas da infecção provocada pelo Coronavírus ou que já tiveram a infecção por Coronavírus anteriormente e estão curadas, pessoas que receberam as duas doses de vacina CoronaVac ou AstraZeneca e que se dirigiram ao laboratório com o objetivo de esclarecer seu perfil imunológico 20 dias após cada dose da vacina.

### **4.4 Instrumentos de coleta de dados**

#### **4.4.1 O LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG**



É um método que utiliza a tecnologia de imunoensaio de quimioluminescência (CLIA) para a determinação quantitativa de anticorpos IgG específicos anti-S1 e anti-S2 contra o SARS-CoV-2 em amostras de soro ou plasma humano. O ensaio destina-se a ser utilizado como auxiliar no diagnóstico da CoVID-19 e como apoio ao estudo do estado imunitário do doente infectado, fornecendo uma indicação da presença de anticorpos IgG neutralizantes contra o SARS-CoV-2.

O método para a determinação quantitativa de anticorpos específicos IgG anti S1 e IgG anti-S2 contra o SARS-CoV-2 consiste num imunoensaio de quimioluminescência (CLIA) indireto, realizado em equipamento de grande porte, o LIAISON® XL Analyzer.

Os antígenos S1 e S2 recombinantes específicos são utilizados para revestir as partículas magnéticas (fase sólida) e os anticorpos monoclonais de ratos anti IgG humana são ligados a um derivado do isoluminol (conjugado anticorpo-isoluminol). Durante a primeira incubação, os anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 presentes nos calibradores, nas amostras ou nos controles ligam-se à fase sólida através dos antígenos S1 e S2 recombinantes.

Durante a segunda incubação, o anticorpo conjugado reage com a IgG anti-SARS-CoV-2 já ligada à fase sólida. Depois de cada incubação, o material não ligado é removido mediante um ciclo de lavagem. Em seguida, adicionam-se os reagentes iniciadores que induzem uma reação de quimioluminescência rápida. O sinal luminoso e, por conseguinte, a quantidade de conjugado anticorpo-isoluminol, é medido por um fotomultiplicador em unidades relativas de luz (RLU, relative light units) e é indicativo da concentração de IgG anti-SARS-CoV2 presente nos calibradores, nas amostras ou nos controles (DIASORIN, 2021).

**Tabela 1** - Tabela de interpretação dos resultados para a determinação quantitativa de anticorpos específicos IgG anti-S1 e IgG anti-S2.

<b>Ensaio LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG</b>		
UA/MI (Unidades de anticorpos)	Resultados	Regras de repetição do teste e interpretação
< 12,0	Negativo	Não é necessária repetição do teste. Um resultado negativo pode indicar a ausência ou um nível muito baixo de anticorpos IgG para o agente patogênico.
$12,0 \leq x < 15,0$	Duvidoso	Repita o teste da amostra em duplicado com o ensaio LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG. As amostras com, pelo menos, 2 de 3 resultados inferiores a 12,0 UA/mL devem ser consideradas negativas.
$\geq 15,0$	Positivo	Não é necessária repetição do teste. Um resultado positivo indica em geral exposição do doente ao agente patogênico ou vacinação.

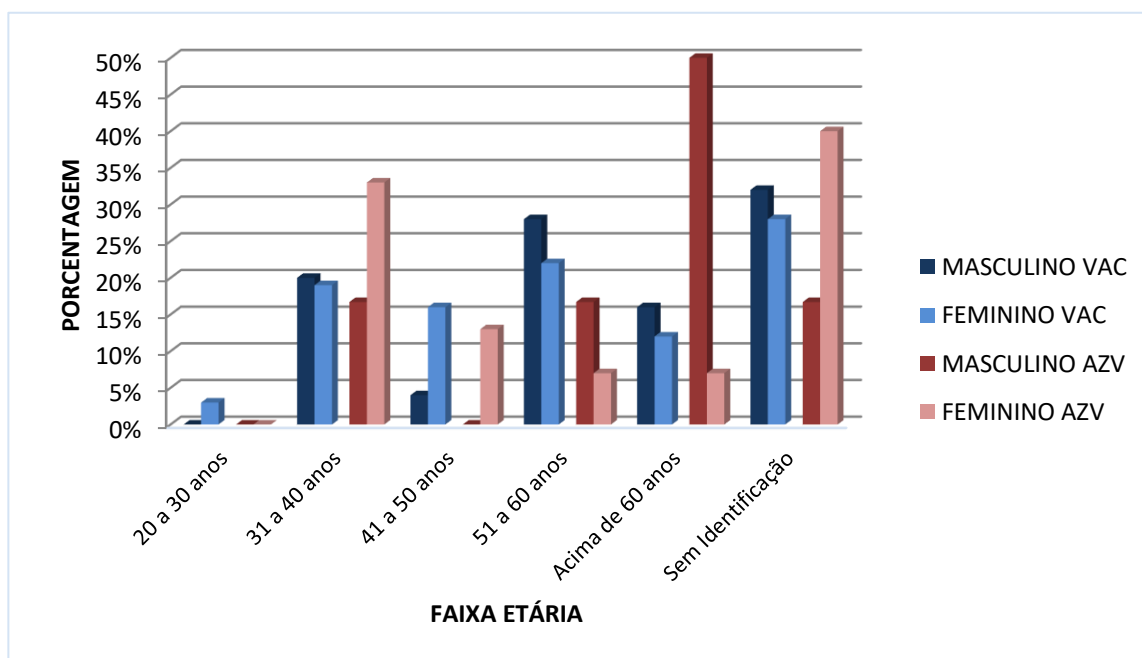
Fonte: Kit CLIA (DIASORIN), 2022

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo envolveu 100 profissionais da saúde, porém 22 foram excluídos da amostragem devido à falta de dados demográficos, restando 78 profissionais da saúde, em que foram testados índices de anticorpos neutralizantes após a primeira e segunda doses das vacinas AstraZeneca (AZV) e CoronaVac (VAC).

As coletas de sangue para dosagens de anticorpos foram realizadas após exatos 20 dias a partir da vacinação da primeira e segunda doses de cada participante. Segundo ABBAS (2015) e LEVINSON (2016) depois do período até 21-28 dias, os anticorpos presentes na corrente circulatória, desaparecerão ou se manterão em níveis muito baixos, permanecendo ativos apenas os linfócitos T e B.

**Gráfico 1** - Relação Gênero/idade de profissionais de saúde imunizados com CoronaVac (VAC) e AstraZeneca (AZV).



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

No gráfico 1, pode-se observar o comparativo dos profissionais da saúde vacinados com os imunizantes CoronaVac e AstraZeneca, levando em consideração o gênero e a faixa etária dos mesmos.

No total 73% (57) dos profissionais de saúde receberam a vacina CoronaVac. Destes, 32% (25) eram profissionais do gênero masculino. No gênero masculino, na faixa etária compreendida entre 20 a 30 anos não houve profissionais vacinados, 0% (0). Entre 31- 40 anos

foram vacinados 20% (05), entre 41 a 50 anos 4% (01), acima de 60 anos 16% (04), entre 51 a 60 anos 28% (07), e aqueles sem identificação totalizou 32% (08) dos profissionais. Observando assim que a faixa etária que mais houve profissionais do gênero masculino vacinados com a imunizante CoronaVac, foi entre 51 a 60 anos que correspondeu a 28% (07), seguido da faixa etária entre 31 a 40 anos, 20% (05).

Quanto ao gênero feminino, as profissionais da saúde vacinadas com o imunizante CoronaVac totalizaram 41% (32). A faixa etária feminina compreendida entre 20 a 30 anos foi a que apresentou menos profissionais vacinados 3% (01), 31 a 40 anos, 19% (06), 41 a 50 anos 16% (05), 51 a 60 anos 22% (07), profissionais acima de 60 anos 12% (04), e quanto aos profissionais sem identificação de idade totalizou 28% (09) dos profissionais. Concluindo que as profissionais do gênero feminino, na faixa etária entre 51 a 60 anos, 22% (07) e 31 a 40 anos, 19% (06) foram as que mais se vacinaram com a imunizante CoronaVac.

