



**Universidade de Brasília**  
**Faculdade de Medicina**  
**Núcleo de Medicina Tropical**

**HÍCARO PEDRO RAYMUNDO MACHADO OLIVEIRA**

**Análise da imunogenicidade e do perfil clínico de profissionais de saúde com casos graves de COVID-19 participantes do estudo nacional SEVACoV-PRO**

Brasília  
2025

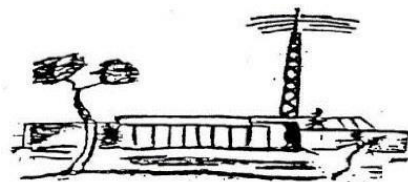
**HÍCARO PEDRO RAYMUNDO MACHADO OLIVEIRA**

**Análise da imunogenicidade e do perfil clínico de profissionais de saúde com casos graves de COVID-19 participantes do estudo nacional SEVACoV-PRO**

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

**Área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias.**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Djane Braz Duarte**



Brasília - DF

2025

## FICHA CATALOGRÁFICA

MO48a Machado Oliveira, Hicaro Pedro Raymundo  
Análise da imunogenicidade e do perfil clínico de profissionais de saúde com casos graves de COVID-19 participantes do estudo nacional SEVACoV-PRO / Hicaro Pedro Raymundo Machado Oliveira; orientador Djane Braz Duarte. Brasília, 2015.  
101 p.

Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) Universidade de Brasília, 2015.

1. COVID-19 grave. 2. OR (odds ratio). 3. Imunogenicidade. 4. Profissionais de saúde brasileiros. 5. SEVACoV-PRO. I. Braz Duarte, Djane, orient. II. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Djane Braz Duarte (Presidente)  
Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical - Universidade de Brasília

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Fabiana Brandão Alves Silva (Membro Interno)  
Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical - Universidade de Brasília

---

Dr. Henrique Rodrigues de Oliveira (Membro Externo)  
Ministério da Saúde do Brasil

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ingrid Ferreira Metzger (Membro Suplente)  
Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical - Universidade de Brasília

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família, especialmente minha esposa Soraia e filhas, Maria Regina e Lua que estiveram ao meu lado e me apoiaram nesse enorme desafio. Gostaria de agradecer, também, a meus pais Maria Aparecida e Jeová, minha irmã Hévila e cunhado Plinio que mesmo estando longe me apoiaram durante a realização dessa formação acadêmica.

Agradeço a minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dra. Djane, por todo o conhecimento transmitido sempre com muita paciência e competência.

Agradeço aos meus amigos e colegas que fiz durante o período em que estive no programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, em especial a Denyse e a Liliane que me ajudaram e orientaram durante a produção dessa dissertação.

Agradeço a banca avaliadora, por disponibilizar seus conhecimentos, contribuições.

Por fim, agradeço a todos os docentes do PPGMT e funcionários do núcleo de Medicina Tropical da UnB que estiveram presentes durante essa jornada.

## RESUMO

A pandemia de COVID-19 representou um dos maiores desafios sanitários globais das últimas décadas, com impactos expressivos sobre os sistemas de atenção à saúde. Profissionais da área da saúde ocuparam papel central nesse cenário, atuando na linha de frente do enfrentamento da doença, frequentemente em condições adversas e sob alto risco de exposição ao *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Muitos desses profissionais desenvolveram formas graves da doença e, após a introdução das vacinas, foram imunizados, configurando um cenário de imunização híbrida. Este estudo teve como objetivo avaliar características sociodemográficas e clínicas, bem como a imunogenicidade, em um subgrupo de trabalhadores da saúde acometidos por COVID-19 grave. A resposta imunológica foi avaliada por meio da quantificação de anticorpos IgG anti-S RBD, com análise estatística pelos testes de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e razão de chances (Odds Ratio). Foram incluídos 94 profissionais com idade superior a 18 anos, vinculados à coorte SEVACoV-PRO, atuantes em oito centros distribuídos por quatro regiões do Brasil. A mediana de idade foi 46 anos, predominando trabalhadoras do sexo feminino (68,1%), autodeclarados negros (61,7%) e integrantes da equipe de enfermagem (68%). As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (28,1%), diabetes (19,1%), doença cardíaca (8,5%) e obesidade (41,4%). Trabalhadores do sexo masculino apresentaram duas vezes mais chance de desenvolver COVID-19 grave; indivíduos negros, 1,7 vez; com doença renal, 18,5 vezes; diabéticos, 5,2 vezes; e com sobrepeso/obesidade, 3,2 vezes. Inicialmente, participantes com COVID-19 grave apresentaram títulos mais elevados de IgG anti-S RBD. Contudo, ao final de 36 meses, as diferenças em relação aos controles não foram significativas. Conclui-se que fatores individuais influenciaram o risco de gravidade da COVID-19, mas a imunogenicidade de longo prazo, mesmo entre os com imunização híbrida, mostrou-se semelhante à de indivíduos não acometidos por formas graves da doença.

**Palavras-chave:** COVID-19 grave; OR (odds ratio); imunogenicidade; profissionais de saúde brasileiros; SEVACoV-PRO

## ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has represented one of the greatest global public health challenges in recent decades, with significant impacts on public health infrastructure worldwide. Healthcare professionals played a central role in this context, working on the frontlines under adverse conditions and facing a high risk of exposure to SARS-CoV-2. Many of these professionals developed severe forms of the disease and, following the introduction of vaccines, were immunized, resulting in a scenario of hybrid immunity. This study aimed to evaluate sociodemographic and clinical characteristics, as well as the immunogenicity, of a subgroup of healthcare workers who experienced severe COVID-19. Immune response was assessed through the quantification of anti-S RBD IgG antibodies, using statistical analysis via Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U tests, and odds ratios. A total of 94 healthcare professionals aged over 18 years, enrolled in the SEVACoV-PRO cohort and working in eight health units across four regions of Brazil, were included. The median age was 46 years, with a predominance of female participants (68.1%), self-declared Black individuals (61.7%), and nursing staff (68%). The most frequent comorbidities were hypertension (28.1%), diabetes mellitus (19.1%), cardiovascular disease (8.5%) and obesity (41.4%). Male participants had twice the odds of developing severe COVID-19; self-declared Black individuals had 1.7 times the odds; those with chronic kidney disease, 18.5 times; individuals with diabetes, 5.2 times; and those with overweight/obesity, 3.2 times. Initially, individuals with severe COVID-19 exhibited higher anti-S RBD IgG titers compared to controls. However, after 36 months of follow-up, the differences were minimal. In conclusion, individual factors influenced the risk of severe COVID-19. Nonetheless, long-term immunogenicity, even in individuals with hybrid immunity, was comparable to that of participants who did not experience severe disease.

**Keywords:** COVID-19 severe; OR (odds ratio); immunogenicity; brazilian healthcare workers; SEVACoV-PRO

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

Ad.26.COVS.S: Vacina para COVID-19 da fabricante Janssen

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BNT162b2: Vacina para COVID-19 da fabricante Pfizer

ChAdOx1-S: Vacina para COVID-19 da fabricante AstraZeneca

CMIA: Imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência

CNES: Cadastro Nacional de Estabelecimentos da Saúde

COVID-19: Coronavirus disease 2019

E: Proteína Envelope

ESPII: Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

ENSP: Escola Nacional de Saúde Pública

ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

FDA: Food and Drugs Administration

IFN $\gamma$ : Interferon  $\gamma$

IgG: Imunoglobulina G

IMC: Índice de massa corporal

M: Proteína Membrana/Matriz

MERS-CoV: Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio

MHRA: Medicine and Healthcare products Regulatory Agency

N: Proteína Nucleocapsídeo

OMS: Organização Mundial da Saúde

PNI: Programa Nacional de Imunizações

RBD: Receptor binding domain

RLU: Unidades de luz relativas

RNA: Ácido ribonucleico

RT-PCR: Reverse Transcription with Polymerase Chain Reaction in Real Time

mRNA: Ácido ribonucleico mensageiro

mRNA-1273: Vacina para COVID-19 da fabricante Moderna

S: Proteína Spike

SARS-CoV: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave

SEVACoV-PRO: Efetividade e segurança das vacinas COVID-19 distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização: estudo de coorte multicêntrico em profissionais de saúde

SEVACoV-PRO DF: População do Distrito Federal participantes do estudo SEVACoV-PRO

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMPRSS2: Transmembrane Serine Protease 2

TNF: Fator de Necrose Tumoral

VOC: Variants of concern

V1: Visita 1

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Vacinas contra SARS-CoV-2 do Programa Nacional de Imunizações (PNI) que foram utilizadas até o presente momento.....	22
--	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Incidência e total acumulado de casos e óbitos por COVID-19 no período de 2020 a 2025 no mundo e no Brasil .....	18
Tabela 2: Características sociodemográficas e comorbidades da população de estudo.....	41
Tabela 3: Características sociodemográficas e comorbidades dos participantes com COVID-19 grave após regime vacinal primário completo.....	44
Tabela 4: Esquema vacinal feito pela população de estudo .....	46
Tabela 5: Sobrevida livre de caso grave após vacinação.....	47
Tabela 6: Frequência de infecções da população.....	49
Tabela 7: Odds Ratio para caso grave de COVID-19 da população de estudo.....	51
Tabela 8: Odds Ratio para caso grave de COVID-19 dos participantes previamente vacinados com regime primário de vacinação.....	52

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do SARS-CoV-2.....	16
Figura 2 - Mecanismo de interação SARS-CoV-2 vs. célula hospedeira.....	17
Figura 3 - Diagrama de distribuição da população.....	39
Figura 4 - Curva de sobrevida livre de caso grave de COVID-19 da população após regime primário de vacinação.....	48
Figura 5 - Perfil de dosagem de anticorpos dos participantes que apresentaram caso grave de COVID-19.....	54
Figura 6 - Perfil de dosagem de anticorpos do único participante não vacinado que apresentou caso grave de COVID-19.....	55
Figura 7 - Dosagem de anticorpos dos participantes após doses de reforço vacinal contra SARS-CoV-2 .....	57
Figura 8 - Perfil de dosagem de anticorpos dos participantes que apresentaram COVID-19 grave antes do regime primário de vacinação vs. Após regime primário de vacinação.....	59
Figura 9 - Dosagem de anticorpos de participantes sem COVID-19 referida vs. COVID-19 leve/moderada vs. COVID-19 grave.....	61
Figura 10 - Dosagem de anticorpos de participantes sem COVID-19 referida vs. COVID-19 leve/moderada vs. COVID-19 grave antes do esquema vacinal primário.....	63
Figura 11 - Dosagem de anticorpos de participantes sem COVID-19 referida vs. COVID-19 leve/moderada vs. COVID-19 grave após esquema vacinal primário.....	65

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
2 JUSTIFICATIVA .....	27
3 OBJETIVOS .....	30
4 METODOLOGIA .....	32
5 RESULTADOS .....	38
6 DISCUSSÃO .....	66
7 LIMITAÇÕES .....	76
8 CONCLUSÃO .....	78
9 REFERÊNCIAS .....	80
10 ANEXO I .....	85
11 ANEXO II .....	90
12 ANEXO III.....	95

# **INTRODUÇÃO**

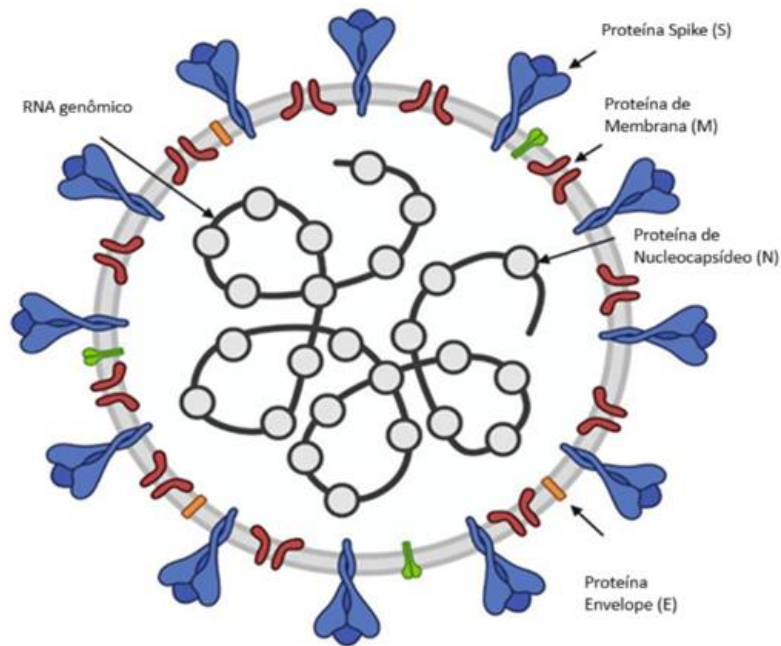
## 1. Introdução

### 1.1 - Histórico da pandemia, características biológicas do SARS-CoV-2 e mecanismo de infecção

Em dezembro de 2019, médicos da província de Wuhan, Hubei, República Popular da China, começaram a reportar à Organização Mundial de Saúde (OMS) casos de infecção aguda do trato respiratório causada por um microrganismo desconhecido. Em janeiro de 2020, autoridades chinesas conseguiram isolar o agente responsável pelos casos de pneumonia viral reportados. Tratava-se de um coronavírus até então desconhecido, posteriormente nomeado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Ainda no final daquele mês, a OMS declarou que o surto constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Em 11 de março de 2020, três meses após os primeiros relatos, a doença causada pelo novo coronavírus, denominada *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), foi caracterizada pela OMS como uma pandemia e o mundo se deparou com a maior crise sanitária do século (1–3).

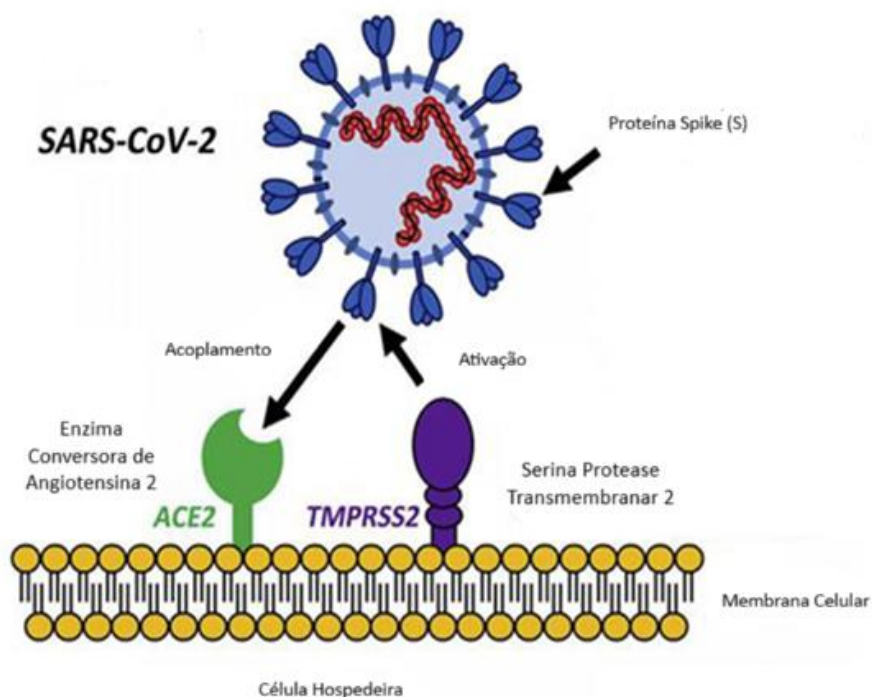
O SARS-CoV-2, agente etiológico responsável pela COVID-19, é um vírus RNA de fita simples no sentido positivo, pertencente à família Coronaviridae e ao gênero Betacoronavírus, cujos representantes infectam mamíferos e aves (4). Em humanos, podem causar desde resfriados leves até síndromes respiratórias agudas graves (SARS). O *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) e o *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), também do gênero Betacoronavírus, foram responsáveis por surtos anteriores. Em 2002-2003, o SARS-CoV foi responsável por uma epidemia de SARS com aproximadamente 8.000 casos reportados e 10% de letalidade na China. Desde então, os coronavírus passaram a ser mais estudados e monitorizados(4). Em 2012, o MERS-CoV foi o responsável por 2.591 casos de síndrome respiratória aguda grave na Arábia Saudita e apresentou uma letalidade de 35% (5).

O genoma do SARS-CoV-2 codifica proteínas não estruturais, proteínas acessórias e 4 glicoproteínas estruturais: Spike (S), Envelope (E), Matriz (M) e Nucleocapsídeo (N) conforme ilustrado na figura 1 (4). Essas glicoproteínas são as principais responsáveis pela forma, características do vírus e pela maneira como ele interage com a célula hospedeira.



**Figura 1:** Estrutura do SARS-CoV-2. No esquema ilustrativo, há destaque para o RNA viral e as proteínas estruturais S, M, N e E, que são responsáveis por características específicas do SARS-CoV-2. Adaptada de Mingaleeva et al. Universidade Federal de Kazan, Rússia, 2022.

A proteína S é essencial para a infecção, promovendo a fusão entre a membrana viral e a membrana da célula hospedeira. Esse processo ocorre por meio de interação com a protease serina transmembranar 2 (TMPRSS2) que ativa a proteína S. As subunidades S1/S2 da proteína Spike, através da porção RBD, interagem com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) conforme demonstrado na figura 2. A ECA2 é expressa de forma abundante em vários tecidos humanos, como por exemplo, nos pulmões, vasos sanguíneos e cérebro, o que favorece a disseminação do SARS-CoV-2 pelo organismo humano. Essa mesma estrutura viral está relacionada ao surgimento de variantes de preocupação (VOC) com características biológicas diferentes da cepa selvagem de Wuhan (5).



**Figura 2:** Mecanismo de interação entre o SARS-CoV-2 e célula hospedeira. Há uma interação inicial do vírus com a Serina protease transmembranar 2. Após essa interação inicial, há uma ativação da proteína Spike e posterior acoplamento do vírus na célula hospedeira. Adaptada de Leila Mousavizadeh e Sorayya Ghasemi. J Microbiol Immunol Infect. 2021.

## 1.2 - Epidemiologia da COVID-19 no mundo e no Brasil

A magnitude dos casos e óbitos pela COVID-19 mobilizou autoridades sanitárias globalmente. A OMS, em parceria com organizações de saúde nacionais, criou uma plataforma para divulgação relacionada à COVID-19 com o intuito de tornar mais transparente o acompanhamento de dados epidemiológicos a respeito da pandemia. Na plataforma, denominada Painel COVID-19, é possível acompanhar um painel com informações sobre a doença atualizadas semanalmente (6,7).

Desde o início da pandemia, os impactos globais da COVID-19 foram extremamente significativos (tabela 1). Em 2020, ano em que o vírus se espalhou rapidamente por todos os continentes, foram registrados aproximadamente 84 milhões de casos e aproximadamente 2 milhões de mortes em todo o mundo. O ano de 2021 foi o mais crítico em termos de disseminação, com um aumento expressivo para 206 milhões de novos casos e 3,5 milhões de óbitos, marcando o pico da pandemia antes da ampla cobertura vacinal. Em 2022, o número de casos globais se manteve elevado, atingindo 440 milhões, mas com uma redução no número de óbitos (1,2 milhão), o que pode ser atribuído ao avanço da vacinação e à melhoria dos protocolos de tratamento. Já em 2023, houve queda acentuada na incidência, com 39 milhões de casos e 230 mil mortes, cenário que se manteve em

declínio nos anos seguintes. Em 2024, foram registrados 3 milhões de casos e 66 mil óbitos, enquanto em 2025, a pandemia mostrou sinais de controle, com apenas 1 milhão de casos e cerca de 15 mil mortes no mundo inteiro (6,7).

**Tabela 1: Incidência e total acumulado de casos e óbitos por COVID-19 no período de 2020 a 2025 no mundo e no Brasil**

<b>COVID-19</b>			
<b>ANO</b>	<b>REGIÃO</b>	<b>CASOS</b>	<b>ÓBITOS</b>
2020	MUNDO	84 MILHÕES	2 MILHÕES
	BRASIL	7 MILHÕES	190 MIL
2021	MUNDO	206 MILHÕES	3,5 MILHÕES
	BRASIL	15 MILHÕES	430 MIL
2022	MUNDO	440 MILHÕES	1,2 MILHÃO
	BRASIL	14 MILHÕES	70 MIL
2023	MUNDO	39 MILHÕES	230 MIL
	BRASIL	2 MILHÕES	18 MIL
2024	MUNDO	3 MILHÕES	66 MIL
	BRASIL	1 MILHÃO	7 MIL
2025	MUNDO	1 MILHÃO	15 MIL
	BRASIL	220 MIL	1 MIL
<b>CUMULATIVO</b>	BRASIL	39 MILHÕES	716 MIL

No Brasil, o avanço da pandemia seguiu um padrão semelhante ao observado mundialmente, conforme descritos na tabela 1, com números elevados principalmente nos dois primeiros anos. Em 2020, o país registrou 7 milhões de casos e 190 mil mortes. O ano de 2021 apresentou os números mais altos da pandemia, com 15 milhões de novos casos e aproximadamente 430 mil óbitos, refletindo os desafios enfrentados na contenção do vírus e na vacinação inicial. Em 2022, houve uma redução, mas os valores ainda foram expressivos: 14 milhões de casos e 70 mil mortes. A partir de 2023, observou-se uma queda consistente, com 2 milhões de casos e 18 mil mortes, seguida por 1 milhão de casos e 7 mil mortes em 2024, e por fim 220 mil casos e 1 mil mortes em 2025, evidenciando a efetividade das campanhas de vacinação, da vigilância epidemiológica e do fortalecimento do sistema de saúde pública no controle da doença (8).

Diante da magnitude da pandemia de COVID-19, com números alarmantes de casos e óbitos registrados em escala global, a humanidade foi compelida a adotar respostas rápidas e coordenadas no enfrentamento da crise sanitária. Entre as estratégias

implementadas, a vacinação em massa se consolidou como a principal ferramenta de mitigação, contribuindo significativamente para a redução da morbimortalidade associada à infecção pelo SARS-CoV-2. A rápida produção e distribuição de imunizantes, aliada à implementação de campanhas de vacinação em larga escala, permitiu não apenas o controle da disseminação viral, mas também a diminuição da gravidade dos casos, especialmente em populações vulneráveis e expostas, como os profissionais de saúde.

### 1.3 - Apresentação clínica e COVID-19 grave

A COVID-19 apresenta ampla variabilidade clínica, podendo se manifestar de forma assintomática, leve, moderada, grave ou crítica. Essa heterogeneidade é influenciada por múltiplos fatores, incluindo idade, comorbidades e resposta imune individual (9). A maior parte dos indivíduos infectados desenvolve quadros leves a moderados, com sintomas como febre, tosse seca, cefaleia, fadiga, mialgia, dor de garganta, anosmia, ageusia, diarreia e sintomas respiratórios leves, sem evidências de hipóxia ou acometimento pulmonar significativo (9). Estima-se que cerca de 81% dos casos evoluam de forma leve ou moderada, enquanto aproximadamente 14% desenvolvem manifestações graves e cerca de 5% evoluem para quadros críticos, necessitando de suporte ventilatório e manejo intensivo (9–12).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a gravidade da COVID-19 em quatro categorias clínicas principais:

- (1) Doença leve:** presença de sintomas gerais inespecíficos (febre, tosse, mialgia, cefaleia, dor de garganta, coriza) sem sinais de pneumonia ou hipóxia;
- (2) Doença moderada:** sinais clínicos de pneumonia, como tosse e taquipneia, mas sem sinais de pneumonia grave e com saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ )  $\geq 90\%$  em ar ambiente;
- (3) Doença grave:** presença de pneumonia com sinais de gravidade, como frequência respiratória elevada ( $\geq 30$  incursões respiratórias por minuto em adultos), desconforto respiratório ou  $SpO_2 < 90\%$  em ar ambiente;
- (4) Doença crítica:** presença de complicações como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos (9,11).

Nos quadros graves, a fisiopatologia da COVID-19 é marcada por uma cascata complexa de eventos que inicia com a entrada viral mediada pelo receptor da ECA2,

amplamente expresso no epitélio pulmonar, endotelial e em outros tecidos como rins, intestino e coração (13,14). A replicação viral inicial desencadeia resposta imune inata, com ativação de macrófagos, células dendríticas e liberação de mediadores inflamatórios (13,14). Em alguns indivíduos, essa resposta torna-se desregulada, levando à chamada “tempestade de citocinas”, caracterizada pela produção exacerbada de interleucinas (IL-6, IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), entre outras moléculas pró-inflamatórias (13,15).

Essa inflamação sistêmica compromete a barreira endotelial alveolocapilar, induz edema pulmonar, altera a troca gasosa e promove disfunção respiratória. Paralelamente, há ativação da coagulação e formação de microtrombos, configurando uma coagulopatia imunotrombótica, que contribui para eventos isquêmicos e piora da oxigenação tecidual (13). Esse estado pró-trombótico, associado a hipóxia persistente e inflamação contínua, pode desencadear disfunção em múltiplos órgãos, como miocardite, lesão renal aguda, encefalopatia hipóxica e hepatotoxicidade (13–15).

Em suma, a COVID-19 grave representa uma síndrome multifatorial, resultante da interação entre a agressão viral direta e uma resposta inflamatória desregulada, com impactos sistêmicos significativos. O entendimento desses mecanismos tem sido essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, como o uso de corticosteroides, anticoagulantes e imunomoduladores em pacientes selecionados (13,15).

#### **1.4 - Vacinação contra SARS-CoV-2 e suas características**

A resposta à pandemia envolveu várias estratégias de contenção da disseminação viral, sendo a vacinação em massa a mais efetiva (16). Em dezembro de 2020, a Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA) e a Agência de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) aprovaram o uso emergencial da primeira vacina contra SARS-CoV-2, a Comirnaty (Pfizer/BioNTech), baseada em uma plataforma de RNA mensageiro. As campanhas de vacinação começaram priorizando grupos de risco para desenvolver forma grave em especial idosos e aqueles intensamente expostos ao vírus, os profissionais da área da saúde (17).

Além da plataforma de RNA mensageiro, outras diversas plataformas tecnológicas foram utilizadas no desenvolvimento das vacinas: vírus vivo atenuado e vetores adenovirais foram algumas delas. O conhecimento acumulado até então a respeito da estrutura viral e mecanismos de infecção do SARS-CoV-2 foram essenciais para o rápido progresso na

produção dos imunizantes, sendo a proteína Spike identificada como um alvo terapêutico. A produção, desenvolvimento e disponibilização das vacinas ocorreram em tempo recorde, impulsionadas por colaborações internacionais entre agências reguladoras, universidades e indústrias farmacêuticas (17,18).

Durante a pandemia de COVID-19, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil incorporou diversas vacinas com diferentes plataformas tecnológicas e regimes de aplicação, de acordo com as evidências científicas disponíveis e a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A campanha de vacinação majoritariamente contou com quatro imunizantes: CoronaVac, ChAdOx1-S, BNT162b2 e Ad.26.COV2.S (19). Um quinto imunizante foi adicionado posteriormente, BA.4/BA.5, este um produto bivalente contra SARS-CoV-2 conforme descrito no quadro 1.

A primeira vacina utilizada na população brasileira foi a CoronaVac, desenvolvida pela farmacêutica chinesa Sinovac e produzida nacionalmente pelo Instituto Butantan. Trata-se de uma formulação de vírus inativado, que induz resposta imune por meio da apresentação do vírus completo, incapaz de causar doença. A CoronaVac foi administrada por via intramuscular em duas doses de 0,5 mL, com intervalo de 14 a 28 dias, e teve uso emergencial aprovado em 17 de janeiro de 2021 (18–20).

Em seguida, a vacina ChAdOx1-S foi também introduzida à campanha, desenvolvida por Oxford/AstraZeneca, baseada em vetor viral não replicante (adenovírus de chimpanzé). No Brasil, foi produzida por Bio-Manguinhos/Fiocruz por meio de transferência de tecnologia. Esse imunizante contém o código genético da proteína Spike do SARS-CoV-2, o que estimula a produção de anticorpos neutralizantes e resposta celular. O esquema padrão prevê duas doses com intervalo de 12 semanas, por via intramuscular (18–20).

Outra vacina amplamente utilizada no Brasil foi a vacina BNT162b2, desenvolvida pela Pfizer/BioNTech. Ela utiliza a tecnologia de RNA mensageiro (RNAm) modificado, encapsulado em nanopartículas lipídicas. Ao ser administrada, o RNAm direciona a maquinaria celular de síntese proteica do hospedeiro a produzirem a proteína Spike do vírus, desencadeando uma resposta imune robusta. Foi inicialmente importada e posteriormente envasada no Brasil pela farmacêutica Eurofarma. O esquema vacinal primário (ou regime primário de vacinação) consiste em duas doses intramusculares, com intervalo de três a quatro semanas (18–20).

Também foi incorporada a vacina Ad26.COV2.S da Janssen (Johnson & Johnson), baseada em vetor adenoviral humano não replicante, que carrega, inserido em seu genoma, o seguimento do RNA do SARS-CoV-2 responsável por codificar a proteína Spike. Um dos diferenciais dessa vacina é o regime de dose única, também por via intramuscular. Em situações específicas e com base em estudos subsequentes, foi recomendada uma dose adicional de reforço (18–20).

Incluído tardiamente na campanha de vacinação brasileira, o imunizante Spikevax, da Moderna, foi aprovado como uma das vacinas de reforço. Assim como a BNT162b2, trata-se de uma vacina de RNAm que codifica a proteína Spike. Este imunizante utiliza em sua composição o código genético da sublinhagem XBB.1.5 da variante Ômicron (B.1.1.529) do SARS-CoV-2. Tal fato garante maior proteção contra as variantes de maior circulação do ano de 2024. O esquema atual prevê duas doses para crianças de 6 meses a 4 anos, e uma dose anual para grupos prioritários, como idosos, gestantes e imunocomprometidos (18–20).

As vacinas utilizadas no Brasil foram adaptadas ao longo do tempo conforme o cenário epidemiológico, a disponibilidade de novas tecnologias e as orientações das autoridades sanitárias. Atualmente, a estratégia nacional prioriza a vacinação anual com vacinas bivalentes adaptadas às variantes virais, principalmente em grupos vulneráveis, como crianças pequenas, idosos, gestantes e imunocomprometidos (19).

**Quadro 1: Vacinas contra SARS-CoV-2 do Programa Nacional de Imunização (PNI) que foram utilizadas até o presente momento.**

Vacina	Plataforma / Mecanismo de Ação	Fabricante	Nome Comercial	Regime de Administração
CoronaVac	Vírus inativado – resposta imune ao vírus completo	Sinovac / Instituto Butantan	CoronaVac	2 doses IM* com intervalo de 14 a 28 dias
ChAdOx1-S	Vetor viral (adenovírus de chimpanzé) codificando proteína Spike	AstraZeneca / Fiocruz (Bio-Manguinhos)	Covishield / Vaxzevria	2 doses IM* com intervalo de 12 semanas
BNT162b2	RNA mensageiro (mRNA) encapsulado em nanopartículas – codifica Spike	Pfizer / BioNTech / Eurofarma	Comirnaty	2 doses IM* com intervalo de 3 a 4 semanas
Ad26.COV2.S	Vetor adenoviral humano (Ad26) não replicante – codifica proteína Spike	Johnson & Johnson	Janssen	Dose única IM* (reforço posterior recomendado em algumas situações)
Spikevax	RNA mensageiro adaptado à variante XBB.1.5 (mRNA modificado)	Moderna	Spikevax	2 doses (crianças 6 meses a 4 anos); 1 dose anual (grupos prioritários)

BA. 4/BA. 5	RNA mensageiro (mRNA) encapsulado em nanopartículas – codifica Spike	Pfizer / BioNTech / Eurofarma	Comirnaty Bivalente	2 doses IM* com intervalo de 3 a 4 semanas
-------------	--	-------------------------------	---------------------	--

\*IM: intramuscular; Website ANVISA (modificado e adaptado).

## 1.5 - Imunogenicidade

A infecção pelo SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta imunológica complexa, envolvendo componentes das imunidades inata e adaptativa. A eficácia da resposta adaptativa é crucial não apenas para o controle da replicação viral, mas também para a prevenção da progressão para formas graves da COVID-19 e o estabelecimento de memória imunológica durável (15).

No braço celular da imunidade, os linfócitos T desempenham papel central. Os linfócitos CD8<sup>+</sup> (citotóxicos) reconhecem peptídeos virais apresentados por moléculas do MHC classe I em células infectadas, levando à sua destruição e ao controle da replicação viral. Respostas robustas de CD8<sup>+</sup> estão associadas a melhor evolução clínica dos pacientes com COVID-19, mesmo em populações de maior risco (15). Os linfócitos CD4<sup>+</sup>, por sua vez, são essenciais para a ativação de células B e para a orquestração da resposta imune, auxiliando na produção de anticorpos de alta afinidade e na formação de células de memória. Após a infecção natural ou vacinação, há a formação de subpopulações de memória de células T (centrais e efetoras), capazes de reativação rápida em exposições subsequentes. Estudos demonstram que essas células T mantêm sua capacidade funcional por ao menos seis meses e são capazes de reconhecer epítomos conservados em diferentes variantes do SARS-CoV-2 (15,21).

A resposta humoral é caracterizada pela produção de anticorpos neutralizantes específicos contra a proteína Spike do vírus, secretados por plasmócitos ativados. Esses anticorpos surgem entre a segunda e a quarta semana após infecção ou vacinação e são responsáveis por bloquear a entrada viral nas células hospedeiras. Embora os títulos de anticorpos diminuam com o tempo (geralmente entre seis e oito meses), a presença de células B de memória garante resposta rápida e eficiente frente a futuras exposições. Essas células de memória continuam a sofrer maturação de afinidade nos centros germinativos, produzindo anticorpos com maior capacidade neutralizante e, frequentemente, com reatividade cruzada a variantes virais emergentes (15,21–24).

A vacinação contra a COVID-19, especialmente com vacinas baseadas em RNAm (como Pfizer/BioNTech e Moderna), induz uma resposta adaptativa robusta, promovendo tanto imunidade humoral quanto celular (23). Dados mostram que, após o esquema primário, há altos títulos de IgG anti-Spike e anticorpos neutralizantes, bem como expansão de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> específicas (23,25,26). Essas respostas permanecem detectáveis, principalmente no braço celular, por ao menos seis meses. A aplicação de doses de reforço, especialmente com formulações bivalentes adaptadas a variantes, tem se mostrado eficaz em restaurar e ampliar as respostas imunes, elevando significativamente os títulos de anticorpos neutralizantes, ativando células B de memória e intensificando a produção de citocinas como IFN- $\gamma$  por linfócitos T (21,23).

Com a evolução do contexto pandêmico e a ampla disponibilização de vacinas contra o SARS-CoV-2, emergiu um fenômeno imunológico de relevância crescente: a imunidade híbrida. Este termo descreve indivíduos que, após infecção natural pelo SARS-CoV-2, foram posteriormente imunizados com vacinas específicas contra o vírus. Diversos estudos demonstram que essa combinação resulta em respostas imunes mais robustas, duradouras e amplamente protetoras quando comparadas às respostas oriundas unicamente da infecção ou da vacinação.

A imunidade híbrida promove uma sinergia entre os dois ramos da resposta imune adaptativa: o componente humoral, mediado por anticorpos de alta afinidade produzidos por plasmócitos de longa duração e linfócitos B de memória; e o componente celular, caracterizado pela ativação de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> com capacidade de reconhecer epítomos conservados entre diferentes variantes virais. Indivíduos convalescentes que recebem vacinação subsequente podem apresentar títulos de anticorpos neutralizantes até 50 vezes superiores aos observados em convalescentes não vacinados, além de uma resposta celular mais ampla e durável (27,28).

Essa forma de imunidade tem se mostrado particularmente eficaz frente a variantes de preocupação (VOCs), como a Ômicron, mesmo diante de seu potencial de escape imunológico (29). Evidências indicam que indivíduos com imunidade híbrida mantêm níveis elevados de IgG sistêmica e IgA de mucosa por até 10 meses após o último evento imunológico, além de exibirem maior amplitude na neutralização de cepas heterólogas. A qualidade da resposta imune também é modulada pelo intervalo entre infecção e vacinação, sendo que períodos mais longos favorecem a maturação de afinidade e a diversificação clonal das células B de memória (28).