Tanto em relação ao gênero masculino quanto ao feminino, as faixas etárias mais vacinadas com a CoronaVac foi 51 a 60 anos (28% e 22%, respectivamente) e 31 a 40 anos (20% e 19%, respectivamente). Vale salientar que, na oportunidade, os profissionais de saúde foram os primeiros a se vacinarem com a primeira vacina disponível que foi a CoronaVac, começando pelas faixas etárias mais elevadas.

Em relação ao imunizante AstraZeneca, 27% (21) pessoas foram vacinadas com este imunizante, sendo 8% (06) do gênero masculino e 19% (15) do feminino.

Quanto aos profissionais do gênero masculino na faixa etária de 20-30 e 41-50 anos de idade, não houve profissionais vacinados 0%, seguido das idades compreendidas entre 31 a 40 anos com 16,7 % (01), 51 a 60 anos 16,7% (01), como também os que não haviam identificação de idade com 16,7% (01). Quanto aos profissionais acima de 60 anos 50% (03) foram vacinados com o imunizante AstraZeneca.

Assim, conclui-se que 50% (03) dos profissionais do gênero masculino imunizados com AstraZeneca eram da faixa etária acima de 60 anos.

Com relação aos profissionais do gênero feminino na faixa etária de 20 a 30 anos também não houve vacinados. Entre 31 a 40 anos, 33% (05) foram vacinados, entre 41 a 50 anos 13% (02) foram vacinados e na faixa sem identificação de idade 40% (06) dos profissionais. Na faixa etária compreendida entre 51 a 60 anos 7% (01) dos profissionais foram vacinados, e acima de 60 anos 7% (01). Concluindo assim que em relação às profissionais do gênero feminino a faixa etária em que mais foram vacinadas com a imunizante AstraZeneca está compreendida também entre 31 a 40 anos, 33% (05).

Assim, no presente trabalho, encontrou-se um percentual maior de profissionais de saúde vacinados com o imunizante CoronaVac (73%) quando comparamos com a AstraZeneca (27%). Provavelmente, tal predominância se deu em função de a vacina CoronaVac terem sido os primeiros imunizantes disponibilizados no país, o que coincidiu com o fato de os profissionais de saúde terem sido uma das primeiras categorias a receber o imunizante do governo.

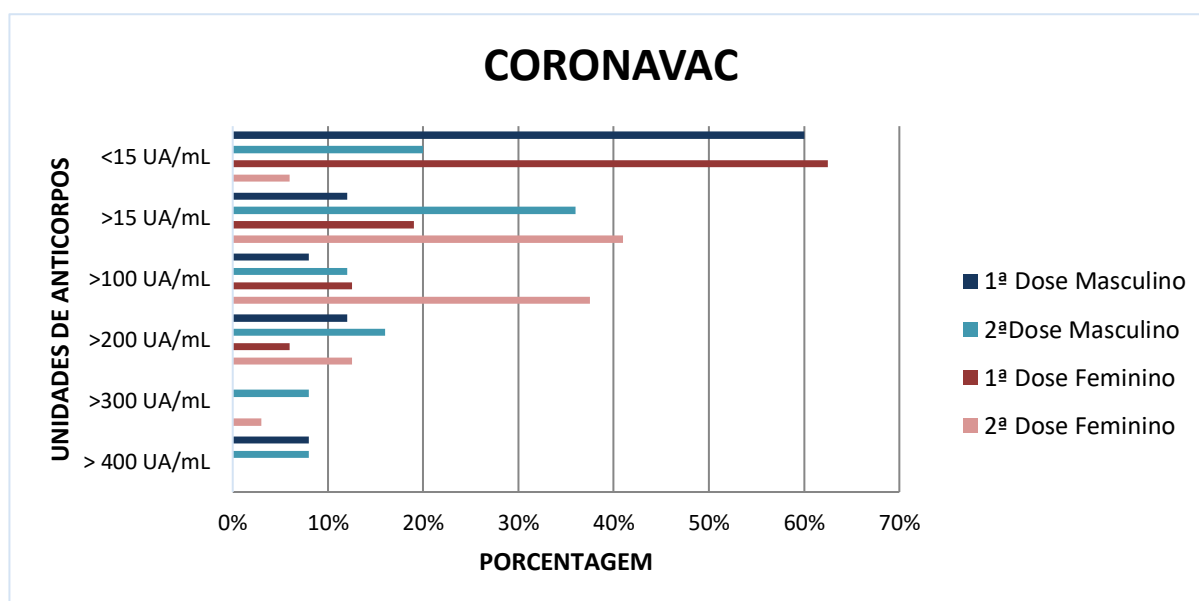
GOUVEA *et al.*, (2022) estudaram 476 trabalhadores da saúde, onde 55% (261) foram completamente imunizados com duas doses da vacina CoronaVac (VAC), e 45% (215) participantes foram imunizados com a AstraZeneca (AZV). Dentre os que receberam o esquema vacinal CoronaVac, a média de idade foi 43 anos.

CHAU *et al.*, (2022) avaliaram 554 profissionais de saúde que foram submetidos à vacinação, sendo que as mulheres predominaram em termos de participação, respondendo por 75,4% dos participantes (418 de 554). No presente estudo também houve a predominância das mulheres vacinadas 60% (47) com as duas vacinas estudadas.

Em um estudo realizado por KUDLAY, *et al.*, (2022), sobre resposta imune da célula T em COVID-19, foi demonstrado que os anticorpos neutralizantes não permanecem em circulação por muito tempo. Provavelmente porque os anticorpos IgG têm uma meia vida na corrente circulatória de 20-28 dias. Após esse tempo, permanecem circulantes as células de memória, como as células T CD4+(linfócitos T auxiliares) e T CD8+ (linfócitos T citotóxicos) de memória. As células T CD4 produzem citocinas para ativar células imunes, incluindo células B, células T CD8 e macrófagos, enquanto células T CD8 destroem células infectadas por vírus. Estas foram induzidas com a infecção, e foram detectáveis mesmo na ausência de anticorpos específicos do vírus. Estudos *in vitro* em culturas celulares isoladas de pacientes com SARS-CoV 2 têm mostrado que células T específicas para o vírus são essenciais para o reconhecimento e lise das células infectadas, especialmente nos pulmões. O nível de anticorpos neutralizantes inevitavelmente diminui com o tempo e, em certo ponto, a resposta adaptativa é preservada na forma de memória celular T e B.

O papel protetor das células T induzidas por vacinas pode levar a uma maior eficácia da vacina contra diferentes variantes do vírus, incluindo as variantes de preocupação de disseminação mundial. A análise do efeito das mutações do vírus na função do reconhecimento celular T mostrou que, na maioria dos indivíduos vacinados, todas as variantes do vírus são reconhecidas por células T específicas da proteína S induzidas por vacinas vetorial mRNA ou adenoviral (MADHI, *et al.*, 2021; ALTMANN *et al.*, 2021).

**Gráfico 2** - Desenvolvimento de anticorpos neutralizantes após primeira e segunda doses da vacina CoronaVac.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

No gráfico 2, estão representados valores de anticorpos neutralizantes desenvolvidos pelos profissionais de saúde do gênero masculino e feminino, vacinados com o imunizante CoronaVac (VAC), após a primeira e segunda doses.

Para compreensão do gráfico 2, vale considerar os parâmetros do kit laboratorial de quimioluminescência LIAISON® SARS CoV-2 S1/S2 IgG que estabelece o significado em termos de produção de anticorpos. Assim, as concentrações abaixo de 15 UA/mL (Unidades de Anticorpos por mL), significam que o paciente não desenvolveu anticorpos suficientes para ser considerado imunizado, sendo tal resultado negativo para Covid-19. Os valores acima de 15 são considerados valores positivos para o desenvolvimento de anticorpos imunizantes para Covid-19.