Adicionalmente, perfis funcionais distintos de linfócitos T CD4<sup>+</sup> têm sido descritos em indivíduos com imunidade híbrida, incluindo a presença de subpopulações produtoras de IFN- $\gamma$  e IL-10 — características não observadas em indivíduos vacinados sem infecção prévia (27,28). No entanto, um estudo longitudinal indicou que a vantagem imunológica conferida pela exposição híbrida tende a se atenuar, tornando-se semelhante à resposta observada em indivíduos com esquema vacinal completo, especialmente em termos de declínio da quantidade de anticorpos e necessidade de reforços vacinais (28).

Em síntese, a proteção imunológica contra a COVID-19 resulta da interação sinérgica entre anticorpos neutralizantes e células T. Enquanto os anticorpos desempenham tanto papel de identificação quanto preventivo ao impedir a infecção, as células T são fundamentais para o controle da replicação viral e a mitigação da gravidade clínica. A vacinação, ao induzir e reforçar ambos os componentes, constitui a principal estratégia de proteção populacional, com evidências claras de eficácia imunológica duradoura e adaptabilidade frente à evolução viral.

Diante da magnitude da pandemia de COVID-19, com números alarmantes de casos e óbitos registrados em escala global, a humanidade foi compelida a adotar respostas rápidas e coordenadas no enfrentamento da crise sanitária. Entre as estratégias implementadas, a vacinação em massa se consolidou como a principal ferramenta de mitigação, contribuindo significativamente para a redução da morbimortalidade associada à infecção pelo SARS-CoV-2. A rápida produção e distribuição de imunizantes, aliada à implementação de campanhas de vacinação em larga escala, permitiu não apenas o controle da disseminação viral, mas também a diminuição da gravidade dos casos, especialmente em populações vulneráveis e expostas, como os profissionais de saúde.

Um requisito essencial para o êxito da implementação de qualquer estratégia de imunização em larga escala, como a vacinação contra a COVID-19 no âmbito do Programa Nacional de Imunizações (PNI), reside na contínua geração e comunicação de evidências científicas robustas que atestem a eficácia e a segurança dos imunizantes. A produção de dados fidedignos, oriundos de estudos de efetividade em larga escala (fase IV), é imperativa para a avaliação do real impacto da vacinação na redução da morbimortalidade pela doença, bem como para a caracterização do perfil de segurança das vacinas na população heterogênea. Diante do exposto, o Ministério da Saúde um estudo nacional para gerar evidências científicas necessárias no momento de expansão da campanha nacional de vacinação contra a COVID-19.

## **1.7 - Contexto do SEVACoV-PRO**

O SEVACoV-PRO é um estudo observacional, multicêntrico, do tipo coorte prospectivo e retrospectivo desenvolvido por pesquisadores do Hospital Universitário de Brasília (HUB/UnB) com a finalidade de descrever a efetividade e segurança das vacinas COVID-19 distribuídas pelo PNI.

Trata-se de um estudo clínico fase IV aprovado pelo Ministério da Saúde em março de 2021 que contou com a participação de oito centros de pesquisas espalhados em quatro regiões do Brasil. O projeto surgiu diante de um cenário de vacinação em massa, onde lacunas no conhecimento precisavam ser preenchidas para melhor ancorar decisões técnicas. A pesquisa foi desenvolvida com profissionais da saúde recrutados nas instituições de saúde que participaram da pesquisa em parceria com o HUB.

O recrutamento de participantes teve seu início em 27 de setembro de 2021 e foi finalizado em 31 de dezembro de 2022, momento em que o estudo atingiu 5060 profissionais de saúde.

Os participantes seguiram sendo acompanhados periodicamente com entrevistas e coletas de amostras de sangue para quantificação de anticorpos até completarem 36 meses após a data da primeira dose de vacina recebida contra COVID-19.

Este projeto foi desenvolvido com dados coletados do banco de dados produzido no SEVACoV-PRO com o objetivo de ampliar o conhecimento a respeito de características sociodemográficas e clínicas dos profissionais de saúde que estiveram gravemente doentes por COVID-19, assim como entender o comportamento da resposta humoral dessa população frente ao contexto de acometimento grave e imunização híbrida.

# **JUSTIFICATIVA**

## 2. Justificativa

A pandemia da COVID-19 representou um dos maiores desafios sanitários da história. Desde o início, a heterogeneidade clínica da doença foi uma das características mais marcantes, indo de casos com sintomas gripais leves até o óbito.

Nesse contexto, os profissionais de saúde emergiram como uma população de particular interesse e vulnerabilidade. Estando na linha de frente do combate à pandemia, estes indivíduos foram submetidos a uma exposição viral intensa e prolongada, mesmo em uso dos equipamentos de proteção individual. Apesar de representarem uma população em geral mais jovem e saudável, os profissionais da saúde também desenvolveram formas graves da COVID-19.

Esse projeto foi desenvolvido com o propósito de ser uma investigação abrangente em que características clínicas, sociodemográficas e de resposta humoral foram analisadas em conjunto para uma detalhada compreensão a respeito dos profissionais de saúde que estiveram gravemente acometidos pela COVID-19 durante a pandemia.

A linha de frente do combate à pandemia expôs os profissionais de saúde a um risco aumentado de infecção e adoecimento por COVID-19, tornando imperativa a identificação dos fatores que os tornassem mais vulneráveis a formas graves da doença. Neste cenário, a pesquisa clínica assume um papel central e insubstituível. É somente através de estudos clínicos bem delineados que se torna possível ir além da percepção geral de risco e mapear com precisão quais variáveis sociodemográficas (como idade, sexo ou raça/cor) e clínicas (como comorbidades preexistentes ou status vacinal) atuam como preditores de um prognóstico desfavorável nesta população específica.

O conhecimento gerado por essa investigação é fundamental não apenas para o entendimento da doença, mas, sobretudo, para a implementação de estratégias de proteção direcionadas, a otimização de protocolos de segurança no ambiente de trabalho e a formulação de políticas públicas que visem salvaguardar a saúde e a integridade daqueles que são essenciais para a manutenção do sistema de saúde.

O avanço no conhecimento sobre a resposta imunogênica individual é uma necessidade premente para a saúde pública. A análise aprofundada deste tema não visa apenas descrever o processo, mas sim obter dados essenciais, como o tempo para o declínio de imunoglobulinas de memória imunológica. É a posse deste conhecimento que permitirá, de forma segura e eficaz, estabelecer os cronogramas de reforço vacinal,

fornecendo a base científica necessária para guiar políticas governamentais e ações sociais e individuais.

Esse estudo se justifica no fato de que existem lacunas no conhecimento que devem ser preenchidas. Novas pandemias exigirão respostas rápidas e robustas das autoridades competentes, dessa forma, a compreensão das características clínicas e da resposta humoral de profissionais de saúde pode auxiliar a tomada de decisão nas estratégias para prevenção e promoção da saúde do trabalhador.

# **OBJETIVOS**

### **3. Objetivos**

#### **3.1 - Geral:**

Descrever o perfil dos participantes do SEVACoV-PRO que desenvolveram COVID-19 grave e investigar os padrões de resposta humoral desses participantes durante o estudo.

#### **3.2 - Objetivos secundários:**

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas da população estudada;
- Investigar associação entre caso grave de COVID-19 e características sociodemográficas e clínicas da população de estudo;
- Descrever relação entre infecção por COVID-19, vacinação e níveis de anticorpos IgG anti-S RBD na população de estudo;
- Investigar relação entre comorbidades, níveis de anticorpos IgG anti-S RBD e infecção por COVID-19.

# **METODOLOGIA**

## **4. Metodologia**

### **4.1 - Tipo de estudo e acompanhamento dos participantes**

Esse é um estudo do tipo observacional descritivo e analítico feito com uma coorte retrospectiva e prospectiva dinâmica. Foi desenvolvido a partir de dados coletados no estudo denominado SEVACoV-PRO.

Os participantes foram acompanhados por 36 meses em visitas periódicas para monitoramento das condições de saúde e resposta humoral contra COVID-19 (anticorpos IgG anti-S RBD). A periodicidade das visitas foi previamente definida e a data da primeira dose de vacina foi usada para definir momento de cada visita no estudo. O período de recrutamento dos participantes foi entre 27/09/2021 e 31/12/2022.

Durante o estudo, cada participante foi convidado a comparecer ao centro de pesquisa 9, 12, 18, 24, 30 e 36 meses após a data da primeira dose de vacina recebida contra COVID-19. Além das visitas supracitadas, cada participante foi convidado a retornar entre 15-45 dias após receber dose de vacina de reforço para uma nova entrevista e coleta de sangue. Em cada visita, o entrevistador realizou uma entrevista com os participantes e preencheu o questionário predeterminado que continha informações de interesse para a pesquisa e amostras de sangue foram coletadas.

Os participantes que não receberam vacina contra COVID-19 também foram recrutados. Estes foram considerados a população controle, foram entrevistados e tiveram suas amostras de sangue coletadas com a mesma periodicidade dos participantes vacinados, com exceção das visitas extras após as doses de reforço. A data de partida para marcação de cada visita foi 17/01/21, data do início da vacinação contra COVID-19 no Brasil.

Na primeira visita, o voluntário foi apresentado ao estudo e convidado a participar. Para efetivamente ingressar no estudo todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para assegurar maior conformidade ética e legal na utilização das amostras de sangue coletadas, os participantes assinaram um Termo de Guarda de Amostra Biológica.

## **4.2 - Definição de caso grave de COVID-19**

Neste estudo, adotou-se como critério para definição de caso grave de COVID-19 a necessidade de internação hospitalar decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2. Esta classificação está fundamentada na *WHO Clinical Progression Scale*, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a qual organiza a evolução clínica da COVID-19 em uma escala ordinal de 0 a 10 pontos, considerando a gravidade do quadro e os níveis de suporte terapêutico requeridos (11).

De acordo com essa escala, pacientes hospitalizados encontram-se entre os níveis 4 e 9, o que inclui desde aqueles internados sem necessidade de oxigenoterapia (nível 4), até indivíduos em ventilação mecânica invasiva ou em uso de suporte circulatório e renal (níveis 7 a 9). Dessa forma, a hospitalização foi utilizada neste trabalho como um marcador objetivo da gravidade clínica da COVID-19, independentemente do tipo específico de suporte clínico empregado.

A adoção deste critério visa assegurar a padronização da categorização da gravidade dos casos, conforme diretrizes internacionais, permitindo maior comparabilidade dos resultados com a literatura científica vigente e fortalecendo a consistência metodológica das análises.

## **4.3 - População de estudo, local de realização**

A população de estudo foi composta por 94 profissionais da saúde que tinham vínculo de trabalho ativo em unidades de saúde públicas ou privadas nos municípios onde estavam localizados os centros de pesquisa participantes e apresentaram quadro de COVID-19 grave. A comprovação dos casos graves foi feita através de apresentação de exames laboratoriais confirmatórios de COVID-19 associados a relatórios médicos que demonstravam o período de internação e a evolução clínica do participante durante a internação. Para fins de comparação de imunogenicidade, foram incluídos 188 participantes controles que tiveram COVID-19 leve ou moderada e outros 188 controles que não relataram terem estado doentes por COVID-19. Os grupos controles foram pareados com a população de estudo de acordo com sexo, faixa etária e centro de pesquisa numa proporção 1:2.

Esse foi um estudo multicêntrico que envolveu 8 centros de pesquisa: Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB), Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFG), Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel), Hospital

Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HU-UFMS), Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo (HU-UFES), Hospital Universitário Pedro Ernesto e Policlínica Piquet Carneiro da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e, por fim, Instituto Nacional de Cardiologia (INC).

#### **4.4 - Critérios de inclusão e exclusão:**

Foram incluídos profissionais de saúde, de nível técnico ou superior, com vínculo formal com as instituições hospitalares participantes de qualquer idade que tiveram disponibilidade de serem acompanhados durante o tempo de seguimento definido no estudo, por meio de visitas, contatos telefônicos ou outros meios de comunicação digital, que apresentaram a forma grave da COVID-19.

Foram excluídos os indivíduos vacinados nos ensaios clínicos de eficácia (estudos de fase III) pois embora cruciais para a aprovação inicial das vacinas, estes constituem um grupo com características fundamentalmente distintas da população geral o que poderia comprometer a validade dos dados obtidos no nosso estudo de fase IV.

#### **4.5 - Armazenamento e gerenciamento dos dados**

Os dados utilizados para desenvolver esse estudo foram extraídos do banco de dados do SEVACoV-PRO disponibilizado aos pesquisadores através plataforma Research Electronic Data Capture (REDCap).

#### **4.6 - Procedimento para dosagem de anticorpos IgG anti-S RBD**

A imunogenicidade dos participantes foi avaliada por meio da quantificação dos níveis de anticorpos IgG específicos contra o receptor binding doming (RBD) da proteína Spike (S) do SARS-CoV-2 em amostras de sangue. Em cada visita, foram coletados 8 mL de sangue por punção venosa, utilizando-se tubos contendo ativador de coágulo e gel separador.

O Hospital Universitário de Brasília foi responsável por realizar todas as análises em seu Laboratório de Diagnóstico Molecular. As amostras, ao chegarem ao referido laboratório, foram centrifugadas a 3.000 rotações por minuto (rpm) durante 10 minutos, visando a separação do soro, o qual foi imediatamente armazenado em freezer a -80°C até o momento da análise.

Para a quantificação dos anticorpos neutralizantes foi utilizado o kit SARS-CoV-2 IgG II Quant B6S60B (6S60-22), em que essa quantificação é realizada através da técnica

de imunoensaio por quimioluminescência com micropartículas (CMIA) por intermédio do equipamento ARCHITECT i100sr (Abbott, EUA). Trata-se de um ensaio que permite a detecção qualiquantitativa de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 em amostras de espécimes humanas (soro ou plasma).

O ensaio foi conduzido seguindo recomendações do fabricante, para tanto, foi utilizado de 1 mL de soro previamente armazenado. Este foi homogeneizado em agitador tipo vórtex em baixa velocidade e, posteriormente, submetido ao processamento automatizado no equipamento ARCHITECT i1000sr. O procedimento compreende a incubação da amostra com micropartículas paramagnéticas revestidas com antígeno viral específico e com o diluente fornecido pelo kit, permitindo a ligação dos anticorpos IgG presentes na amostra. A etapa seguinte foi feita com a lavagem dessa mistura e posterior incubação da mesma com um conjugado de anticorpos anti-IgG humano marcados com acridínio. Em seguida, uma nova lavagem foi feita e adicionadas as soluções Pré-Trigger e Trigger, também incluídas no kit, promovendo a reação de quimioluminescência, cuja emissão luminosa é mensurada em unidades relativas de luz (RLU). A intensidade do sinal é proporcional à concentração de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 presentes na amostra.

Os resultados obtidos através das reações físico-químicas descritas foram lidos, interpretados e então, expressos em unidades arbitrárias por mililitro (UA/mL). O ponto de corte do ensaio foi estabelecido em 50,0 UA/mL, sendo considerados positivos os resultados iguais ou superiores a esse valor predeterminado, conforme estabelecido pelo fabricante. Não foi definido um valor máximo para a detecção da quantidade de anticorpos.

#### **4.7 - Análise dos dados**

Para a análise, os dados foram transferidos dos bancos de dados da plataforma REDCap para planilhas e em seguida inseridos no software GraphPad Prism (v. 9.1.2) para Windows, onde foram processados.

Na parte descritiva do estudo, as variáveis foram apresentadas com medianas e intervalos interquartis, ou ainda, como frequências absolutas e relativas.

Para a etapa analítica do estudo, inicialmente, foi feito o teste de normalidade de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov para avaliar a distribuição dos dados quantitativos. Após o cálculo da normalidade, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney e o teste Kruskal-Wallis com correção de Dunn nas comparações entre os grupos de interesse.

A medida de associação Odds Ratio (OR), com intervalo de confiança de 95%, foi utilizada para demonstrar associação entre o desfecho caso grave de COVID-19 com variáveis sociodemográficas e clínicas da população.

Foram consideradas estatisticamente significativas as associações em que o valor de p for  $<0,05$ .

Foi utilizada a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para demonstrar o tempo entre a data da vacinação e o desenvolvimento de casos graves de COVID-19 pós vacina. Participantes que não desenvolveram a forma grave da doença até o final do período de acompanhamento foram considerados censurados.

#### **4.8 - Aspectos éticos**

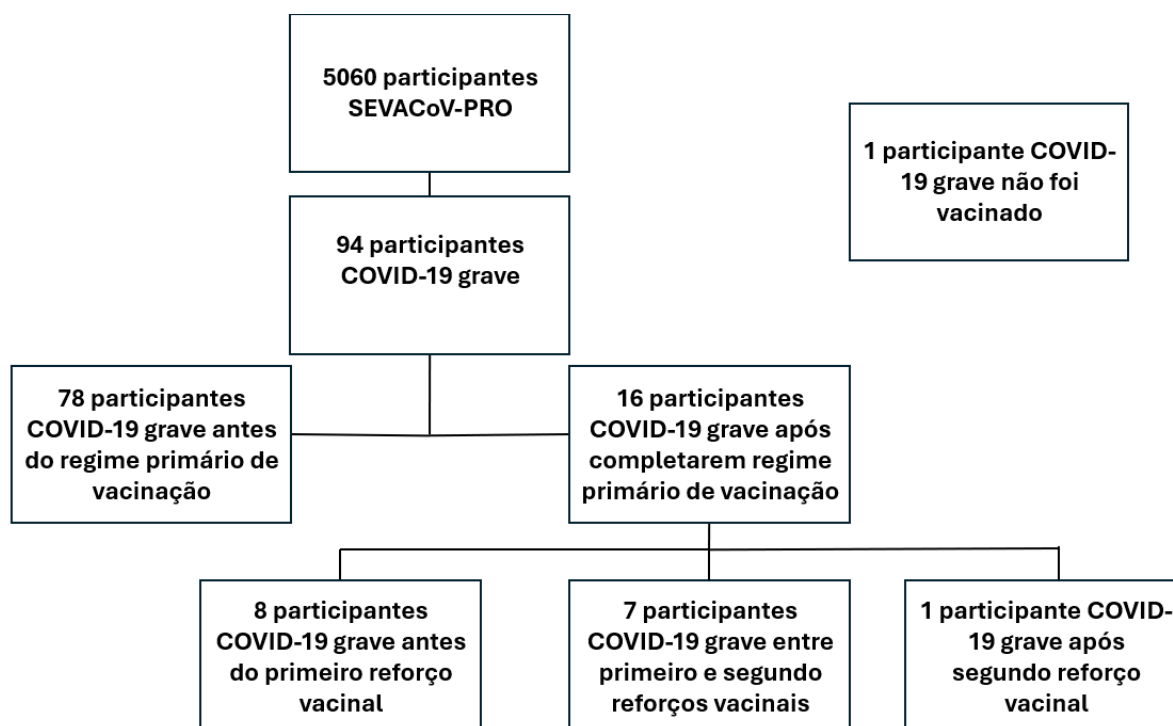
O SEVACoV-PRO foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e aprovado sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de número 49561321.0.1001.5558 e parecer de número 4.850.001. Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As informações foram tratadas seguindo rigorosamente a Lei de Proteção de Dados (LPD) vigente e os participantes tiveram assegurados sua privacidade.

# **RESULTADOS**

## 5. Resultados

### 5.1 - População

A população total do estudo SEVACoV-PRO foi de 5060 participantes dos quais extraiu-se a população de interesse. A amostra analisada desse estudo contou com 94 profissionais da área da saúde de ambos os sexos que apresentaram quadro clínico grave de COVID-19 segundo critério de gravidade definido pela OMS, conforme pode ser observado na figura 3. Definiu-se um grupo controle pareado por sexo, idade e centro de pesquisa com 188 participantes que tiveram COVID-19 leve/moderada e um outro grupo controle também com 188 indivíduos que não tiveram COVID-19 relatada. Todos os participantes preencheram critérios de inclusão para o estudo SEVACoV-PRO.



**Figura 3:** Apresentação da população de estudo.

Observou-se que a maioria dos participantes do estudo apresentou caso grave de COVID-19 no período em que as vacinas não estavam disponíveis: 78 participantes (83,0%). Somente 16 participantes (17,0%) apresentaram caso grave de COVID-19 após receberem o regime primário de vacinação disponibilizado no PNI.

Para um entendimento mais específico desses seguimentos, os participantes com COVID-19 grave, após terem sido vacinados, foram estratificados em três segmentos. O

primeiro segmento foi composto por oito participantes que desenvolveram caso grave antes de receberem qualquer dose de reforço de vacina para COVID-19. A segunda parte com outros sete participantes apresentou a forma grave de COVID-19 entre o primeiro reforço e segundo reforço vacinal. E por último, um participante que teve caso grave de COVID-19 após duas doses de reforço da vacina contra o SARS-CoV-2.

## **5.2- Características sociodemográficas e clínicas da população estudada**

A população estudada foi de 94 profissionais da saúde de oito centros de pesquisas de quatro regiões brasileiras. Ela foi composta por 64 (68,1%) participantes do sexo feminino e 30 (31,9%) do sexo masculino (Tabela 2). A população total do SEVACoV-PRO apresentou uma proporção diferente em relação ao sexo. A coorte geral contou com 80,8% de participantes do sexo feminino e 18,9% do sexo masculino.

Os participantes apresentaram uma idade média de 46,3 e mediana de 46 anos. A idade mínima foi 22 anos e a máxima 72 anos. Ao estratificar a idade em faixas etárias observou-se que a população foi composta majoritariamente por indivíduos de 40-49 anos (41,5%) seguido de adultos entre 30-39 anos (19,1%) e 50-59 anos (18,1%). Idosos (>60 anos) representaram apenas 14,9% e adultos jovens (18-29 anos) somente 6,9% (Tabela 2). A população geral da pesquisa SEVACoV-PRO apresentou proporções de distribuição por faixa etária muito semelhantes à população de estudo. Na coorte SEVACoV-PRO a faixa etária mais prevalente de adultos entre 40-49 anos que representou 36,5%, seguida pela faixa de 30-39 anos (25,3%) e 50-59 anos que compreendeu 20,7% da população.

Quanto à raça ou cor, 58 (61,7%) participantes autodeclararam-se negros (pretos e pardos) e 33 (35,1%) brancos. Outros dois (2,1%) participantes se autodeclararam de cor amarela e para um deles (1,1%) a cor ou raça não foi definida (Tabela 2). Diferentemente da população de interesse da pesquisa, observou-se na coorte SEVACoV-PRO, 48,9% de negros e 47,4% de brancos, demonstrando que a população de grave contou com uma prevalência muito superior de participantes negros.

Quanto à profissão dos participantes, a população foi composta por 36 participantes técnicos ou auxiliares de enfermagem (38,2%), 28 enfermeiros (29,8%) e 10 médicos (10,6%). As outras categorias profissionais representadas foram, cinco farmacêuticos (5,3%), quatro técnicos de radiologia (4,3%), quatro técnicos de laboratório (4,3%), dois psicólogos (2,1%), dois assistentes sociais (2,1%), dois fisioterapeutas (2,1%) e um (1,1%)

físico médico (Tabela 2). De forma semelhante, a população geral do SEVACoV-PRO apresentou uma alta prevalência de profissionais da equipe de enfermagem, 29,7% eram técnicos de enfermagem e 25,3% eram enfermeiros. A equipe médica correspondeu a 13,8% da coorte SEVACoV-PRO, farmacêuticos representaram 5,3% e fisioterapeutas 3,8%. As outras profissões representaram 21,6% dos participantes da coorte da pesquisa.

A maior parte dos indivíduos que compôs a população de estudo foi oriunda do centro de pesquisa localizado em Brasília (HUB-UnB) com 22 participantes, correspondendo a 23,4% do total, fato justificado por este ser o centro de pesquisa que mais teve participantes no SEVACoV-PRO. O segundo centro com maior representatividade foi a HU-UFES com 16 integrantes (17,0%) e em terceiro foi o INC com 14 participantes, compreendendo 14,9% da população. Em sequência, HUMAP-UFMS com 12 (12,8%), HU-UFS com 10 (10,6%), UERJ 9 (9,6%), HC-UFMG 6 (6,4%) e por último HE-UFPEL com 5 (5,3%) participantes (Tabela 2). O centro de pesquisa que representou a maior prevalência da coorte geral SEVACoV-PRO foi o HUB-UnB (16,5%), em segundo lugar o UFS (14,6%) e em terceiro lugar UFMS (14,3%). Em sequência, UFES (13,1%), UERJ (12,9%), UFMG (9,9%), INC (9,9%) e UFPEL (8,9%).

**Tabela 2: Características sociodemográficas e clínicas da população de estudo**

<b>Variáveis</b>	<b>N (100%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	64 (68,1%)
Masculino	30 (31,9%)
Total	94 (100%)
<b>Idade</b>	
Mediana	46 anos
Máxima	72 anos
Mínima	22 anos
<b>Faixa Etária</b>	
18-29 anos	6 (6,4%)
30-39 anos	18 (19,1%)
40-49 anos	39 (41,5%)
50-59 anos	17 (18,1%)
> 60 anos	14 (14,9%)
<b>Raça/Cor</b>	
Negros*	58 (61,7%)
Branca	33 (35,1%)
Amarela	2 (2,1%)
Não informada	1 (1,1%)
<b>Continua</b>	

<b>Profissão</b>	
Técnico de enfermagem	36 (38,2%)
Enfermeiro (a)	28 (29,8%)
Médico (a)	10 (10,6%)
Farmacêutico (a)	5 (5,3%)
Técnico de radiologia	4 (4,3%)
Técnico de laboratório	4 (4,3%)
Psicólogo (a)	2 (2,1%)
Fisioterapeuta	2 (2,1%)
Assistente social	2 (2,1%)
Físico médico	1 (1,1%)
<b>Centro de Pesquisa</b>	
HUB-UnB	22 (23,4%)
HU-UFES	16 (17,0%)
INC	14 (14,9%)
HUMAP-UFMS	12 (12,8%)
HU-UFS	10 (10,6%)
UERJ	9 (9,6%)
HC-UFMG	6 (6,4%)
HE-UFPel	5 (5,3%)
<b>Comorbidades</b>	
Hipertensão arterial sistêmica	27 (28,7%)
Diabetes mellitus	18 (19,1%)
Doença cardíaca	8 (8,5%)
Doença reumatológica	7 (7,4%)
Doença pulmonar	6 (6,3%)
Doença renal	5 (5,3%)
Neoplasia (nos últimos 5 anos)	4 (4,2%)
Imunodeficiência	2 (2,1%)
<b>Tabagismo</b>	
Não	82 (87,2%)
Sim	2 (2,1%)
Ex-tabagista	10 (10,6%)
<b>Índice de massa corpórea (IMC)</b>	
Baixo peso	1 (1,1%)
Eutrofia	16 (17,0%)
Sobrepeso	38 (40,4%)
Obesidade	39 (41,4%)
<b>Pelo menos uma comorbidade ou fator de risco</b>	<b>83 (88,3%)</b>

\*Participantes que se autodeclararam pardos e pretos foram agrupados e representados como negros conforme classificação de raça/cor adotada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)

Dos 94 participantes, 83 (88,3%) referiram possuir pelo menos uma comorbidade clínica ou fator de risco relacionado à COVID-19 grave. A comorbidade mais comumente

relatada foi a obesidade, observada em 39 participantes (41,4%), a segunda foi a hipertensão arterial sistêmica que compreendeu 27 dos participantes (28,7%), seguida por diabetes mellitus (DM) presente em 18 dos 94 participantes (19,1%) (Tabela 2). Outras comorbidades relevantes relatadas pelos participantes foram: cardiopatia em 8 participantes (8,5%), doença reumatológica em 7 (7,4%), doença pulmonar em 6 (6,3%), doença renal em 5 (5,3%), neoplasia nos últimos 5 anos em 4 (4,2%), imunodeficiência em 2 (2,1%) e dezenove participantes (20,2%) referiram ter diagnóstico de outra doença crônica não citada anteriormente, foram elas: trombofilia, fibromialgia, linfedema crônico, enxaqueca, distúrbio de coagulação, hipotireoidismo, metaplasia intestinal, doença de Hashimoto, sinusite, depressão, polineuropatia diabética e transtorno bipolar.

Na coorte SEVACoV-PRO, observou-se uma prevalência muito inferior de comorbidades. A obesidade foi a mais relatada pelos participantes e compreendeu 22,3% dos participantes, hipertensão arterial sistêmica foi a segunda comorbidade mais prevalente (14,0%) e diabetes mellitus foi a terceira, observada em 4,6%.

O tabagismo foi um hábito referido por apenas 2 participantes (2,1%) e 10 (10,6%) afirmaram ser ex-tabagistas. Na população geral do SEVACoV-PRO o hábito de fumar foi relatado por 4,3% dos participantes e 7,6% relatou ser ex-tabagista. Sobrepeso e obesidade foram observados na absoluta maioria dos participantes. De toda a amostra, 78 participantes possuíam índice de massa corpórea (IMC) acima do normal e eles representaram 81,8% da população estudada, 38 com sobrepeso (40,4%) e 39 com obesidade (41,4%). Apenas 16 participantes tinham o peso adequado para sua altura (17,0%) e somente 1 participante (1,1%) estava com baixo peso segundo classificação baseada no IMC (Tabela 2). Na pesquisa SEVACoV-PRO, observou-se uma prevalência de sobrepeso de 35,8%, semelhante à população de interesse desse estudo. Eutróficos foram 39,6% dos participantes e baixo peso, 1,4%. Os obesos foram 22,3%, proporção inferior àquela observada na população de participantes que apresentaram COVID-19 grave.

### 5.2.1 - Características sociodemográficas e clínicas do subgrupo de participantes da população de estudo que apresentaram quadro de COVID-19 grave após completarem o regime primário de vacinação

Esse subgrupo se destaca por englobar participantes que apresentaram quadro grave de COVID-19, mesmo após completarem o regime primário de vacinação preconizado pelo Ministério da Saúde.

Essa parcela da população foi composta por somente 16 participantes. Desses, treze (81,2%) deles era do sexo feminino e 3 (18,8%) do sexo masculino. A mediana de idade foi 42 anos, sendo a máxima 65 anos e a mínima 25 anos. A faixa etária com maior representatividade desse estrato de indivíduos foi 40-49 anos, com seis participantes (37,5%), seguida pela faixa de 30-39 anos, com 5 participantes (31,2%), conforme apresentado na Tabela 3.

No que se refere à variável raça/cor este subgrupo contou com onze negros (68,7%), 4 brancos (25,0%) e 1 dos participantes (6,3%) não informou sua cor ou raça.

Com relação à profissão dos participantes desse segmento, observou-se que 7 (43,5%) deles eram técnicos de enfermagem e 3 (18,8%) eram enfermeiros. A terceira profissão com maior representatividade foi técnico de laboratório, com 2 participantes (12,5%). Farmacêutico, psicólogo, fisioterapeuta e assistente social tiveram 1 participante (6,3%) cada. Nessa amostra não tivemos nenhum médico.

**Tabela 3: Características sociodemográficas e clínicas dos participantes com casos de COVID-19 grave após regime vacinal primário completo**

Variáveis	N (%)
<b>Sexo</b>	
Feminino	13 (81,2%)
Masculino	3 (18,8%)
<b>Idade</b>	
Mediana	42
Máxima	65
Mínima	25
<b>Faixa etária</b>	
18-29 anos	2 (12,5%)
30-39 anos	5 (31,2%)
40-49 anos	6 (37,5%)
50-59 anos	2 (12,5%)
> 60 anos	1 (6,3%)
<b>Continua</b>	

<b>Raça/cor</b>	
Negros*	11 (68,7%)
Branca	4 (25,0%)
Outra	1 (6,3%)
<b>Profissão</b>	
Técnico de enfermagem	7 (43,5%)
Enfermeiro (a)	3 (18,8%)
Médico (a)	0 (0,0%)
Farmacêutico (a)	1 (6,3%)
Técnico de laboratório	2 (12,5%)
Psicólogo (a)	1 (6,3%)
Fisioterapeuta	1 (6,3%)
Assistente social	1 (6,3%)
<b>Comorbidades</b>	
Hipertensão arterial sistêmica	5 (31,2%)
Diabetes mellitus	3 (18,8%)
Doença cardíaca	1 (6,3%)
Doença reumatológica	1 (6,3%)
Doença pulmonar	1 (6,3%)
Doença renal	2 (12,5%)
Neoplasia (nos últimos 5 anos)	1 (6,3%)
Imunodeficiência	0 (0,0%)
<b>Índice de massa corpórea (IMC)</b>	
Baixo peso	1 (6,3%)
Eutrofia	3 (18,8%)
Sobrepeso	6 (37,5%)
Obesidade	6 (37,5%)
<b>Tabagismo</b>	
Sim	1 (6,3%)
Não	14 (87,4%)
Ex-tabagista	1 (6,3%)
<b>Pelo menos uma comorbidade ou fator de risco</b>	<b>15 (93,7%)</b>
<b>Sem comorbidade ou fator de risco</b>	<b>1 (6,3%)</b>

\*Participantes que se autodeclararam pardos e pretos foram agrupados e representados como negros conforme classificação de raça/cor adotada pelo IBGE

A subamostra destacada aqui mostrou uma alta prevalência de comorbidades. Quinze dos dezesseis participantes (93,7%) relataram pela menos uma comorbidade ou fator de risco associado a COVID-19 grave. A comorbidade mais prevalente nessa parcela da população foi a obesidade, observada em 6 participantes (37,5%), a segunda mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica, presente em 5 participantes (31,2%), a

terceira foi o diabetes mellitus referido por 3 participantes (18,8%) e a doença renal foi a quarta, presente em 2 dos participantes (12,5%).

O hábito de fumar foi referido somente por 1 participante (6,3%) e outro participante relatou ser ex-tabagista. Observou-se uma prevalência significativa de participantes com peso acima do adequado para altura. Seis dos indivíduos (37,5%) tinha um IMC classificado como sobrepeso. Um dos participantes tinha o peso abaixo do adequado e três deles (18,8%) eram eutróficos segundo critérios da OMS, conforme descrito em tabela 3.

### 5.3 - Características da vacinação da população de estudo

A maioria absoluta da população completou o regime primário de vacinação com a vacina CoronaVac, 77 participantes (81,9%), enquanto outros 14 (14,8%) foram vacinados com a vacina ChAdOx1-S (AstraZeneca), dois (2,2%) foram vacinados com a vacina BNT162b2 (Pfizer) e um (1,1%) não foi vacinado, portanto 98,9% das todos os participantes completaram o primeiro regime vacinal (Tabela 4).

**Tabela 4: Perfil vacinal dos participantes do estudo segundo o tipo de imunizante contra a COVID-19**

	Participantes 94 (100%)	Não recebeu imunizante	CoronaVac	ChAdOx1- S	BNT162b2	Ad.26.COVS.S	BA.4/BA.5
REGIME PRIMÁRIO	93 (98,9%)	1 (1,1%)	77 (81,9%)	14 (14,8%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0%)
1º REFORÇO	86 (91,5%)	8 (8,5%)	1 (1,2%)	7 (8,2%)	76 (88,3%)	2 (2,3%)	0 (0,0%)
2º REFORÇO	50 (53,1%)	44 (46,9%)	2 (4,0%)	19 (38,0%)	15 (30,0%)	14 (28,0%)	0 (0,0%)
3º REFORÇO	1 (1,0%)	93 (99,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
BIVALENTE	32 (34,0%)	62 (66,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	32 (100,0%)

Observou-se um declínio importante na quantidade de doses de reforço recebidas pelos participantes do estudo com o avançar do tempo. Oitenta e seis participantes receberam a primeira dose de reforço oferecida pelo PNI (91,5%). Essa primeira dose de reforço foi quase totalmente feita com a vacina BNT162b2 da Pfizer (Tabela 4).

Apenas 53,1% do grupo estudado (50 participantes) receberam 2 reforços vacinais. Este segundo reforço caracterizou-se pela diversidade de imunizantes, em que 19

participantes receberam ChAdOx1-s (38,0%), 15 foram vacinados com a BNT162b2 (30,0%) e 14 com a Ad.26.COVS.2 (28,0%). Tão somente um participante recebeu um terceiro reforço de vacina monovalente para o SARS-CoV-2.