De acordo com o gráfico 2, após a primeira dose, dos 32% (25) dos profissionais do gênero masculino vacinados com a imunizante CoronaVac, 60% (15) desenvolveram <15 UA/mL (Unidades de Anticorpos por mL) após a primeira dose da vacina CoronaVac, sendo considerados resultados negativos para Covid-19. Ainda considerando os 25 profissionais do gênero masculino, 12% (03) desenvolveram >15 UA/mL após a primeira dose, 8% (02) desenvolveram >100 UA/mL, 12% (03) >200 UA/mL, após a primeira dose nenhum paciente atingiu nível dentro da faixa >300 UA/mL e 8% (02) desenvolveu >400 UA/mL. É notório que mesmo após a primeira dose da vacina CoronaVac, 60% (15) dos profissionais ainda se encontravam com baixos níveis de anticorpos neutralizantes, apenas 40% (10) ficaram

imunizados, demonstrando a necessidade de mais doses da vacina para garantir a imunização dos pacientes.

Após a segunda dose da vacina CoronaVac, levando em consideração ainda os 32% (25) dos profissionais do gênero masculino vacinados com a imunizante CoronaVac, 20% (05) continuaram <15 UA/mL, 36% (09) >15 UA/mL, 12% (03) >100 UA/mL, 16% (04) >200 UA/mL, 8% (02) >300 UA/mL e 8% (02) >400 UA/mL. Vale ressaltar que 4% (01) dos profissionais apresentou uma diminuição do nível de anticorpos após a segunda dose de 400 para 231 UA/mL.

Conclui-se que, após a segunda dose da vacina CoronaVac, nota-se uma diminuição na porcentagem de profissionais do gênero masculino com níveis baixos de anticorpos, apenas 20% (05), quando comparado com a porcentagem após a primeira dose 60% (15). Assim pode-se afirmar que a administração da segunda dose da vacina CoronaVac, garantiu maior número de pessoas imunizadas para Covid-19, 80% (20). Dos 60% (15) anteriormente não imunizados, 40% (10) se imunizaram, porém ainda 20% (05) das pessoas continuaram sem se imunizar após uso da vacina CoronaVac.

Considerando as profissionais do gênero feminino que correspondem a 41% (32) vacinadas com CoronaVac, após a primeira dose, 62,5% (20) das profissionais de saúde, apresentaram <15 UA/mL (Unidades de Anticorpos por mL), 19% (06) apresentaram entre 15 e 100UA/mL, 12,5% (04) apresentaram >100 UA/mL, 6% (02) apresentaram >200 UA/mL, e nenhuma profissional de saúde apresentou anticorpos >300 – 400 UA/mL após a primeira dose de vacinação.

Conclui-se que após a primeira dose da vacina CoronaVac, 62,5% (20) dos profissionais do gênero feminino ainda encontrava-se com baixos níveis de anticorpos neutralizantes. De maneira semelhante, os profissionais do gênero masculino também apresentaram percentuais elevados de não imunizados após a primeira dose bastante semelhante (60%-15).

Já após a segunda dose da vacina, 6,0% (02) das profissionais de saúde do gênero feminino apresentaram <15 UA/mL, 41% (13) entre 15 e 100 UA/mL, 37,5% (12) >100 UA/mL, 12,5% (04) >200 UA/mL, 3% (01) >300 UA/mL e nenhuma profissional apresentou anticorpos acima 400 UA/mL. Conclui-se que após a segunda dose, das 62,5% (20) profissionais de saúde que não tinham sido imunizadas após a primeira dose, 56,5% (18) passaram a estar imunizados após a segunda dose, apenas 6% (2) não se imunizou a partir da segunda dose, perfazendo um total de 94% (30) de profissionais femininas imunizadas após a segunda dose, o que reforça a importância da segunda dose para garantia de imunização da população.

No total de profissionais de saúde, incluindo os gêneros masculino e feminino, 88% (50) ficaram imunizados. E 12% (7) não desenvolveram níveis de anticorpos necessários para sua imunização após segunda dose da vacina CoronaVac.

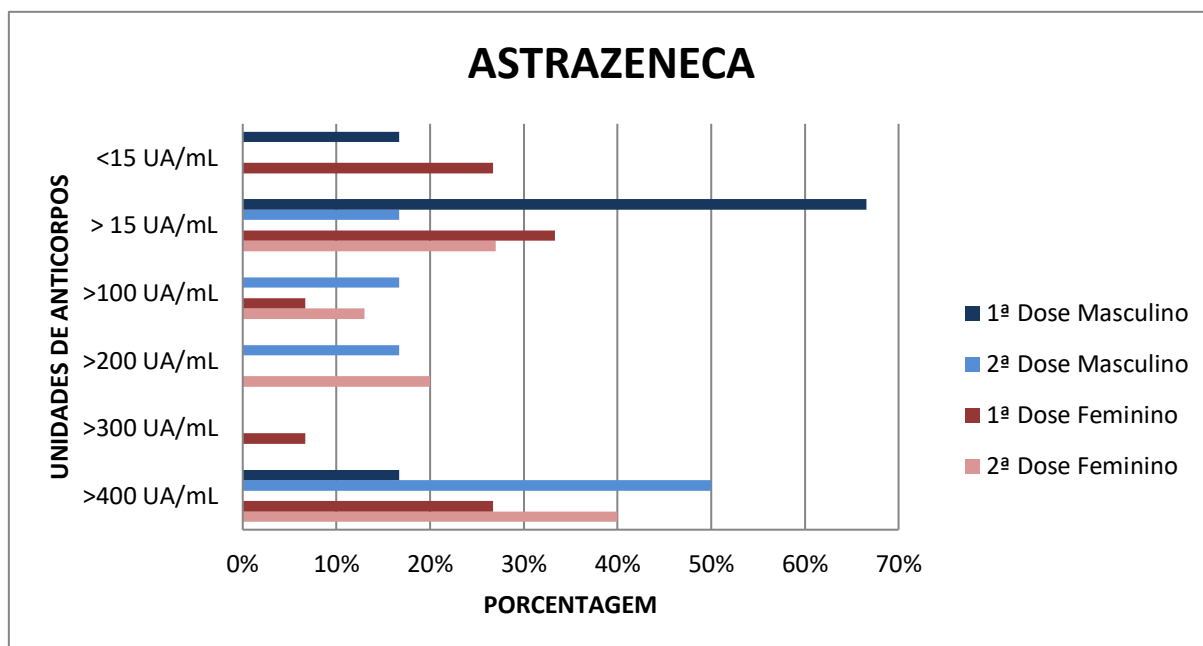
Segundo ZEE *et al.*, (2021), em um estudo sobre a resposta imunológica em Hong Kong, ao levar em consideração o gênero masculino e feminino e a vacina CoronaVac foi identificado que após a primeira dose, 64,7% das pessoas desenvolveram anticorpos imunizantes, anti-spike IgG. No entanto a maioria desenvolveu níveis maiores de anticorpos após a segunda dose 99%.

Ao comparar nossos dados com os apresentados por ZEE *et al.*, (2021) conclui-se que, em nosso trabalho, após a primeira dose levando em consideração o gênero masculino e feminino 38,5% (22) desenvolveram anticorpos imunizantes, já após a segunda dose houve um aumento do nível de anticorpos imunizantes para 88% (50). Porém o percentual de imunizados já na primeira dose do imunizante foi consideravelmente maior no trabalho apresentado por ZEE *et al.*, (2021).

Em um estudo sobre a quantificação de anticorpos após duas doses da vacina CoronaVac, foram obtidas amostras de soro de 1012 pessoas, 51,5% (521) eram do gênero feminino e 48,5% (491) do gênero masculino. Após 28 dias da primeira dose de CoronaVac, os anticorpos anti-spike IgG foram detectáveis em 74,6% (834 de 1072) das pessoas. A soro positividade foi maior entre as mulheres (467/552; 84,6%) do que entre os homens (367/520; 70,6%). Após a segunda dose de CoronaVac, anticorpos anti-spike IgG foram detectados em 99,6% (1008 de 1012). Houve apenas 0,4% (04) em 1012 que permaneceram soros negativos após a segunda dose da vacina. Dois dos quatro pacientes sem resposta de anticorpos eram do gênero feminino e dois do gênero masculino (BAYRAM *et al.*, 2021).