A vacina bivalente (BA.4/BA.5) da Pfizer começou a ser oferecida para a população em 2023 e 32 participantes (34%) receberam uma dose desse imunizante até o final dos 36 meses de acompanhamento (Tabela 4).

#### 5.4- Casos graves de COVID-19 após regime primário de vacinação

Ao avaliar a temporalidade do aparecimento dos casos graves de COVID-19 com relação à data da última dose de vacina recebida, observou-se que os casos foram aparecendo com maior frequência quanto maior fosse o tempo decorrido da última dose.

Nenhum participante apresentou a doença na forma grave nos primeiros dois meses após receberem uma dose de imunizante. O primeiro caso de COVID-19 grave aconteceu 86 dias após a vacina e o segundo caso 115 dias após dose de imunizante. Seis meses após serem imunizados, oito participantes (50,0%) desse segmento da população apresentaram a forma grave da doença. Treze (81,0%) dos indivíduos apresentaram COVID-19 grave nove meses após receberem a primeira dose do imunizante e 14 participantes (88,0%) estiveram gravemente doentes um ano após terem recebido uma dose de um imunizante, conforme descrito na Tabela 5.

**Tabela 5 – Sobrevida livre de COVID-19 grave após vacinação**

Dias após vacina	Casos graves	Sobrevida livre de caso grave
30	0	100%
60	0	100%
90	1	93%
120	2	87%
150	6	62%
180	8	50%
210	9	43%
240	11	31%
270	13	18%
300	13	18%
330	14	12%
360	14	12%
390	16	0%

A curva de Kaplan-Meier (Figura 4) mostra uma redução progressiva na proporção de indivíduos que permaneceram livres de COVID-19 grave ao longo do tempo após a vacinação. Observou-se que a maioria dos casos graves de COVID-19 ocorreu após 120 dias.

Os indivíduos que não apresentaram o evento até o final do seguimento foram tratados como censurados. A análise de sobrevivência permitiu estimar o risco acumulado de desenvolver COVID-19 grave em função do tempo decorrido desde a vacinação.

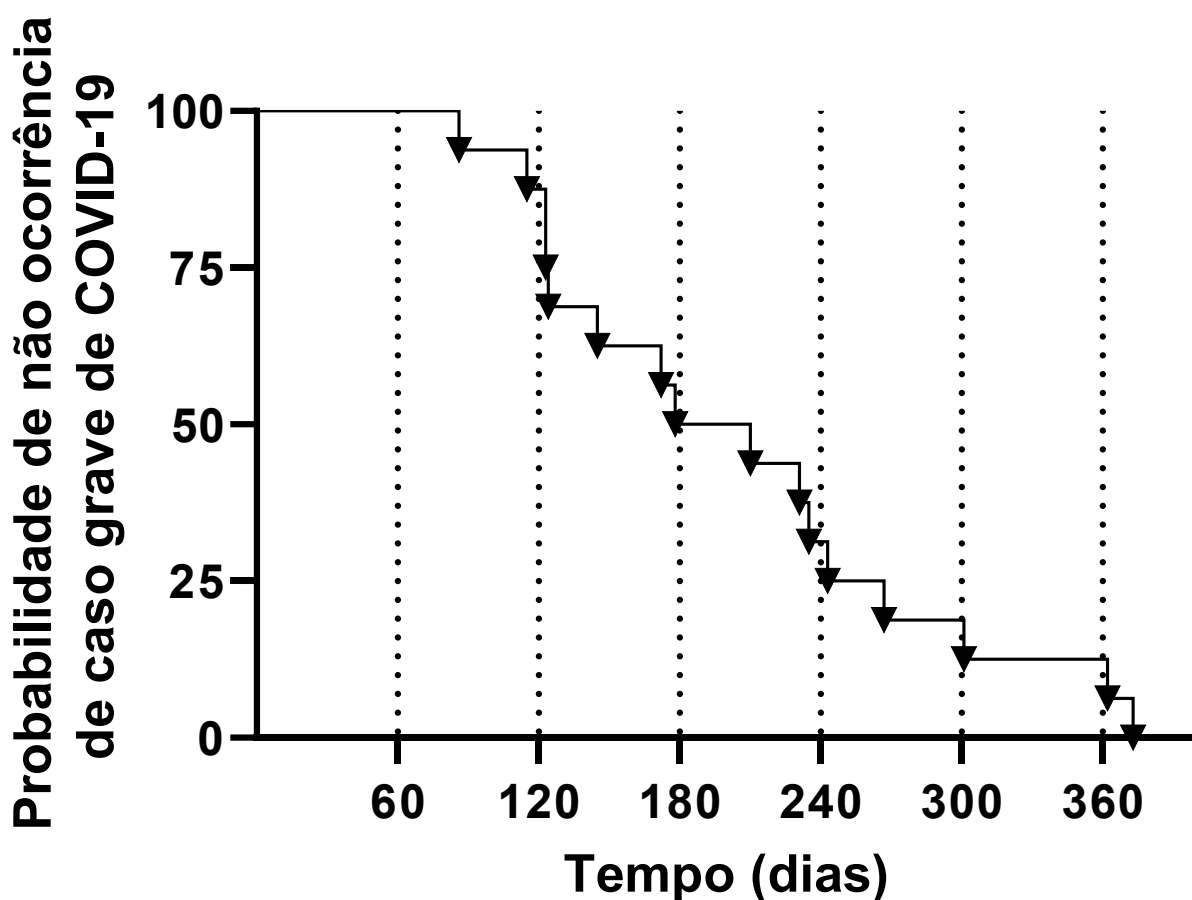


Figura 4: Descrição de probabilidade (%) de não ocorrência de caso grave no decorrer do tempo

## 5.5 - Ocorrência de múltiplos episódios de COVID-19 nos participantes com desfecho grave

A população de estudo foi composta por participantes que apresentaram quadro de COVID-19 grave, no entanto, para 57 participantes (60,0%), o caso grave não foi o único episódio de COVID-19. Quarenta e seis participantes (48,9%) tiveram a COVID-19 duas vezes durante os três anos de acompanhamento do estudo. Dez indivíduos ficaram doentes em três ocasiões diferentes e somente um deles ficou quatro vezes doente por COVID-19 (Tabela 6).

Em sua maioria, os participantes que tiveram mais de um caso de COVID-19 apresentaram casos leves/moderados. Somente um participante teve dois quadros graves de COVID-19 e nas duas ocasiões que esse participante esteve gravemente doente, ele não havia recebido nenhum imunizante devido à ausência de disponibilidade de vacina naquele momento da pandemia.

Daqueles 57 participantes que evoluíram com mais de um episódio de COVID-19, 47 (82,5%) desenvolveram COVID-19 na forma grave na primeira manifestação da doença e apresentaram pelo menos mais um episódio da doença no período de acompanhamento do estudo. Os outros 10 participantes desenvolveram casos leves ou moderados precedente ao episódio de COVID-19 grave.

**Tabela 6 - Frequência de infecções por COVID-19 entre os participantes**

<b>Número de infecções</b>	<b>Número de participantes (%)</b>
1 Infecção	37 (39,3%)
2 Infecções	46 (48,9%)
3 Infecções	10 (10,6%)
4 Infecções	1 (1,2%)

## 5.6 - Razão de chance de caso grave no estudo SEVACoV-PRO

O grupo de participantes analisado neste estudo apresentou proporções distintas de características sociodemográficas e clínicas quando comparado ao conjunto total de indivíduos que compuseram a coorte SEVACoV-PRO, evidenciando um perfil diferenciado em relação à população geral do estudo.

Calculou-se a razão de chance (Odds Ratio) de adoecimento grave por COVID-19 desse grupo de interesse se comparado com o restante da população de participantes do estudo SEVACoV-PRO que não apresentou doença grave com o intuito de mapear fatores individuais que pudessem estar relacionado a caso grave.

Dentre as características sociodemográficas, destacam-se duas em que associação dos participantes com casos graves foi observada: sexo masculino e raça/cor negra.

Conforme demonstrado na Tabela 7, participantes do sexo masculino apresentam chance 2,04 vezes maior de apresentar quadro grave de COVID-19 se comparados com aqueles no sexo feminino no SEVACoV-PRO ( $p=0,0021$ ; CI: 1,31-3,17). Os profissionais de saúde negros do estudo apresentaram chance 1,72 vez maior de apresentar a doença causada pelo SARS-CoV-2 se comparados com indivíduos brancos ( $p=0,013$ ; CI: 1,12-2,65).

Quanto à profissão, concluiu-se que nenhuma delas se mostrou com maior chance de desenvolver quadro grave de COVID-19 no nosso estudo. Categorizou-se os profissionais conforme mostrado na Tabela 7 e observou-se que os profissionais que não eram da equipe de enfermagem, médica, farmacêutica ou da fisioterapia, demonstraram 0,52 vez menos chance de apresentar COVID-19 grave neste estudo ( $p=0,034$ ; CI: 0,28-0,95).

Em relação ao centro de pesquisa de origem dos participantes, constatou-se que o local de recrutamento do participante não esteve associado à chance desses participantes apresentarem um caso grave de COVID-19 neste estudo conforme demonstrado em tabela 7.

As comorbidades e fatores de risco, assim como as características sociodemográficas, também foram associadas a quadros graves de COVID-19 nesta pesquisa. Destacam-se doença renal, sobrepeso/obesidade e diabetes mellitus como aquelas com associação mais forte ao adoecimento grave por COVID-19.

Para participantes com doença renal a chance de ter quadro grave foi 18,55 vezes maior se comparados com aqueles que não eram portadores de doença renal ( $p<0,001$ ; CI: 6,6-52,15). Os diabéticos tiveram 5,26 vezes mais chance de apresentar COVID-19 grave ( $p<0,001$ ; CI: 3,09-8,95) e os participantes com sobrepeso/obesidade apresentaram 3,2 vezes mais grave de adoecer gravemente se comparados aos eutróficos ( $p<0,001$ ; CI: 1,9-5,5).

Deve-se observar, conforme Tabela 7, que os participantes idosos, assim como aqueles portadores de doença pulmonar e tabagistas não tiveram mais chance de apresentar COVID-19 grave neste estudo.

**Tabela 7 – Razão de chances (Odds Ratio) das características sociodemográficas e clínicas associadas à ocorrência de COVID-19 grave entre profissionais de saúde**

Variáveis	Categoria	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo	Masculino	2,04 (1,31-3,17)	0,0021
Faixa etária	Idoso	1,52 (0,85-2,7)	0,17
Raça/cor	Branca	1 (ref.)	---
	Amarela	1,31 (0,31-5,56)	0,708
	Indígena	-	---
	Negros*	1,72 (1,12-2,65)	0,013
Profissão	Equipe de enfermagem**	1 (ref.)	---
	Médico(a)	0,61 (0,31-1,02)	0,159
	Farmacêutico(a)	0,79 (0,31-1,99)	0,628
	Fisioterapeuta	0,44 (0,10-1,80)	0,257
	Outros profissionais	0,52 (0,28-0,95)	0,034
Centro de pesquisa	HUB-UnB	1 (ref.)	---
	HU-UFS	0,51 (0,24-1,09)	0,083
	HUMAP-UFMS	0,63 (0,31-1,28)	0,203
	HUCAM-UFES	0,92 (0,48-1,77)	0,808
Continua	UERJ	0,52 (0,23-1,41)	0,103
	HC-UFMG	0,45 (0,18-1,11)	0,086
	INC	1,06 (0,54-2,10)	0,852
	HE-UFPeI	0,41 (0,15-1,10)	0,079
	Comorbidades	Hipertensão arterial sistêmica	2,55 (1,62-4,02)
	Diabetes mellitus	5,26 (3,09-8,95)	<0,001
	Doença cardíaca	3,52 (1,67-7,41)	0,0035
	Doença pulmonar	1,27 (0,59-2,77)	0,4817
	Doença reumatológica	2,24 (1,02-4,92)	0,0477
	Doença renal	18,55 (6,6-52,15)	<0,001
	Neoplasia (nos últimos 5 anos)	2,23 (0,80-6,20)	0,1174
	Imunodeficiência	1,84 (0,44-7,65)	0,307
Hábito	Tabagismo	0,47 (0,11-1,74)	0,4409
Índice de massa corpórea	Sobrepeso/obesidade	3,20 (1,90-5,50)	<0,001

\*Participantes que se autodeclararam pardos e pretos foram agrupados e representados como negros conforme classificação de raça/cor adotada pelo IBGE

\*\*Equipe de enfermagem compreende os técnicos ou auxiliares de enfermagem somados aos enfermeiros.

## 5.7 - Razão de chance de caso grave de COVID-19 após regime primário de vacinação no estudo SEVACoV-PRO

Observou-se que o subgrupo de participantes que apresentou caso grave de COVID-19 após ter recebido o regime primário de vacinação demonstrou características próprias. Esse estrato da população se mostrou diferente da população geral do SEVACoV-PRO.

Calculou-se a Odds Ratio para acometimento grave por COVID-19 deste seguimento de interesse comparado com os demais participantes do SEVACoV-PRO, a fim de identificar aquelas características individuais mais relacionadas com casos graves de COVID-19.

Conforme observado na tabela 8, os profissionais de saúde portadores de doença renal apresentaram 39,89 ( $p=0,00017$ ; IC: 8,44-176,50) vezes mais chance de desenvolverem caso grave de COVID-19 e aqueles profissionais diabéticos 4,85 ( $p=0,034$ ; IC: 1,46-16,53) vezes mais chance de COVID-19 quando comparado com profissionais de saúde participantes do estudo SEVACoV-PRO.

Nenhuma outra característica estudada nesse segmento de participantes esteve relacionada a chance de adoecimento grave por COVID-19 nesta análise.

**Tabela 8 – Razão de chances (Odds Ratio) das características sociodemográficas e clínicas associadas à ocorrência de COVID-19 grave entre profissionais de saúde vacinados com regime primário de vacinação**

Variáveis	Categoria	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo	Masculino	0,98 (0,29-3,32)	>0,999
Faixa etária	Idoso	0,57 (0,05-3,32)	>0,999
Raça/cor	Negros*	2,25 (0,78-5,85)	0,139
Comorbidades	Hipertensão arterial sistêmica	2,82 (1,08-8,08)	0,06
	Diabetes mellitus	4,85 (1,46-16,53)	0,034
	Doença cardíaca	2,42 (0,22-14,31)	0,353
	Doença pulmonar	1,23 (0,11-7,22)	0,569
	Doença reumatológica	1,82 (0,17-10,70)	0,438
	Doença renal	39,89 (8,44-176,50)	0,0017
	Neoplasia (nos últimos 5 anos)	3,29 (0,30-19,62)	0,276
	Imunodeficiência	1,84 (0,44-7,65)	0,307
Hábito	Tabagismo	1,45 (0,13-8,53)	0,511
Índice de massa corpórea	Sobrepeso/obesidade	2,12 (0,70-6,02)	0,212

\*Participantes que se autodeclararam pardos e pretos foram agrupados e representados como negros conforme classificação de raça/cor adotada pelo IBGE

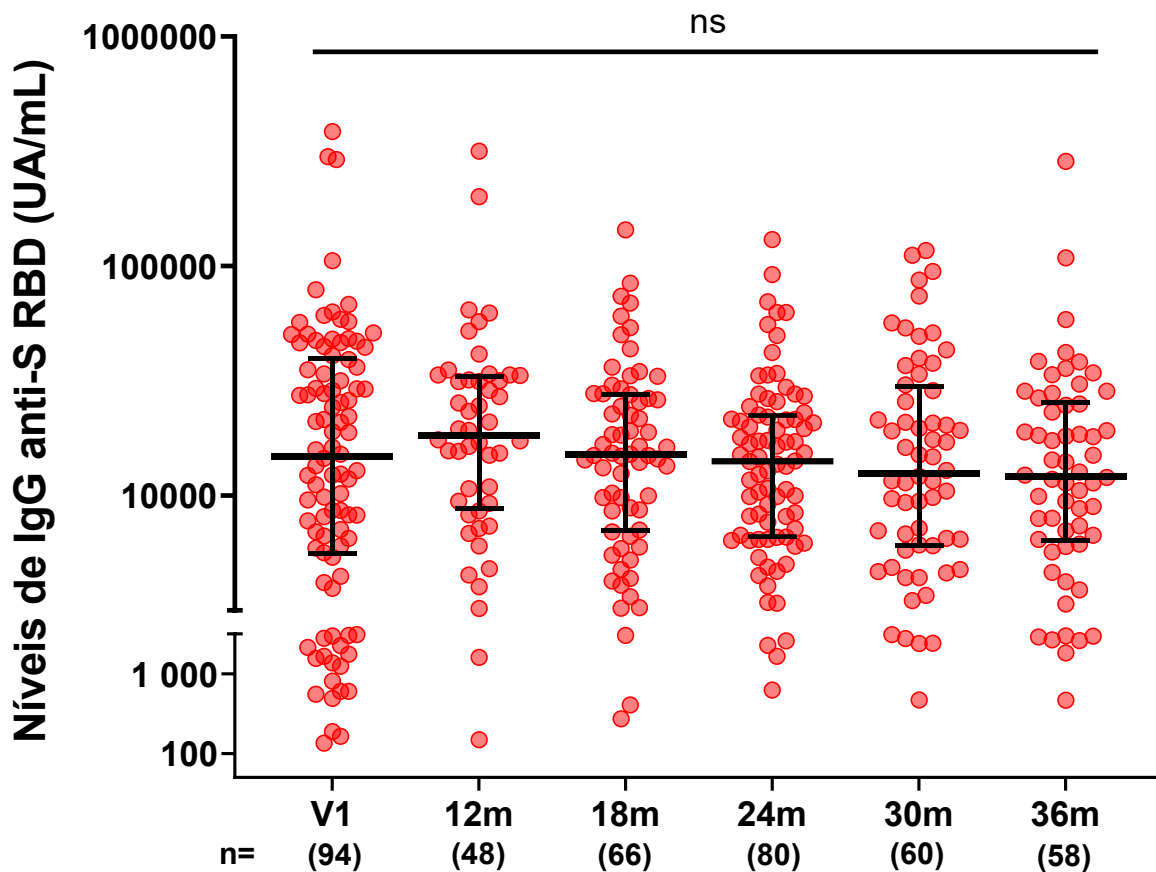
## **5.8 - Análise da resposta humoral (dosagens de anticorpos IgG anti-S RBD) dos participantes que apresentaram COVID-19 grave**

A avaliação do comportamento da resposta humoral daqueles participantes que apresentaram a forma grave de COVID-19 foi importante para entendermos como o sistema imune desses participantes reagiu no decorrer do tempo após exposição natural ao SARS-CoV-2. Essas informações são essenciais para analisar o comportamento do sistema imune de participantes com imunização híbrida, de modo a descrever as variações longitudinais das dosagens de anticorpos.