De acordo com GOUVEA *et al.*, (2022), em seu estudo realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal do Espírito Santo com trabalhadores da saúde, 476 trabalhadores da saúde foram recrutados, 55% (261) e 45% (215) foram completamente imunizados com duas doses da vacina CoronaVac (VAC) e AstraZeneca (AZV), respectivamente. Após a primeira dose 42,8% apresentaram IgG-S no grupo CoronaVac (n = 257) e 29,7% IgG-S foram reativos na AstraZeneca. Em ambos os grupos, os níveis de anticorpos foram crescentes com pico 28 dias após a segunda dose com taxa de soro conversão de 100% e queda dos títulos após 180 dias. Após 180 dias, 92,9% se mantivessem reativos no grupo CoronaVac e 100% no AstraZeneca no seguimento de 6 meses. No grupo CoronaVac o pico de IgG-S de 1700 UA/mL. Em relação ao grupo de AstraZeneca o pico foi de  $\pm$  6101,8 UA/mL.

**Gráfico 3** - Desenvolvimento de anticorpos neutralizantes após primeira e segunda doses da vacina AstraZeneca em profissionais da saúde.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

No gráfico 3, observa-se valores de anticorpos neutralizantes desenvolvidos em profissionais da saúde do gênero masculino e feminino, vacinados com o imunizante AstraZeneca, após a primeira e segunda doses.

Dos 6 profissionais do gênero masculino vacinados com o imunizante AstraZeneca após a primeira dose, 16,7% (01) apresentaram <15 UA/, 66,6 % (04) >15 UA/mL, nenhum profissional apresentou anticorpos >100 UA/mL, >200 UA/mL e >300 UA/mL e 16,7 % (01) apresentaram >400 UA/mL. Dos referidos profissionais (83,3%) (5) já haviam se imunizado após a primeira dose de AstraZeneca, formando anticorpos neutralizantes acima de 15 UA/mL. Apenas 16,7% (1) dos profissionais não formou anticorpos após a primeira dose de AstraZeneca. Se compararmos com a CoronaVac na primeira dose, 60% (15) não se imunizaram.

Já após a segunda dose da vacina, nenhum profissional masculino apresentou anticorpos <15 UA/mL, 16,7% (01) apresentou >15 UA/mL, 16,7% (01) >100 UA/mL, 16,7% (01) > 200 UA/mL, >300 UA/mL nenhum profissional apresentou anticorpos e 50% (03) apresentaram anticorpos >400 UA/mL. Conclui-se que dos 6 profissionais vacinados com AstraZeneca, todos se imunizaram após a segunda dose da vacina, sendo que com quantidades de anticorpos variadas, e a maioria com elevada quantidade de anticorpos (acima de 400 UA/mL). Se compararmos com os profissionais masculinos que receberam a CoronaVac, 20% (5) ainda



continuaram sem se imunizar após a segunda dose da vacina, sendo que apenas 8% (2) dos vacinados com CoronaVac apresentaram níveis elevados de anticorpos.

Com relação aos 19% (15) das profissionais do gênero feminino, vacinados com a imunizantes AstraZeneca após a primeira dose, 26,7% (04) apresentou <15 UA/mL, 33,3% (05) >15 UA/mL, 6,7% (01) >100 UA/mL, >200 UA/mL não apresentou anticorpos, 6,7% (01) apresentou >300 UA/mL e 26,7% (04) >400 UA/mL. Quando se compara com as profissionais femininas que não desenvolveram imunidade após a primeira dose da CoronaVac que foi 62,5% (20), percebe-se que a imunização da Astrazeneca foi bem mais efetiva na primeira dose que a CoronaVac, pois apenas 26,7 % (04) não se imunizou na primeira dose.

Assim após a primeira dose da Astrazeneca, 73,3% (11) desenvolveram imunidade após a primeira dose da vacina AstraZeneca e 26,7% (04) permaneceram não imunizados.

Já após a segunda dose da vacina, nenhum profissional apresentou anticorpos <15 UA/mL, 27% (04) apresentaram >15 UA/mL, 13% (02) >100 UA/mL, 20% (03) >200 UA/mL, nenhum profissional apresentou anticorpos >300 UA/mL e 40% (06) >400 UA/mL. Se compararmos com a CoronaVac, 6% (2) das profissionais continuaram sem desenvolver anticorpos e nenhuma profissional apresentou níveis elevados de anticorpos acima de 400UA/mL.

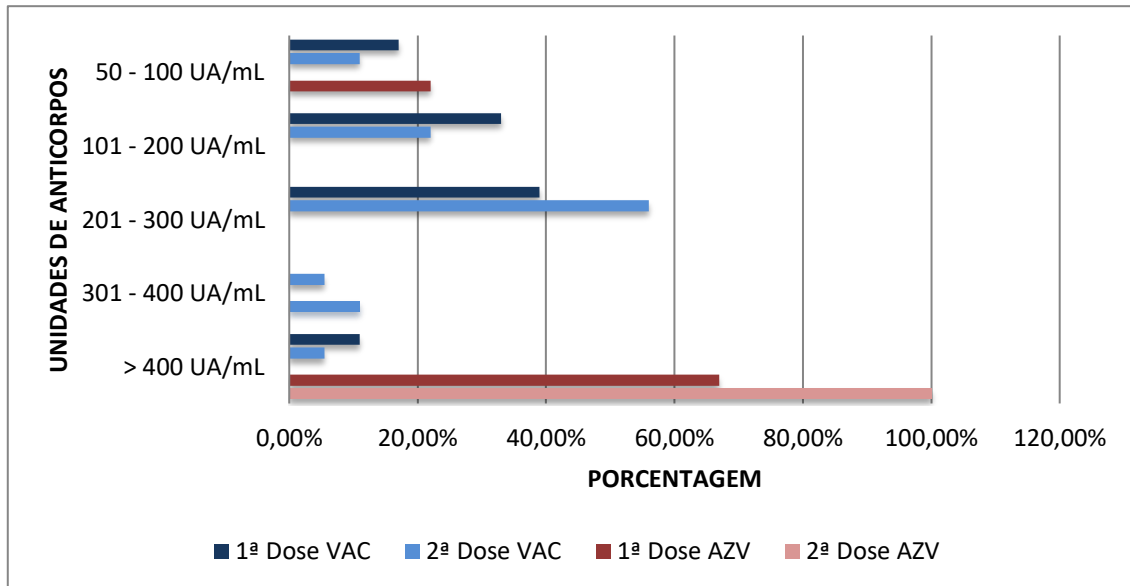
Assim, 100% (15) das pessoas desenvolveram imunidade após a segunda dose da vacina AstraZeneca.

CHAU *et al.*, (2022), observaram a imunogenicidade da vacina AstraZeneca em profissionais de saúde de um importante hospital de doenças infecciosas no Vietnã. Os estudos mostraram que os anticorpos neutralizantes aumentaram após cada dose, com a taxa de soro conversão atingindo 98,1% aos 14 dias após a dose 2. No mês 3 após a dose 1, os níveis de anticorpos neutralizantes diminuíram, e 94,7% dos participantes do estudo permaneceram soropositivos.

Em um estudo sobre a administração de dose única e a influência do tempo da dose de reforço sobre imunogenicidade e eficácia da vacina AstraZeneca realizado por VOYSEY, *et al.*, (2021), expõe que análises exploratórias mostraram que a eficácia da vacina após uma única dose padrão da vacina do dia 22 ao dia 90 após a vacinação foi de 76,0%. E que a análise de modelagem indicou que a proteção não diminuiu durante este período inicial de 3 meses. Da mesma forma, os níveis de anticorpos foram mantidos durante este período com mínima diminuição até o dia 90. Mostrando a imunogenicidade e proteção proporcionada pela primeira dose, antes que uma dose de reforço seja oferecida.

De acordo com o presente estudo é notório o aumento do nível de anticorpos circulantes nos profissionais após a segunda dose da vacina AstraZeneca, pois nenhum dos profissionais apresentavam níveis de anticorpos <15 UA/mL.

**Gráfico 4 -** Profissionais da saúde anteriormente contaminados pelo vírus da Covid-19 e vacinados com duas doses das imunizantes CoronaVac e AstraZeneca.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

No gráfico 4, observa-se os profissionais da saúde anteriormente contaminados com o vírus da Covid-19, correlacionando com o desenvolvimento de anticorpos após primeira e segunda doses das vacinas CoronaVac e AstraZeneca.

Dos 78 profissionais deste estudo, 34,6% (27) testaram positivo antes da primeira dose das vacinas, ou seja, foram infectados com o vírus Sars-Cov-2, sendo que 66,7% (18) foram posteriormente vacinados com CoronaVac e 33,3% (9) com a AstraZeneca.

Dos 66,7% (18) dos profissionais anteriormente contaminados e vacinados com a primeira dose da imunizante CoronaVac, 17% (03) apresentaram valores de anticorpos entre 50 a 100 UA/mL, 33% (6) entre 101 a 200 UA/mL, 39% (7) apresentaram em torno de 201 a 300 UA/mL, entre 301 a 400 UA/mL nenhum profissional apresentou anticorpos e 11% (2) apresentaram >400 UA/mL.

Após a aplicação da segunda dose nestes profissionais, 11% (2) apresentaram entre 50 a 100 UA/mL, 22% (4) 101 a 200 UA/mL, 56% (10) 201 a 300 UA/mL, 5,5% (1) 301 a 400 UA/mL e 5,5% (1) >400 UA/mL. Ou seja, também não houve elevação grande de anticorpos

após a segunda dose da vacina, apenas 5,5% (1) dos profissionais apresentaram níveis de anticorpos acima de 400 UA/mL.

Em relação à vacina AstraZeneca, quanto aos 33,3% (09) dos profissionais anteriormente contaminados e vacinados com a primeira dose da imunizante AstraZeneca, 22% (2) apresentaram anticorpos em torno de 50 a 100 UA/mL, entre 101 a 200 UA/mL e 201 a 300 UA/mL nenhum profissional apresentou essas faixas de anticorpos, 11 % (1) apresentaram 301 a 400 UA/mL e 67% (6) >400 UA/mL. Ou seja, já após a primeira dose da vacina AstraZeneca em pessoas anteriormente contaminadas pelo coronavírus, houve elevação significativa de anticorpos (67%- 6 de 9), ou seja, níveis de anticorpos acima de 400 UA/mL.

Após a segunda dose aplicada nestes 33,3% (9) dos profissionais, nenhum profissional apresentou anticorpos dentro das faixas de 50 a 100 UA/mL, 101 a 200 UA/mL, 201 a 300 UA/mL e 301 a 400 UA/mL. E 100% (9) apresentaram anticorpos >400 UA/mL, demonstrando claramente a potencialização da ação da vacina AstraZeneca em pessoas anteriormente infectadas com o vírus e que receberam o imunizante da AstraZeneca.

WEI, *et al.*, (2021), em seu estudo com 45.965 participantes vacinados na população do Reino Unido, mostraram que as respostas de IgG anti-pico pós-vacina variam de acordo com o status da infecção anterior, idade, sexo, tipo de vacina e número de doses recebidas naqueles que foram previamente infectados, todas as faixas etárias atingiram altos níveis de anticorpos. No presente estudo os profissionais vacinados com a imunizante AstraZeneca, 100% (9) apresentaram altos níveis de anticorpos >400 UA/mL após segunda dose.

ZHANG, *et al.*, 2021, ao relacionar a vacina CoronaVac, levando em consideração o desenvolvimento de anticorpos em pacientes anteriormente contaminados, relatam que ao dar aos participantes uma infecção anterior uma dose adicional da vacina, há respostas imunes humorais aprimoradas, bem como aumento da proteção contra as variantes. Corroborando assim com os achados deste estudo, onde apenas 16,7% (3) apresentaram níveis de anticorpos abaixo de 100 UA/mL e 83,3% (15) com níveis de anticorpos >100 UA/mL.

MAHALLAWI, *et al.*, 2022, demonstraram em seu estudo, uma forte resposta imune humoral em pacientes COVID-19 recuperados, esclarecendo que a detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 são mensuráveis em indivíduos recuperados pelo COVID-19. Relatam que indivíduos que se recuperaram de uma infecção anterior, desenvolveram uma imunidade adquirida naturalmente que pode ser adequadamente aumentada por uma única dose de vacina. E que a imunidade derivada da infecção natural do SARS-CoV-2 combinada com a induzida

pela vacinação estaria levando a uma notável sinergia do sistema imunológico "imunidade de vigor híbrido"; uma resposta imune maior do que o esperado.

Portanto, pode-se afirmar que os profissionais do presente estudo que haviam sido anteriormente contaminados pela covid-19, desenvolveram maiores níveis de anticorpos após a primeira e segunda doses da imunizante Astrazeneca quando comparados aos profissionais que não haviam sido contaminados pelo vírus. Como também, nota-se que aqueles que foram vacinados com o imunizante AstraZeneca, desenvolveram níveis de anticorpos mais elevados quando relacionados aos profissionais imunizados com vacina CoronaVac.

## 6 CONCLUSÃO

Concluiu-se que:

- Profissionais do gênero masculino que mais se vacinaram com imunizante CoronaVac, estavam compreendidos entre as faixas etárias entre 51 a 60 anos que correspondeu a 28% (07) e 31 a 40 anos, 20% (05).

- Profissionais do gênero feminino que mais se vacinaram com a imunizante CoronaVac, estavam compreendidas entre as faixas etárias entre 51 a 60 anos 22% (07), seguido de 31 a 40 anos 19% (6).

- Aqueles profissionais do gênero masculino que mais se vacinaram com a imunizante AstraZeneca, estão compreendidos na faixa etária acima de 60 anos 50% (3).

As profissionais do gênero feminino que mais se vacinaram com a imunizante AstraZeneca, estão dentro da faixa de 31 a 40 anos 33% (05).

- Os 60% (15) dos profissionais do gênero masculino vacinados com a CoronaVac apresentaram níveis baixos de anticorpos após a primeira dose. Apenas 40% (10) desenvolveram anticorpos. Já após a segunda dose apenas 20% (05) deles continuaram com níveis <15UA/mL. Assim, 80% (20) apresentaram níveis elevados de anticorpos após imunização com a vacina CoronaVac.

- Das profissionais do gênero feminino vacinadas com a CoronaVac após a primeira dose, 62,5 (20) delas não apresentaram níveis de anticorpos imunizantes, apenas 37,5 (12) estavam imunes após a primeira dose. Já após a segunda dose 6,0% (02) delas continuaram com os níveis baixos de anticorpos. E 94% (30) apresentaram níveis imunizantes após a segunda dose.

- Os profissionais do gênero masculino vacinados com a AstraZeneca, após a primeira dose apenas 16,7 (1) apresentou níveis de anticorpos <15 UA/mL. E 83,3 (5) já haviam se imunizado após a primeira dose. Já após a segunda dose (100%) deles estavam com níveis elevados de anticorpos, ou seja, imunizados.

- Das profissionais do gênero feminino vacinadas com a AstraZeneca, 26,7% (04) estavam com níveis baixos de anticorpos após a primeira dose e 73,3% (11) já estavam imunizadas. Já após a segunda dose todas elas estavam com níveis de anticorpos neutralizantes elevados.

- Os 66,7% (18) dos profissionais anteriormente contaminados e vacinados com a CoronaVac, após a primeira dose estavam totalmente imunizados. E após a segunda dose nota-se mais ainda uma elevação desses níveis de anticorpos.

- Aqueles profissionais anteriormente contaminados e vacinados com a AstraZeneca após a primeira dose, todos os 33,3% (9) dos profissionais apresentavam níveis elevados de anticorpos.

E após a segunda dose 100% dos profissionais apresentavam níveis máximos de anticorpos >400 UA/mL.

O presente estudo demonstra a importância da imunização para a sociedade, considerando que é notório a evolução do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra covid-19 após vacinação com os imunizantes acima citados. Além de reforçar a importância de seguir o ciclo vacinal de acordo com as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS), pois nenhum dos dois imunizantes aqui estudados desencadeou formação de anticorpos em todos os participantes da pesquisa logo na primeira dose, o que deixa claro que é de grande importância a dose reforço.