O valor da mediana das dosagens de anticorpos IgG anti-S RBD na primeira visita dos participantes foi 14.858 UA/mL com mínima de 134,9 UA/mL e máxima de 385.798 UA/mL. O acompanhamento longitudinal mostrou que a maior mediana foi com 12 meses após a primeira vacina (18.352 UA/mL) como mostrado na Figura 5.

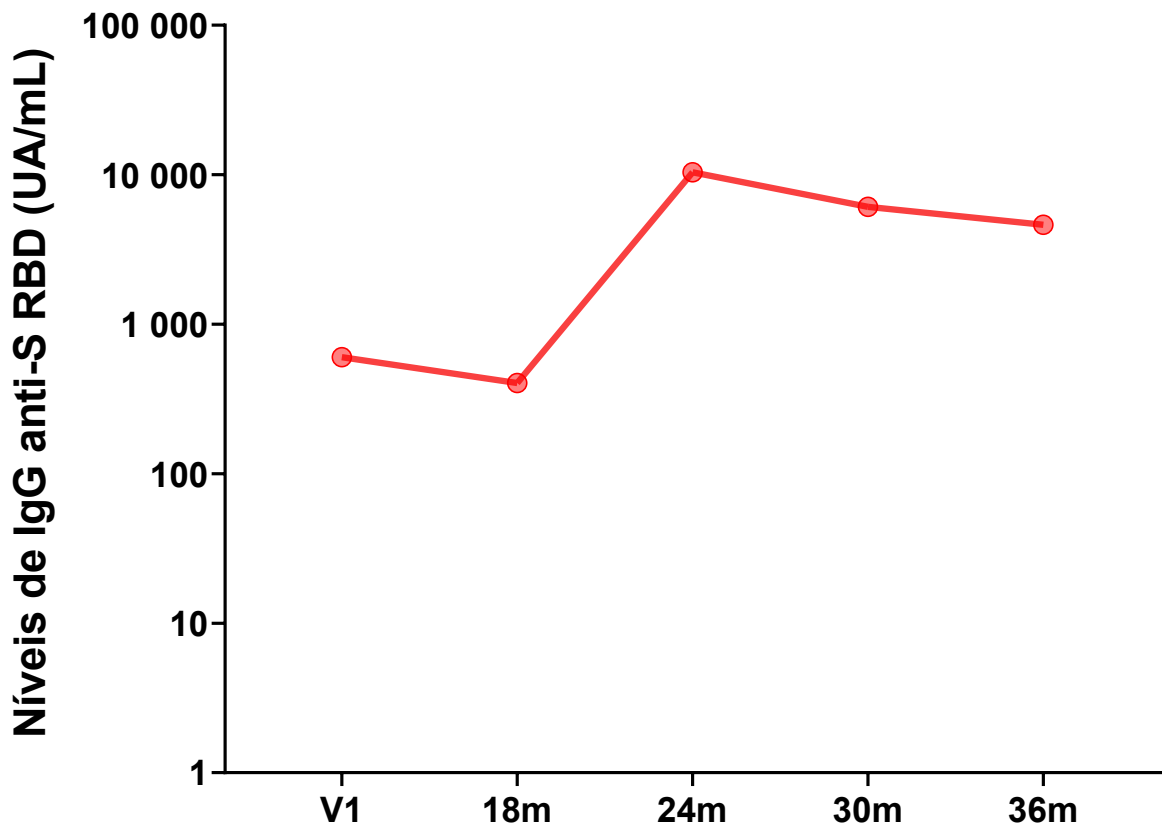
Para avaliar o comportamento da imunogenicidade da população de interesse, a comparação foi feita entre a dosagem de anticorpos inicial do estudo e cada visita de seguimento. A comparação da concentração de IgG dos participantes entre as visitas V1 vs. 12 meses (14.858 vs. 18.352 UA/mL) e V1 vs. 18 meses (14.858 vs. 15.061 UA/mL) mostraram aumento em valores absolutos das medianas, porém, não houve diferença estatística entre os grupos comparados. A comparação feita entre V1 vs. 24 meses (14.858 vs. 14.118 UA/mL), V1 vs. 30 meses (14.858 vs. 12.500 UA/mL) e V1 vs. 36 meses (14.858 vs. 12.142 UA/mL) mostrou uma redução na mediana dos grupos, porém, não houve diferença estatística (figura 5).

A avaliação comparativa entre as visitas de 12 meses vs. 18, 24, 30 e 36 meses mostrou quedas sustentadas na mediana das dosagens de anticorpos sendo a maior delas vista nesta última comparação (18.352 vs. 12.142 UA/mL). Apesar da notável redução de mediana entre os grupos, não houve diferença estatística. O mesmo aconteceu nas comparações entre as visitas 18 meses vs. 24, 30 e 36 meses, como pode ser observado na Figura 5.



**Figura 5: Níveis de anticorpo IgG anti-S RBD.** Apresentação dos níveis de anticorpos IgG anti-S RBD nas coletas realizadas na primeira visita (V1), visita de 12 meses (12m), 18 meses (18m), 24 meses (24m), 30 meses (30m) e 36 meses (36m) após a primeira dose das vacinas COVID-19. Os níveis de anticorpos estão representados em escala de log10. O número de participantes nas coletas de cada visita está representado entre parênteses abaixo da respectiva visita. **ns** - não significativo nas comparações entre as visitas.

Um participante que não recebeu nenhuma dose de imunizante durante os 36 meses de acompanhamento estava presente na população estudada. Para esse indivíduo, considerou-se o dia do início da campanha de vacinação no Brasil (27/01/21) como o tempo zero e as visitas seguiram o mesmo padrão dos outros participantes. Constatou-se que sua dosagem de anticorpos na primeira visita era positiva em títulos baixos (602,70 UA/mL) e se manteve durante a visita de 18 meses (405,50 UA/mL). Oito meses antes da primeira visita, esse participante apresentou caso grave de COVID-19. Na visita de 24 meses houve um aumento expressivo da dosagem de anticorpos, fato esperado pois a participante relatou novo quadro de COVID-19 entre as visitas de 18 meses e 24 meses. O pico da dosagem de anticorpos desse participante foi 10.372 UA/mL na visita de 24 meses. Nas próximas duas visitas (30 e 36 meses), observou-se os títulos caírem para 6.094,90 e 4.635,20 UA/mL (Figura 6).



**Figura 6:** Apresentação dos níveis de anticorpos IgG anti-S RBD do único participante não vacinado nas coletas realizadas na primeira visita (V1), visita de 18 meses (18m), 24 meses (24m), 30 meses (30m) e 36 meses (36m). Os níveis de anticorpos estão representados em escala de log10. Entre as visitas de 18 meses e 24 meses houve um aumento nos níveis de IgG anti-S RBD justificado por exposição ao SARS-CoV-2 (quadro leve de COVID-19 relatado pela participante entre as visitas supracitadas).

### 5.9 - Análise do perfil de resposta humoral (anticorpos IgG anti-S RBD) após doses de reforço vacinal dos participantes que apresentaram acometimento grave por COVID-19

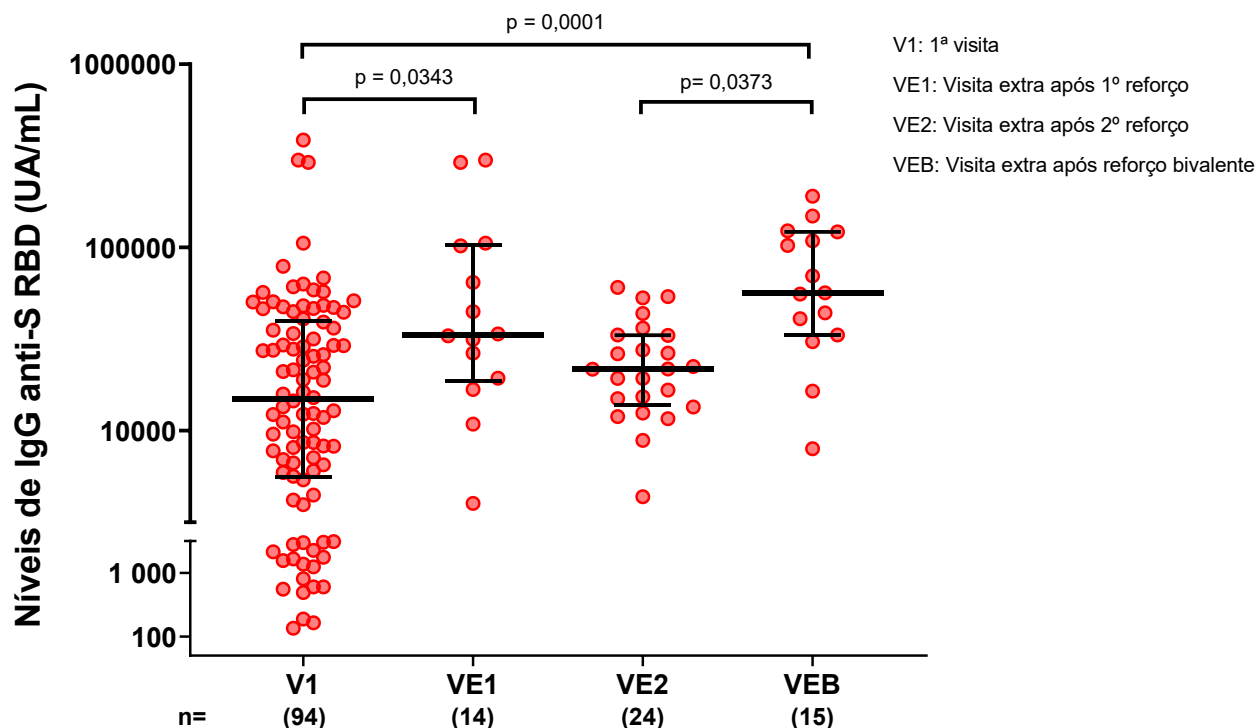
Nesta etapa do estudo, buscou-se avaliar a resposta do sistema imunológico de participantes que apresentaram quadros graves de COVID-19 após receberem doses de reforço de vacinas contra o SARS-CoV-2. A análise da resposta humoral nesse grupo é fundamental para compreender a dinâmica da imunização híbrida e as variações nos níveis de anticorpos ao longo do tempo, contribuindo para o entendimento da eficácia da vacinação em indivíduos com histórico de infecção grave.

Quando observamos a concentração de anticorpos após a doses de reforço, notou-se que houve um incremento significativo na imunogenicidade. A primeira dose de reforço da nossa população foi feita majoritariamente com a vacina da Pfizer (76 participantes

receberam esse imunizante, o que representou 88,3%). A segunda dose de reforço foi bem diversificada, com 38% dos participantes recebendo ChadOx1-S (AstraZeneca), 30% deles recebendo BNT162b2 (Pfizer) e 28% recebendo Ad.26.COV2.S (Janssen). O único imunizante bivalente disponibilizado para nossa população foi o BA.4/BA.5 (Pfizer) e 34% dos participantes receberam essa vacina.

Comparando V1 com a visita extra (VE1), feita 15-45 dias após a primeira dose de reforço, constatou-se um aumento de mais de 2 vezes na mediana de concentração de anticorpos (14.858 vs. 33.339 UA/mL), mostrando robusta diferença entre os grupos de dados analisados ( $p=0,0343$ ). Também observou-se um aumento de aproximadamente 1,5 vez na mediana (14.858 vs. 21.659 UA/mL) quando comparamos V1 com a segunda visita extra (VE2), feita após os participantes receberem o 2º reforço, no entanto, sem diferença estatística entre os grupos (Figura 7).

Observou-se a maior diferença quando comparamos anticorpos da V1 e a visita extra (VEB) feita após dose do imunizante bivalente, quando a concentração de anticorpos mais que triplicou (14.858 vs. 56.601 UA/mL), com valor de  $p=0,0001$ . O estímulo à produção de anticorpos induzido pela vacinação com doses extras foi observado mesmo quando comparou-se as coletas entre a segunda visita extra (VE2) e a dose de reforço bivalente (VEB). Nessa comparação vimos que a concentração de anticorpos aumentou mais de 2,5 vezes, de 21.659 para 56.601 UA/mL ( $p=0,0373$ ), como demonstrado na Figura 7.



**Figura 7:** Apresentação dos níveis de anticorpos IgG anti-S RBD nas coletas realizadas na primeira visita (V1) e nas visitas extras após doses de vacina de reforço (15-45 dias após receberem o imunizante). Os gráficos estão com escala em log10. O número de participantes nas coletas de cada visita está representado entre parênteses abaixo da respectiva visita. Observou-se diferença estatística nas comparações entre V1 vs. VE1 ( $p=0,03$ ), V1 vs. VEB ( $p=0,0001$ ) e VE2 vs. VEB ( $p=0,03$ ).

### 5.10 - Análise da resposta humoral (anticorpos IgG anti-S RBD) de participantes com COVID-19 grave divididos em subgrupos com casos graves antes do regime vacinal primário vs. após regime vacinal primário

Considerando que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode induzir uma resposta imunológica distinta a depender do momento em que ocorre em relação à vacinação, esta etapa do estudo teve como objetivo comparar a resposta humoral de participantes que apresentaram quadros graves de COVID-19 antes do início do esquema vacinal com aqueles que adoeceram gravemente após a vacinação. A análise dessa diferença permite avaliar o impacto da imunização prévia na magnitude e na durabilidade da resposta imunológica. Essa comparação é fundamental para compreender os efeitos da imunização híbrida em indivíduos com histórico de infecção grave, além de fornecer subsídios para estratégias de reforço vacinal em populações de maior risco.

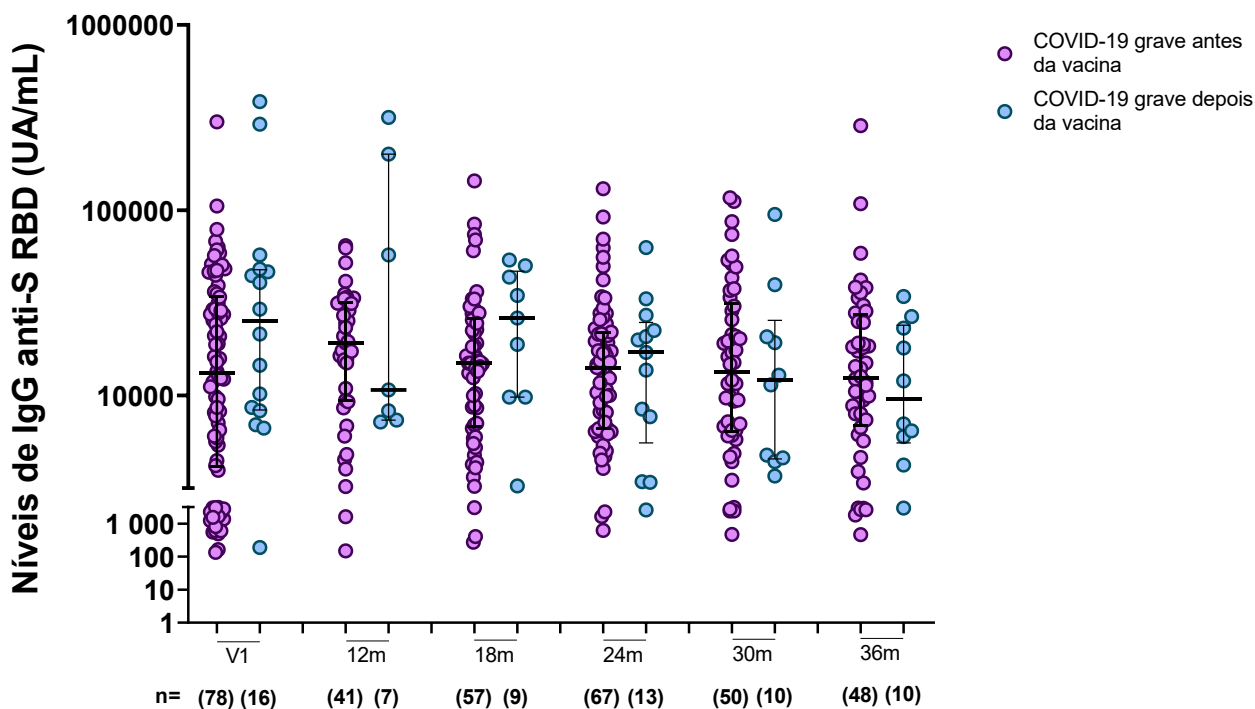
A análise dos níveis de anticorpos dos participantes que apresentaram o quadro grave de COVID-19 antes de receberem o regime vacinal demonstrou um comportamento

diferente quando comparada com a dosagem de anticorpos dos participantes que desenvolveram COVID-19 grave após terem sido vacinados, conforme mostra a Figura 8.

Na primeira visita, observou-se uma mediana de dosagem de anticorpos maior nos participantes que estiveram gravemente doentes após terem sido vacinados (25.344 vs. 13.176 UA/mL), porém, não houve diferença estatística entre os grupos, uma vez que o número de participantes é pequeno, principalmente no grupo de doentes graves após vacinação.

Na visita de 12 meses vimos um comportamento diferente, a mediana de dosagem de anticorpos foi menor no grupo grave após vacina, porém, o número de participantes neste subgrupo foi somente sete, limitando assim a interpretação dos dados.

Nas duas últimas visitas (30 meses e 36 meses) viu-se uma inversão dos valores da observação inicial. Nos participantes que evoluíram com COVID-19 grave antes da vacinação, os níveis de anticorpos foram maiores, quando comparados com a mediana do subgrupo que teve COVID-19 grave após a vacinação, 13.437 vs. 12.139 UA/mL e 12.477 vs. 9.510 UA/mL, respectivamente. Em nenhuma das comparações feitas nesses subgrupos houve diferença estatística.