A vacina contra Covid-19 diminuiu verdadeiramente a mortalidade das pessoas, resgatando nossas vidas em sua normalidade. É, sem dúvida, mais uma vitória da ciência em prol da humanidade.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K. ; LICHTMAN, A. H. & POBER, J.S. *Imunologia celular e molecular*. 5ª ed. Elsevier. 2015.
- ALTMANN, D.M.; BOYTONAND, R.J.; BEALE, R. Imunidade às variantes SARS-CoV-2 de preocupação. **SCIENCE**. V.371. N.6534. P. 1103-1104. 2021.
- BLEIBTREU, A.; BERTINE, M.; BERTIN, C.; HOUHOU-FIDOUH N.; VISSEAU, B. Foco na síndrome respiratória do Oriente Médio coronavírus (MERS-CoV) Le point sur le MERS-Cov. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v.50, e. 3, p.243-251. 2020.
- BADIANI, A. A.; PATEL, J.A.; ZIOLKOWSKI, K.; NIELSEN, F.B.H. Pfizer: the miracle vaccine for covid-19? **Public Health Practive**, Oxford, 2020.
- BAYRAM, A; DEMIRBAKAN, H; KARADENIZ, P.G; ERDOĞAN, M; KOÇER, I. Quantitação De Anticorpos Contra Proteína De Pico SARS-Cov-2 Após Duas Doses De Coronavac Em Profissionais De Saúde. **Journal of Medical Virology**, p.5560–5567, 2021.
- BUENO, A.; BIRRO, R.; BOY, RENATO. Ensino De História Medieval E História Pública. **Academia Accelerating the world's research**. 2020.
- CHAGAS, S.R; DALL'AGNOL, M.; PESSOA, A.V.C; NASCENTE, E.P; RAMIS-VIDAL, M.G; PASCOAL, L.M. Vacinas e suas reações adversas: revisão. **PUBVET**, v.13, n.8, p.1-14, 2019.
- CHAU, N.V.V; NGUYET, L.A; TRUONG, N.T; TOAN, L.M; DUNG, N.T; HUNG,L.M; NHAN, M.T; MAN, D.N.H; NGOC, N.M; THAO, H.P; TU, T. N. H; MAI, H.K; HUNG,D.T; NY,N.T.H; LE KIM THANH,L.K; ANH, N.T; HONG,N.T.T; NHU, L.N.T; YEN,L.M; CHOISY,M; THANH,T.T; THWAITES,G; AND TAN, L.V. Imunogenicidade da vacina Oxford-AstraZeneca COVID-19 em profissionais de saúde vietnamitas. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. p. 556– 561. 2022.
- CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Coronavírus emergentes: estrutura do genoma, replicação e patogênese. **Journal of Medical Virology**, v. 92, p. 418-423, 2020.
- CUI, J., LI, F., SHI, Z.L. Origem e evolução de coronavírus patogênicos. **Nature Reviews Microbiology**, p.181-192. 2019.
- DINIZ, M.O.; FERREIRA, L.C.S. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos avançados**, v.24, n. 70. 2010.
- DIASORIN (BULA): DiaSorin Ltda – LIAISON® Control SARS-CoV-2 S1/S2 IgG. CNPJ 01.896.764/0004-12 – Avenida Portugal, 1100 – C-51 – Bairro Itaquí – Itapevi – SP - SAC 0800 77 16216 e-mail: diasorin@diasorin.com.br.
- ESTEVES, P.J. *Coronavírus*, **Revista de Ciência Elementar**, v.8, n.3, p.038. 2020.
- FIOCRUZ. Vacina covid-19 (recombinante). Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Disponível em:

<file:///C:/Users/55839/Downloads/bula\_1625591127549.pdf >. Acesso em: 06 de julho de 2021.

FOLEGATTI, P.M.; EWER, K.L.; ALEY, P.K.; ANGUS, B.; BECKER, S.; BELIJ-RAMMERSTORFER, S.; BELLAMY, D.; BIBI, S.; BITTAYE, M.; CLUTTERBUCK, E.A.; DOLD, C.; FAUST, S.N.; FINN, A.; FLAXMAN, A.L.; HALLIS, B.; HEATH, P.; JENKIN, D.; LAZARUS, R.; MAKINSON, R.; MINASSIAN, A.M.; POLLOCK, K.M.; RAMASAMY, M.; ROBINSON, H.; SNAPE, M.; TARRANT, R.; VOYSEY, M.; GREEN, C.; DOUGLAS, A.D.; HILL, A.V.S.; LAMBE, T.; GILBERT, S.C.; POLLARD, A.J. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomized. **Lancet**, n. 396: p. 467–78, 2020.

FREITAS, G. B. L. Bioética e Saúde Pública. **Editora Pasteur**. 2020.

GAO, Q.; BAO, L.; MAO, H.; WANG, L.; XU, K.; YANG, M.; LI, Y.; ZHU, L.; WANG, N.; LV, Z.; GAO, H.; GE, X.; KAN, B.; HU, Y.; LIU, J.; CAI, F.; JIANG, D.; YIN, Y.; QIN, C.; LI, J.; GONG, X.; LOU, X.; SHI, W.; WU, D.; ZHANG, H.; ZHU, L.; DENG, W.; LI, Y.; LU, J.; LI, X.; WANG, X.; YIN, W.; ZHANG, Y.; QIN, C. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. **Science**, 2020.

GOUVEA, M.P.G; MOULA, I.R; GOUVEIA, T.M; LANÇA, K.E.M; THOMPSON, B.P; LACERDA, G.C.C; LENZI, J.P.G; RAMOS, S.S; LACERDA, N.S.P; FORECHI, L; FILHO, O.A.M; CARVALHO, A.T; CAMACHO, L.A.B; VILLELA, D.A.M; NETO, L.P; FAÉ, F; MOULIN, A.C.S; BARROS, A.P; SOUZA, B.O; SURLO, H.F; VIEIRA, G.S.S; LIMA, M.D; PASTI, L.P; GRILLO, L.L; AGUIAR, L.G.R; ATHAYDE, P; LORENCINI, P.Z; RIBEIRO, H.C; SOARES, C.E.S; MACABÚ, M; ALBERTINO, L.F; MIOSSI, J.P.M; RASSELE, M.L; PIMENTEL, F.C; HENRIQUES, A.G; AMARAL, M.E.M.H; MACHADO, K.L.L.L; MILL, J.G; VALIM, V. Reatividade Vacinal E Duração De Resposta Imune Da Coronavac E Astrazeneca Em Uma Coorte De Trabalhadores. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 2022.

GOLDBERG, A.C.; RIZZO, L.V. Estrutura do MHC e função – apresentação de antígenos. Parte 1. **Einstein**. 2015.

GUTIÉRREZ, M.M.B., GUTIÉRREZ, J.A.O.; SIMÓN, M.T.C., GÓMEZ, A.D., BERNAL, G.D., PRIETO, A.G. & FERNÁNDEZ, I. S. Manual gráfico de imunologia e enfermidades infecciosas do cão e do gato: **Medicina Veterinária**. 2015.

IBPSCORONA. Vacina adsorvida covid-19 (inativada). **INSTITUTO BUTANTAN**.

Disponível em:

<[https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas\\_Anvisa/2021.04.23%20-%20Bula%20profissional%20da%20sa%C3%BAde.pdf](https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas_Anvisa/2021.04.23%20-%20Bula%20profissional%20da%20sa%C3%BAde.pdf)>. Acesso em: 06 de julho de 2021.

JANEWAY, C. A. How the immune system works to protect the host from infection: a personal view. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, p.7461-7468. 2001.

KAHN, J.S. e MCINTOSH K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery, **The Pediatric Infectious Disease Journal**, 24, p. S223-S227. 2005.

KEECH, C.; ALBERT, G.; CHO, I.; ROBERTSON, A.; REED, P.; NEAL, S.; PLESTED, J.S.; ZHU, M.; CLONEY-CLARK, S.; ZHOU, H.; SMITH, G.; PATEL, N.; FRIEMAN,



M.B.; HAUPT, R.E.; LOGUE, J.; MCGRATH, M.; WESTON, S.; PIEDRA, P.A.; DESAI, C.; CALLAHAN, K.; LEWIS, M.; PRICE-ABBOTT, P.; FORMICA, N.; SHINDE, V.; FRIES, L.; LICKLITER, J.D.; GRIFFIN, P.; WILKINSON, B.; GLENN, G.M. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. **The New England Journal of Medicine**. 2020.

KHAN, A.U.; PROMA, A.A.; AKTER, M.; RAHAMAN, M.M.; DAS, S. Uma revisão sobre a doença coronavírus (COVID-19) Ameaça Epidêmica para a Saúde Global em 2020. **American Journal of Microbiological Research**. 2020.

KIM, Y., JEDRZEJCZAK, R., MALTSEVA, N.I.; WILAMOWSKI, M.; ENDRES, M.; GODZIK, A.; MICHALSKA, K.; JOACHIMIAK. Estrutura cristalina de Nsp15 endoribonuclease NendoU de SARS-CoV-2. **PROTEIN SCIENCE**, p.1596-1605. 2020.

KUDLAY, D.; KOFIADI, I.; KHAITOV, M. Peculiaridades da Resposta Imune da Célula T em COVID-19. **Vacinas**, v.10, n.2, p.242. 2022.

LEVI, G. C. Recusa de vacinas – Causas e consequências. **SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO**. 2013.

LIPPI, D.; GOTUZZO, E.; CAINI, SAVERIO. Cholera. **ASM Press Microbiology Spectrum**. 2016.

LEVINSON, W. Microbiologia Médica e Imunologia. 13 ed. Porto alegre: **Editora AMGH**, 2016.

LOGUNOV, D.Y.; DOLZHIKOVA, I.V.; ZUBKOVA, O.V.; TUKHVATULIN, A.I.; SHCHEBLYAKOV, D.V.; DZHARULLAEVA, A.S.; GROUSOVA, D.M.; EROKHOVA, A.S.; KOVYRSHINA, A.V.; BOTIKOV, A.G.; IZHAIEVA, F.M.; POPOVA, O.; OZHAROVSKAYA, T.A.; ESMAGAMBETOV, I.B.; FAVORSKAYA, I.A.; ZRELKIN, D.I.; VORONINA, D.V.; SHCHERBININ, D.N.; SEMIKHIN, A.S.; SIMAKOVA, Y.V.; TOKARSKAYA, E.A.; LUBENETS, N.L.; EGOROVA, D.A.; SHMAROV, M.M.; NIKITENKO, N.A.; MOROZOVA, L.F.; SMOLYARCHUK, E.A.; KRYUKOV, E.V.; BABIRA, V.F.; BORISEVICH, S.V.; NARODITSKY, B.S.; GINTSBURG A.L. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. **The Lancet**. V. 396, p. 887-97, 2020.

MADHI, S.A.; BAILLIE, V.; CUTLAND, C.L.; VOYSEY, M.; KOEN, A.L.; FAIRLIE, L.; PADAYACHEE, S.D.; DHEDA, K.; BARNABAS, S.L.; BHORAT, Q.E.; BRINER, C.; KWATRA, G.; AHMED, K.; ALEY, P.; BHIKHA, S.; BHIMAN, J.N.; BHORAT, A.E.; PLESSIS, J.D.; ESMAIL, A.; GROENEWALD, M.; HORNE, E.; HWA, S.; JOSÉ, A.; LAMBE, T.; LAUBSCHER, M.; MALAHLEHA, M.; MASENYA, M.; MASILELA, M.; MCKENZIE, S.; MOLAPO, K.; MOULTRIE, A.; OELOFSE, S.; PATEL, F.; PILLAY, S.; RHEAD, S.; RODEL, H.; ROSSOUW, L.; TAUSHANIS, C.; TEGALLY, H.; THOMBRAIYIL, A.; VAN ECK, S.; WIBMER, C.K.; DURHAM, N.M.; KELLY, E.J.; VILLAFANA, T.L.; GILBERT, S.; POLLARD, A.J.; OLIVEIRA, T.; MOORE, P.L.; SIGAL, A.; IZU, A. **New England Journal of Medicine**. Eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 contra a Variante B.1.351. V.384, N.20, P.1885-1898. 2021.

MAHALLAWI, W.H.; FAKHER, M.H.; ALSARANI, M.A.; ALJOHANI, R.H.; AL-MUTABGANI, S.A.; IBRAHIM, N.A. Uma única dose de vacina SARS-CoV-2 primes uma forte resposta imune humoral em pacientes COVID-19 – Recuperados. **IMUNOLOGIA VIRAL**. V.35. n.2. 2022.

MACNEIL, J.R.; SU, J.R.; BRODER, K. R.; GUH, A. Y.; GARGANO, J.W. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, n.70, v.17: p. 651- 656. 2021.

MARSA, L. Por que ocorrem efeitos colaterais da vacina e quando são preocupantes. **NATIONAL GEOGRAPHIC**. Disponível em: <<https://www.nationalgeographicbrasil.com/ciencia/2021/05/por-que-ocorrem-efeitos-colaterais-da-vacina-e-quando-sao-preocupantes>>. Acesso em: 13 de agosto de 2021.

MASSABNI, A.C.; BONINI, E.H. Tuberculose: história e evolução dos tratamentos da doença. **REVISTA BRASILEIRA MULTIDISCIPLINAR**, v.22, n.2, 2019.

Ministério da Saúde. VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA COVID-19. 2021. NINOMIYA, V.Y. VACINAÇÃO COVID-19: JANSSEN (JOHNSON & JOHNSON). **BLOG CORONAVÍRUS**. Disponível em: < <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/331-vacinacao-covid-19-janssen>> . Acesso em: 20 de julho de 2021.

PEREIRA, A.L S.; Silva, A.C.S.; Barros, I.C.; Alencar, M.C.A.; Moura, M.H.S.; Macedo, W.A.; Freitas, G.B.L. ABORDAGEM SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS. **Bioética e Saúde Pública**, p. 445-453. 2020.

MONTERO, C.G.; MARTÍNEZ, O.F.; BRAVO, C.; CARRANZA, D.T.; TRUJILLO, L.S.; LAHOZ, A.M.G.; GUIJARRO, L.G.; HONDUVILLA, N.G.; ASÚNSOLO, A.; BUJAN, J.; MONSERRAT, J.; SERRANO, E.; ÁLVAREZ-MON, M.; LUIS, J.A.L.; ÁLVAREZ-MON, M.A.; ORTEGA, M.A. Uma revisão atualizada das vacinas SARS-CoV-2 e a importância de programas de vacinação eficazes em tempos pandemias. **Vaccines**. 2021.

PANG, J.; WANG M.X.; ANG, I.Y.H.; TAN, S.H.X.; LEWIS, R.F.; CHEN, J.I.; GUTIERREZ, R.A.; GWEE, S.X.W.; CHUA, P.E.Y.C.; YANG, Q.; NG, X.Y.; YAP, R.K.; TAN, H.Y.; TEO, Y.Y.; TAN, C.C.; COOK, A.R.; YAP, J.C.; HSU, L.Y. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, n. 3, p. 623.2020.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Guidance on National Deployment and Vaccination Planning is intended to help countries develop their plan for COVID-19 vaccine introduction. 2021.

World\_Health\_Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. 2020.

PERLMAN, S. Another decade, another coronavirus. **The New England Journal of Medicine**. 2020.

PORTAL SÃO FRANCISCO. Interferon. <Disponível em: <https://www.portalsaofrancisco.com.br/biologia/interferon>>. Acesso em: 09 de agosto de 2021.

PRADHAN, P.; PANDEY, A.K.; MISHRA, A.; GUPTA, P.; TRIPATHI, P.K.; MENON, M.B.; GOMES, J.; VIVEKANANDAN, P.; KUNDU, P. Semelhança estranha de inserções únicas na proteína de pico 2019-nCoV com HIV-1 gp120 e Gag. **bioRxiv**. 2020.