**Figura 8:** Apresentação e comparação dos níveis de anticorpos IgG anti-S RBD nos subgrupos de participantes com casos graves de COVID-19 antes do regime primário de vacinação e com casos graves de COVID-19 após terem sido imunizados com regime primário de vacinação nas coletas realizadas na primeira visita (V1), visita de 12 meses (12m), 18 meses (18m), 24 meses (24m), 30 meses (30m) e 36 meses (36m) após a primeira dose das vacinas COVID-19. Os gráficos estão com escala em log10. O número de participantes nas coletas de cada visita está representado entre parênteses abaixo da respectiva visita. Níveis de anticorpos IgG anti-S RBD nas comparações entre os grupos não tiveram diferença significativa.

### 5.11 - Análise da resposta humoral (anticorpos IgG anti-S RBD) dos participantes que apresentaram COVID-19 grave vs. participantes que não apresentaram COVID-19 referida vs. participantes que apresentaram COVID-19 leve ou moderada

Comparou-se o comportamento da imunogenicidade da população estudada com um grupo controle pareado de participantes que não relataram ter apresentado COVID-19 e com um grupo controle pareado de participantes que apresentaram COVID-19 leve ou moderada nas visitas V1, 12m, 24m e 36m. O pareamento foi feito por centro de pesquisa, faixa etária e sexo numa proporção 1:2.

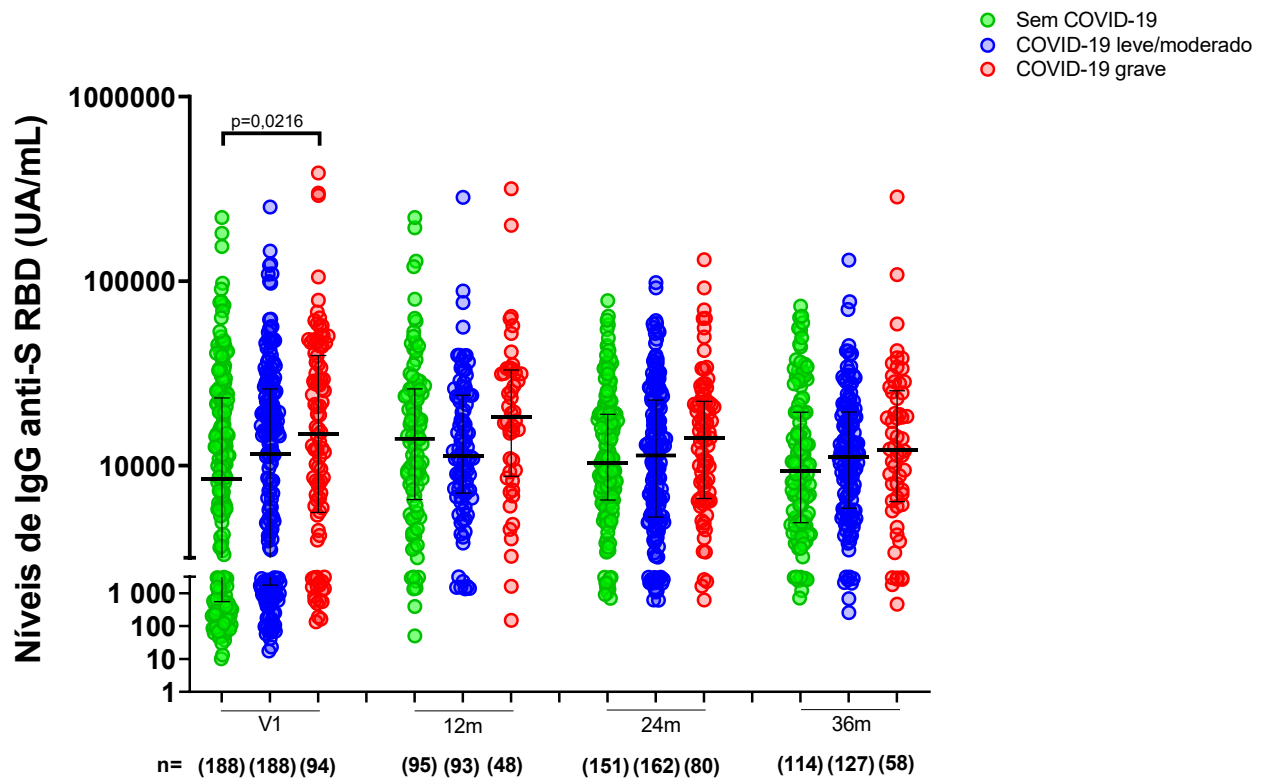
O grupo de participantes que desenvolveu COVID-19 grave mostrou mediana maior do que o grupo controle que não referiram ter tido COVID-19 (14.858 vs. 8.485 UA/mL) na primeira visita. Essa concentração de mais de 1,5 vez superior se mostrou estatisticamente relevante com  $p=0,0216$ .

O mesmo aconteceu na comparação de grupo COVID-19 grave com o grupo controle que apresentou COVID-19 leve ou moderado (14.858 vs. 11.542 UA/mL). Para essa comparação não houve poder estatístico para demonstrar diferença entre os grupos.

As análises comparativas feitas com as medianas das concentrações de IgG anti-S RBD dos participantes com COVID-19 grave e seus grupos controle sem COVID-19 relatado nas visitas de 12m (18.352 vs. 13.961 UA/mL), 24m (14.118 vs. 10.361 UA/mL) e 36m (12.142 vs. 9.404 UA/mL) mostraram que as medianas do grupo que teve COVID-19 grave foram sempre maiores, porém, essa superioridade não foi estatisticamente relevante em nenhuma das comparações ( $p > 0,9999$  em todas as comparações).

A mesma comparação foi feita com a mediana das dosagens de IgG do grupo com COVID-19 grave com seus controles pareados de participantes que tiveram COVID-19 leve ou moderado nas visitas 12m (18.352 vs. 11.260 UA/mL), 24m (14.118 vs. 11.340 UA/mL) e 36m (12.142 vs. 11.194 UA/mL). Essas análises demonstraram que o grupo com COVID-19 grave sempre apresentou medianas maiores em relação ao grupo com COVID-19 leve ou moderado, porém, as comparações não foram estatisticamente relevantes ( $p > 0,9999$  em todas as comparações).

Através desses dados foi possível perceber que com o passar do tempo a diferença das concentrações de anticorpos entre os grupos foi diminuindo chegando ao menor patamar ao final dos 36 meses de acompanhamento.



**Figura 9:** Apresentação e comparação dos níveis de anticorpos IgG anti-S RBD no grupo de participantes com casos graves de COVID-19, no grupo controle com COVID-19 leve/moderada e no grupo controle sem COVID-19 referida na primeira visita (V1), visita de 12 meses (12m), 24 meses (24m) e 36 meses (36m) após a primeira dose das vacinas COVID-19. Os gráficos estão com escala em log10. O número de participantes nas coletas de cada visita está representado entre parênteses abaixo da respectiva visita. Níveis de anticorpos IgG anti-S RBD na comparação entre grupo COVID-19 grave vs. sem COVID-19 referida apresentou diferença estatística ( $p=0,0216$ ). As demais comparações entre os grupos em cada visita não tiveram diferença significativa.

### 5.12 - Análise da resposta humoral (anticorpos IgG anti-S RBD) dos participantes que apresentaram caso grave de COVID-19 antes de completarem o esquema vacinal primário vs. participantes que não apresentaram COVID-19 referida vs. participantes que apresentaram COVID-19 leve ou moderada

Considerando que a gravidade do quadro clínico de COVID-19 pode influenciar significativamente a magnitude da resposta imunológica desencadeada, esta etapa do estudo teve como objetivo comparar a resposta humoral de participantes que apresentaram formas graves da doença antes da vacinação com a de dois grupos controle: participantes que não tiveram infecção referida e participantes que evoluíram com apresentações leves ou moderadas da doença. Essa comparação permite avaliar o impacto relativo da gravidade da infecção natural na indução de anticorpos, além de elucidar possíveis diferenças no padrão de imunogenicidade entre perfis clínicos distintos. A análise dos títulos de

anticorpos nesses grupos fornece subsídios importantes para a compreensão do papel da infecção natural, em diferentes graus de severidade, na formação da memória imunológica.

Estratificou-se os participantes que estiveram gravemente enfermos pela COVID-19 antes de receberem o regime primário de vacinação e comparou-se o comportamento da imunogenicidade desse subgrupo com controles pareados de participantes que não relataram ter apresentado COVID-19 e com controles pareados de participantes que apresentaram COVID-19 leve ou moderada nas visitas V1, 12m, 24m e 36m.

O grupo de participantes que desenvolveu COVID-19 grave antes do regime primário de vacinação apresentou mediana maior do que o do grupo controle que não referiram ter apresentado quadro de COVID-19 (13.176 vs. 8.177 UA/mL) na primeira visita. Apesar dessa concentração de mais de 1,5 vez superior, não houve poder estatístico para demonstrar diferença entre os grupos ( $p=0,3029$ ).

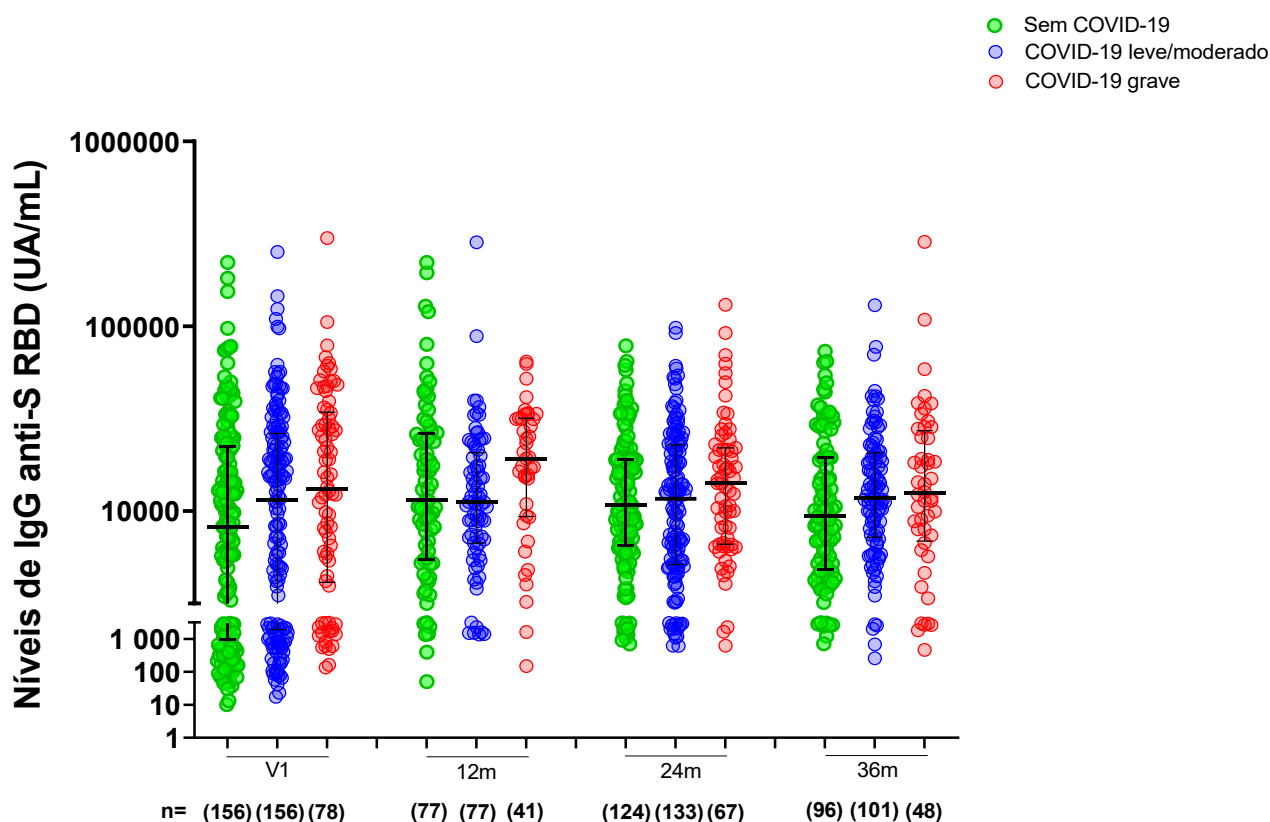
O mesmo aconteceu na comparação de grupo COVID-19 grave com o grupo controle que apresentou COVID-19 leve ou moderado (13.176 vs. 11.464 UA/mL). Para essa comparação, também não houve poder estatístico para demonstrar diferença entre os grupos ( $p>0,9999$ ).

As análises comparativas feitas com as medianas das concentrações de anticorpos IgG anti-S RBD dos participantes com COVID-19 grave e seus grupos controle sem COVID-19 relatada nas visitas de 12m (19.215 vs. 11.407 UA/mL), 24m (14.095 vs. 10.741 UA/mL) e 36m (12.477 vs. 9.404 UA/mL) mostraram que as medianas do grupo que teve COVID-19 grave foram sempre maiores, porém, essa superioridade não foi estatisticamente relevante em nenhuma das comparações ( $p>0,9999$  em todas as comparações).

A mesma comparação foi feita com as dosagens de anticorpos IgG do grupo com COVID-19 grave com seus controles pareados de participantes que tiveram COVID-19 leve ou moderada nas visitas 12m (19.215 vs. 11.178 UA/mL), 24m (14.095 vs. 11.649 UA/mL) e 36m (12.477 vs. 11.734 UA/mL). Essas análises demonstraram que o grupo com COVID-19 grave sempre apresentou medianas superiores em relação ao grupo com COVID-19 leve ou moderada, porém, as comparações não foram estatisticamente relevantes ( $p>0,9999$  em todas as comparações).

Com o comportamento muito semelhante ao grupo com todos os participantes que estiveram gravemente doentes, o subgrupo dos que ficaram graves antes da vacinação

também mostrou que com o passar do tempo a diferença das concentrações de anticorpos entre os grupos foi diminuindo chegando ao menor patamar ao final dos 36 meses de acompanhamento.



**Figura 10:** Apresentação e comparação dos níveis de anticorpos IgG anti-S RBD no grupo de participantes com casos graves de COVID-19 antes de completarem o regime primário de vacinação, no grupo controle com COVID-19 leve/moderada e no grupo controle sem COVID-19 referida na primeira visita (V1), visita de 12 meses (12m), 24 meses (24m) e 36 meses (36m) após a primeira dose das vacinas COVID-19. Os gráficos estão com escala em log10. O número de participantes nas coletas de cada visita está representado entre parênteses abaixo da respectiva visita. Níveis de anticorpos IgG anti-S RBD nas comparações entre os grupos em cada visita não tiveram diferença significativa.

### 5.13 - Análise da resposta humoral (anticorpos IgG anti-S RBD) dos participantes que apresentaram caso grave de COVID-19 depois de completaram o esquema vacinal primário vs. controle de participantes que não apresentaram COVID-19 referida vs. controle de participantes que apresentaram COVID-19 leve ou moderada

Por fim, estratificou-se os participantes que desenvolveram COVID-19 grave depois de receberem o regime primário de vacinação e comparou-se o comportamento da imunogenicidade desse subgrupo com controles pareados de participantes que não relataram ter apresentado COVID-19 e com controles pareados de participantes que apresentaram COVID-19 leve ou moderada nas visitas V1, 12m, 24m e 36m. Essa comparação permitiu avaliar o impacto relativo da gravidade da infecção natural ocorrida

após exposição vacinal prévia na indução de anticorpos, além de elucidar possíveis diferenças no padrão de imunogenicidade entre perfis clínicos distintos.

O grupo de participantes que teve COVID-19 grave depois de completarem o regime primário de vacinação apresentou mediana superior ao grupo controle que não referiram ter tido COVID-19 (25.344 vs. 13.119 UA/mL) na primeira visita. Apesar dessa concentração de mais de 2 vezes superior, não houve poder estatístico para demonstrar diferença entre os grupos ( $p > 0,9999$ ).

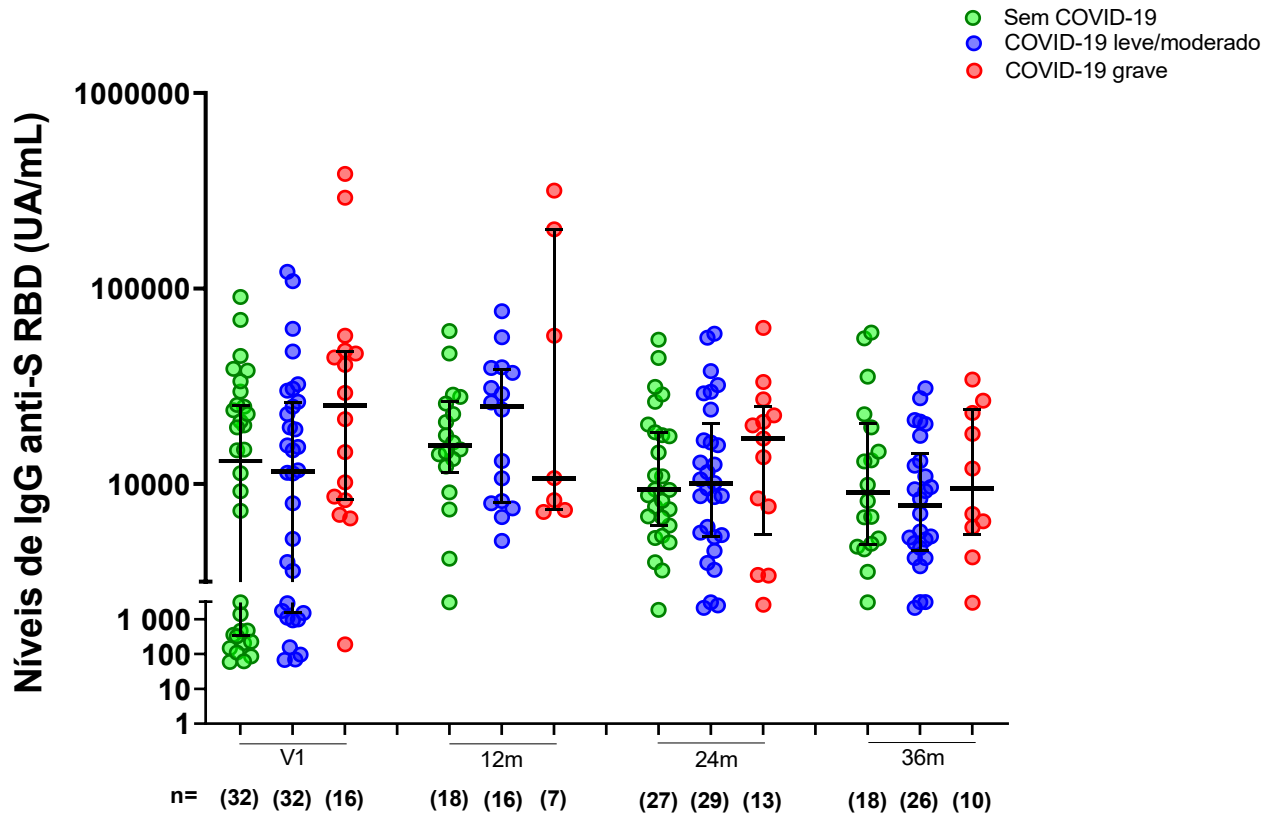
O mesmo aconteceu na comparação de grupo COVID-19 grave com o grupo controle que apresentou COVID-19 leve ou moderada (25.344 vs. 11.575 UA/mL). Para essa comparação, também não houve poder estatístico para demonstrar diferença entre os grupos ( $p > 0,9999$ ).