PRADA, L.; FERREIRA, J. COVID-19, Diabetes e Vacinas. **Revista Portuguesa de Diabetes**. V. 15, n. 4, p. 131-138, 2020.

RAMASAMY, M.N.; MINASSIAN, A.M.; EWER, K.J.; FLAXMAN, A.L.; FOLEGATTI, P.M.; OWENS, D.R.; VOYSEY, M.; ALEY, P.K.; ANGUS, B.; BABBAGE, G.; BELIJ-RAMMERSTORFER, S.; BERRY, L.; BIBI, S.; BITTAYE, M.; CATHIE, K.; CHAPPELL, H.; CHARLTON, S.; CICCONI, P.; CLUTTERBUCK, E.A.; COLIN-JONES, R.; DOLD, C.; EMARY, K.R.W.; FEDOSYUK, S.; FUSKOVA, M.; GBESEMETE, D.; GREEN, C.; HALLIS, B.; HOU, J.C.C.D.; KELLY, E.J.; KERRIDGE, S.; LAWRIE, A.M.; LELLIOTT, A.; LWIN, M.N.; MAKINSON, R.; MARCHEVSKY, N.G.; MUJADIDI, Y.; MUNRO, A.P.S.; PACURAR, M.; PLESTED, E.; RAND, J.; RAWLINSON, T.; RHEAD, S.; ROBINSON, H.; RITCHIE, A.J.; ROSS-RUSSELL, A.L.; SAICH, S.; SINGH, N.; SMITH, C.C.; SNAPE, M.D.; SONG, R.; TARRANT, R.; THEMISTOCLEOUS, Y.; THOMAS, K.M.; VILLAFANA, T.L.; WARREN, S.C.; WATSON, M.E.E.; DOUGLAS, A.D.; HILL, A.V.S.; LAMBE, T.; GILBERT, S.C.; FAUST, S.N.; POLLARD, A.J. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. **The Lancet**, 2020.

PULENDRAN, B., AHMED, R. Immunological mechanisms of vaccination. **Nature Immunology**, n.12: p.509–517. 2011.

ROCHA, L. Saiba quais são os efeitos colaterais das vacinas de Covid-19 em uso no Brasil. **Cable News Network**. 2021.

SINGH, K.; MEHTA, S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 62, p. 4-11, 2016.

STERN, A. M., MARKEL, H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. **Health Affairs**, v. 24, n. 3, p. 611, 2005.

STEVANIM, L.F. Uma vacina para a humanidade. Da expectativa a realidade, os esforços para se chegar a uma vacina contra covid-19 acessível à população. **RADIS**. 2020.

TOLEDO JUNIOR, A.C.C. HISTÓRIA DA VARÍOLA. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.15, n.1, p.58-65. 2005.

UDDIN, M.; MUSTAFA, F.; RIZVI, T.A.; LONEY, T.; SUWAIDI, H.A.; AL-MARZOUQI, A.H.H.; ELDIN, A.K.; ALSABEEHA, A.; ADRIAN, T.E.; STEFANINI, C.; NOWOTNY, N.; ALSHEIKH-ALI, A.; SENOK, A.C. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. **Viruses**. 2020.

VOYSEY, M.; COSTA CLEMENS, S.A.; 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.; CLUTTERBUCK, E.A.; COLLINS, A.M.; CUTLAND, C.L.; DARTON, T.C.; DHEDA, K.; DOLD, C.; DUNCAN, C.J.A.; EMARY, K.R.W.; EWER, K.J.; FLAXMAN, A.; FAIRLIE, L.; FAUST, S.N.; FENG, S.; FERREIRA, D.M.; FINN, G.E.; GOODMAN A.L.; GREEN, C.M.; GREEN, C.A.; GREENLAND, M.; HILL, C.; HILL, H.C.; HIRSCH, I.; IZU, A.; JENKIN, D.; JOE, C.C.D.; KERRIDGE, S.; KOEN, A.; KWATRA, G.; LAZARUS, R.; LIBRI, V.; LILLIE, P.J.; MARCHEVSKY, N.G.; MARSHALL, R.P.; MENDES, A.V.A.; MILAN, E.P.; MINASSIAN, A.M.; MCGREGOR, A.; MUJADIDI, Y.F.; NANA, A.; PADAYACHEE, S.D.; PHILLIPS, D.J.; PITTELLA, A.; PLESTED, E.; POLLOCK, K.M.; RAMASAMY, M.N.; RITCHIE, A.J.; ROBINSON, H.; SCHWARZBOLD, A.V.; SMITH, A.; SONG, R.; SNAPE, M.D.; SPRINZ, E.; SUTHERLAND, R.K.; THOMSON, E.C.; TÖRÖK, M.E.; TOSHNER, M.; TURNER, D.P.J.; VEKEMANS, J.; VILLAFANA, T.L.; WHITE, T.; WILLIAMS, C.J.; DOUGLAS, A.D.; HILL, A.V.S.; LAMBE, T.; GILBERT, S.C. Administração De Dose Única E A Influência Do Tempo Da Dose De Reforço Sobre Imunogenicidade E Eficácia Da Vacina Chadox1 Ncov-19 (Azd1222): Uma Análise Agrupada De Quatro Ensaios Randomizados. 2021. WALLS, A.C.; PARK, J.; TORTORICI, M.A.; WALL, A., MCGUIRE, A.T., VEESLER, D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Célula**, n. 183, v.6 , p1735, 2020.

WEI, J; STOESEER, N;. MATTHEWS,P.C; STUDLEY,R; BELL,L; BELL, J. I; NEWTON, J. N; FARRAR, J; DIAMOND, I; ROURKE, E; HOWARTH, A; MARSDEN, B. D; LLY,S. H; JONES, E. I; STUART, D. I; CROOK, D. W; PETO, T. E.A; POWWELS, K. B; EYRE, D. W; WALKER, A. S. The impact of SARS-CoV-2 vaccines on antibody responses in the general population in the United Kingdom. **MedRxiv**. 2021.

WHO. Efeitos colaterais das vacinas COVID-19. World Health Organization. 31 de março de 2021.

XIA, S.; DUAN, K.; ZHANG, Y.; ZHAO, D.; ZHANG, H.; XIE, Z.; LI, X.; PENG, C.; ZHANG, Y.; ZHANG, W.; YANG, Y.; CHEN, W.; GAO, X.; YOU, W.; WANG, X.; WANG, Z.; SHI, Z.; WANG, Y.; YANG, X.; ZHANG, L.; HUANG, L.; WANG, Q.; LU, J.; YANG, Y.; GUO, J.; ZHOU, W.; WAN, X.; WU, C.; WANG, W.; HUANG, S.; DU, J.; MENG, Z.; PAN, A.; YUAN, Z.; SHEN, S.; GUO, W.; YANG, X. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. **Journal of the American Medical Association**, v. 324, p. 951-60. 2020.

ZEE, J.S.T; LAI, K.T.W; HO, M.K.S; LEUNG, A.C.P; CHAN, Q.W.L; MA, E.S.K; LEE, K.H; LAU, C.C.; YUNG, R.W.H. Serological response to mRNA and inactivated COVID-19 vaccine in healthcare workers in Hong Kong: preliminary results. **Hong Kong Medical Journal**. 2021.

ZHANG, Y.; ZENG, G.; PAN, H.; Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Lancet Infectious Diseases**, n. 21, v. 6: p. 803-812. 2020.

ZHANG, R; KHONG, K; LEUNG , K; LIU, D; FAN,Y; LU, L; CHAN, P; CHEN , L; TO, K.K; CHEN,H; YUEN, K.Y; CHAN, K; HUNG, I.F. Antibody Response of BNT162b2 and

CoronaVac Platforms in Recovered Individuals Previously Infected by COVID-19 against SARS-CoV-2 Wild Type and Delta Variant. **Vaccines**. 2021.

ZHUOMINGM, L.; VANBLARGAN, L.A.; BLOYET, L.M.; ROTHLAUF, P. W.; CHEN, R. E.; STUMPF, S.; ZHAO, H.; ERRICO, J.M.; LIBVESKIND, J.M. Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. **Célula Host Microbe**, n. 29, v 3: p. 477-488, 2021.