As análises comparativas feitas com as medianas das concentrações de anticorpos IgG anti-S RBD dos participantes com COVID-19 grave e seus grupos controle sem COVID-19 relatada nas visitas de 12m (10.711 vs. 15.658 UA/mL), 24m (17.090 vs. 9.314 UA/mL) e 36m (9.510 vs. 9.037 UA/mL) mostraram que as medianas do grupo que teve COVID-19 grave foram sempre maiores com exceção na visita de 12 meses. Na visita 12m houve uma inversão do padrão observado nas outras comparações. Nenhuma dessas comparações foi estatisticamente relevante ( $p > 0,9999$ ).

A mesma comparação foi feita com as dosagens de IgG do grupo de participantes com COVID-19 grave com seus controles pareados de participantes que tiveram COVID-19 leve ou moderada nas visitas 12m (10.711 vs. 25.068 UA/mL), 24m (17.090 vs. 10.126 UA/mL) e 36m (9.510 vs. 7.718 UA/mL). Nessas análises foi possível perceber comportamento não linear. Na visita de 12 meses observou-se que o grupo com COVID-19 grave teve uma mediana muito inferior ao grupo controle com COVID-19 leve ou moderado, o mesmo que aconteceu na comparação anteriormente descrita. Já na visita de 24m e 36m, o grupo com doentes graves mostrou mediana nitidamente superior ao controle. Mais uma vez, as comparações não foram estatisticamente relevantes ( $p > 0,9999$ ).

Com o comportamento muito semelhante ao grupo com todos os participantes que estiveram gravemente doentes, o subgrupo dos que ficaram graves depois da vacinação também mostrou que com o passar do tempo a diferença das concentrações de anticorpos

entre os grupos foi diminuindo chegando ao menor patamar ao final dos 36 meses de acompanhamento.



**Figura 11:** Apresentação e comparação dos níveis de anticorpos IgG anti-S RBD no grupo de participantes com casos graves de COVID-19 depois de completarem o regime primário de vacinação, no grupo controle com COVID-19 leve/moderada e no grupo controle sem COVID-19 referida na primeira visita (V1), visita de 12 meses (12m), 24 meses (24m) e 36 meses (36m) após a primeira dose das vacinas COVID-19. Os gráficos estão com escala em log10. O número de participantes nas coletas de cada visita está representado entre parênteses abaixo da respectiva visita. Níveis de anticorpos IgG anti-S RBD nas comparações entre os grupos em cada visita não tiveram diferença significativa.

# **DISCUSSÃO**

## 6. Discussão

### 6.1- Perfil sociodemográfico e clínico dos participantes

As variáveis sociodemográficas e clínicas de profissionais de saúde que foram gravemente acometidos por COVID-19 durante a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 foram estudadas com a finalidade de descrever essa população e avaliar a existência de características próprias desse perfil de participantes. A escolha dessa população reside no fato de ela ter sido de importância fundamental para o enfrentamento da pandemia e apresentar um alto nível de exposição ao vírus pela natureza da atividade desenvolvida.

O grupo populacional de interesse foi composto majoritariamente por participantes femininos (68,1%), fato esse que condiz com o perfil de profissionais de saúde brasileiro. O Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) descreveu que mais de 75% dos profissionais de saúde em atividade no Brasil são do sexo feminino (30). Além disso, segundo o observatório de Recursos Humanos em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) – Fiocruz, em seu estudo sobre força de trabalho em saúde durante a pandemia de COVID-19, profissionais do sexo feminino foram responsáveis por aproximadamente 77% de todos os cargos na área de saúde ocupados durante a pandemia (30,31). Gondin et al. (2023), também confirmaram a alta prevalência de profissionais do sexo feminino em sua pesquisa com trabalhadores da área de saúde que prestaram serviço em hospitais de referência para tratamento de COVID-19 na Bahia. Nessa coorte a predominância de indivíduos do sexo feminino foi ainda maior, chegando a 78% (32).

Duarte et al. (2020) descreveram em sua pesquisa as características sociodemográficas e clínicas de 184 profissionais de saúde internados por COVID-19 em estabelecimentos de saúde de 18 estados brasileiros. Estes eram em sua maioria do sexo feminino (59,8%), fato que está de acordo com dados da presente pesquisa. Observou-se, no entanto, que a proporção de profissionais do sexo feminino em relação ao sexo masculino foi menor na população descrita nesse mesmo estudo se comparada com a população de profissionais que desenvolveram COVID-19 na coorte SEVACoV-PRO. Observou-se uma proporção de 2,1 profissionais do sexo feminino para cada profissional do sexo masculino, enquanto Duarte et al. (2020) observaram 1,4 (33).

O mercado de trabalho é composto por indivíduos economicamente ativos e, portanto, é majoritariamente composto por adultos de meia idade. Quanto a faixa etária mais representativa do grupo de profissionais que foi gravemente acometido por COVID-19, demonstrou-se que sua maioria foi composta por participantes entre 30 e 49 anos

(60,6%), diferentemente da realidade apresentada pelo ObservaRH ENSP, que na sua pesquisa com profissionais de saúde que trabalharam durante a pandemia COVID-19 mostrou que 44% dos trabalhadores eram de idade entre 36 e 50 anos (31).

Esse mesmo observatório mostrou que 38% dos trabalhadores tinham até 35 anos de idade. Como vimos, a população de interesse desta pesquisa contou somente com 6,8% de participantes até 30 anos de idade. As diferenças observadas na distribuição etária da população avaliada neste estudo com os dados do ObservaRH ENSP da Fiocruz são justificadas no fato de ter sido estudados um estrato populacional que apresentou casos graves de COVID-19, está amplamente documentado na literatura que um dos fatores de risco mais importante para apresentação de casos graves é a idade mais avançada. A ENSP descreve uma população de trabalhadores de saúde que atuaram durante a pandemia, não discriminando se estes apresentaram ou não COVID-19. Diante deste contexto de comparação, era esperado ter uma subpopulação de participantes grave nesta pesquisa com faixas etárias mais elevada (31,34).

Além disso, Gondim et al. (2023) relataram 61,0% de participantes na faixa etária de 30 a 49 anos em sua coorte de profissionais de saúde que atuaram em hospitais de referência para atendimento de casos de COVID-19 no estado da Bahia. Os dados da presente pesquisa estão em consonância com os dois estudos supracitados. A população de interesse dessa pesquisa teve uma proporção de adultos de meia idade muito semelhante (60,6%).

Ainda em relação à idade dos participantes, a população de casos graves de COVID-19 da coorte SEVACoV-PRO contou com uma mediana de idade dos participantes de 46 anos (mínima de 22 e máxima de 72 anos), de forma semelhante, Duarte et al. (2020) observaram uma mediana de 44 anos (mínima 23 e máxima de 85 anos). Essa mesma pesquisa descreveu uma quantidade de idosos também muito semelhante àquela do SEVACoV-PRO, 14,1% vs. 14,9% (33).

Essa amostra de participantes com casos graves contou com uma proporção de 68,0% de profissionais de enfermagem, entre técnicos, auxiliares e enfermeiros. Essa proporção é superior a demonstrada do ObservaRH ENSP, que foi de 58,8% de equipe de enfermagem. Os médicos representaram 10,6%, essa proporção também foi diferente e inferior àquela descrita no observatório que foi de 22,6%. Diferença justificada pela natureza da assistência do trabalho desenvolvido pela enfermagem que expõe essa categoria a maior carga viral e maior possibilidade de adoecimento pelo COVID-19 (30,31).

Outra profissão que foi representativa na população de interesse dessa pesquisa foram os farmacêuticos, com 5,3% de participação nos casos graves, algo também diferente da população descrita pela ENSP, onde os farmacêuticos representaram somente 1,6% da força de trabalho durante a pandemia (31).

Comparando a distribuição da população deste estudo no que diz respeito à categoria profissional com aquela descrita por Duarte et al. (2020), observou-se que ambas tiveram predomínio de profissionais de enfermagem, 68,0% e 48,4%, respectivamente. Em segundo lugar com maior representatividade, ambas tiveram os médicos, com 10,6% e 27,2% respectivamente. Essa diferença percentual pode ter ocorrido pelo fato de que muitos profissionais do estudo de Duarte et al. (2020) optaram por não relatar a categoria, o que gerou uma perda de informação em 15,7% dos participantes (33).

A variável raça ou cor foi aquela que mais mostrou diferença na comparação desse estudo com os dados apresentados no observatório da ENSP. A população de participantes que apresentaram casos graves de COVID-19 do SEVACoV-PRO teve 61,7% de negros, enquanto aquela relatada pela ENSP foi de 39,9% para essa mesma raça/cor. Os brancos representaram 29,8%, enquanto na descrição da ENSP foram 57,7%. Essa ampla discordância de resultados pode ser atribuída ao fato de a raça/cor negra ser considerada um fator de risco para desenvolvimento de casos graves de COVID-19, o que gerou uma maior proporção de tal raça em nessa pesquisa (31).

Não há evidência de que indivíduos de raça ou cor diferentes apresentem fatores biológicos ou metabólicos que modifiquem a chance de ter COVID-19. A explicação da maior prevalência proporcional de negros com casos graves ou da maior letalidade nesta população está relacionada diretamente com fatores socioeconômicos menos favoráveis mais frequentemente enfrentados pela população de raça/cor negra (35).

Estudos feitos com profissionais de saúde de outros países que trabalharam durante a pandemia mostraram pontos de convergência com os resultados obtidos no presente estudo. Martin et al. (2022) descreveram em uma coorte de profissionais de saúde no Reino Unido uma população predominantemente feminina (75,1%) com uma mediana de 45 anos. Por outro lado, nessa coorte, somente 30% dos participantes pertenciam a grupos étnicos minoritários (19,1% de asiáticos, 4,3% pretos, 4,1% mestiços e 2,1% de outros grupos étnicos (36). A população estudada neste trabalho contou com 63,9% de participantes pertencentes a grupo de minorias (61,7% de negros e 2,1% de cor/raça amarela).

Outro trabalho que descreveu características de profissionais de saúde que atuaram durante a pandemia da COVID-19, este nos EUA, mostrou, de forma semelhante,

predomínio de trabalhadores do sexo feminino (79%). Neste estudo, Hughes et al. (2020) relataram uma população composta por 47% de brancos não hispânicos, 26% de pretos, 12% de hispânicos e 9% de asiáticos. Para essa coorte a mediana de idade foi de 41 anos, 57% dos participantes tinham entre 16 e 44 anos (37). Mais uma vez, a faixa etária e a distribuição da população por sexo está concordante com os dados obtidos na população de interesse dessa pesquisa, porém, a distribuição étnica muito discordante. As diferenças na composição étnico-racial da força de trabalho em saúde entre Brasil e Estados Unidos podem ser justificadas por contextos históricos, sociais e políticos distintos que moldaram as trajetórias de acesso à educação, oportunidades profissionais e posições ocupacionais em ambos os países.

Nos Estados Unidos, embora a população negra represente aproximadamente 13% da população total, sua presença nos cargos de nível superior na área da saúde, como médicos e enfermeiros, é historicamente sub-representada, fato relacionado a barreiras estruturais de acesso à educação superior e à segregação racial historicamente institucionalizada (38,39).

Em contrapartida, no Brasil, a população negra (incluindo pretos e pardos segundo a classificação do IBGE) compõe mais da metade da população total. Entretanto, ainda enfrenta desigualdades estruturais significativas no acesso à educação, principalmente em carreiras de nível superior. No entanto, observa-se uma maior representatividade de profissionais negros em funções técnicas e de nível médio no setor da saúde, como técnicos de enfermagem. Além disso, o setor público de saúde no Brasil, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), é um dos principais empregadores da área e apresenta maior inclusão de trabalhadores negros, em parte como reflexo de políticas públicas e concursos com critérios mais inclusivos (40)

Gondim et al. (2023) mostraram que a raça/cor mais prevalente entre os profissionais de saúde que prestaram serviço durante a pandemia foi a negra. Nesse estudo, setenta e quatro por cento dos profissionais de saúde eram negros. Essa diferença de resultado comparado com a amostra do presente estudo pode decorrer do fato de uma ampla proporção da população negra no estado da Bahia, onde encontram-se os hospitais utilizados neste estudo (32).

## 6.2 - Comorbidades e fatores de risco associados a casos graves de COVID-19

As comorbidades declaradas pelos participantes são de extrema importância para conhecer o perfil clínico do estudo. Está amplamente descrito na literatura que indivíduos com comorbidade apresentam maior chance de desenvolver caso grave de COVID-19 se comparados com aqueles sem comorbidades (37,42–47).

Os dados observados na presente pesquisa mostram que 62,7% dos participantes eram portadores de uma ou mais comorbidades associadas com maior chance de evoluir com COVID-19 grave (37,42–47). A comorbidade mais relatada foi hipertensão arterial sistêmica 28,7%, seguida por diabetes 19,1% e terceiro foi cardiopatia 8,5%. Duarte et al. (2020) mostraram uma proporção menor de comorbidades, somente 50% relataram ter alguma comorbidade sabidamente associada à evolução desfavorável de COVID-19, sendo a mais relatada a cardiovascular (incluindo hipertensão arterial sistêmica) com 20,1% dos participantes, diabetes representado por 13,0 % e pneumopatia, com 8,6% (33). De forma semelhante, Hughes et al (2020) demonstraram em sua população de profissionais de saúde infectados por COVID-19 uma prevalência de doença cardiovascular de 18,0% (incluindo hipertensão arterial sistêmica), 16,0% de pneumopatia e 13,0% de diabetes mellitus (37).

Guerrero-Torres et al (2021) verificaram características clínicas de profissionais de saúde doentes pela COVID-19 no México e relataram prevalências muito menores de comorbidades quando comparadas com dados da presente pesquisa. Hipertensão arterial sistêmica foi reportada em 10,4% e diabetes mellitus em apenas 6,9% dos profissionais de saúde desse estudo. Deve-se considerar que Guerrero-Torres e colaboradores estudaram uma população infectada por COVID-19 sem distinção dos participantes pela gravidade, o que pode influenciar nas prevalências menores de comorbidades quando comparados com os participantes do SEVACoV-PRO que apresentaram quadro grave de COVID-19 (47).

Santos et al. (2024) descreveram em seu estudo que profissionais de saúde infectados por COVID-19 tinham prevalência de comorbidades bem inferior àquela encontrada na coorte de casos graves descrita no presente trabalho. Neste estudo, observou-se uma quantidade de hipertensão arterial sistêmica de 13,1%, 3,2% de diabéticos e 1,5% de doença cardíaca. A prevalência de doença pulmonar foi equivalente entre os estudos (6,4% vs. 6,3%). Deve-se levar em consideração que Santos et al. (2024) não selecionaram profissionais com casos graves de COVID-19 na sua amostra, portanto, este dado pode justificar a diferença percentual expressiva (48).

Os resultados descritos nessa pesquisa estão em consonância com outros estudos publicados na literatura mundial. Em comparação com a meta-análise conduzida por Fathi et al. (2021), que incluiu 121.437 indivíduos da população geral em diversos países acometidos por formas graves de COVID-19, observamos prevalências semelhantes às identificadas em nossa amostra. A hipertensão arterial sistêmica apresentou prevalência de 28,3% e a doença renal de 5,2% na meta-análise, em comparação com 28,7% e 5,3%, respectivamente, no estudo aqui apresentado. Por outro lado, a prevalência de diabetes foi maior na coorte de casos graves do SEVACoV-PRO (19,1% vs. 14,3%), enquanto a de cardiopatia foi ligeiramente inferior (8,5% vs. 12,3%) (42).

Uma revisão sistemática conduzida por Chenchula et al. (2023) com participantes gravemente doentes (hospitalizados) com COVID-19 mostrou alta prevalência global de comorbidades. As prevalências da revisão supracitada são superiores às descritas na população de interesse da SEVACoV-PRO para diabetes (27,0% vs. 19,1%), hipertensão (39,0% vs. 28,7%) e asma (8,0% vs. 6,3%). Quanto à obesidade, os participantes com COVID-19 grave desse estudo apresentaram prevalência superior aos estudados na revisão de Chenchula (41,4% vs. 27,0%). O hábito de fumar foi descrito em 15,0% dos participantes hospitalizados por COVID-19 na revisão sistemática contra somente 2,1% nesta pesquisa (43).

A análise das razões de chance (OR) na coorte de casos graves extraída do SEVACoV-PRO identificou associações estatisticamente significativas entre a ocorrência de COVID-19 grave e as seguintes variáveis: sexo masculino, raça negra, hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca, diabetes mellitus, doença reumatológica, doença renal e obesidade.

Tais achados estão em consonância com estudos prévios que demonstram maior risco de evolução grave entre indivíduos do sexo masculino, portadores de comorbidades metabólicas e em populações com raça, cor ou etnia historicamente menos favorecidas, possivelmente em virtude de vulnerabilidades sociais e menor acesso histórico a cuidados preventivos (37,42–47).

Zheng et al. (2020) mostraram numa metanálise que em doentes com COVID-19 a chance de adoecimento grave foi 3,68 vezes maior em paciente com diabetes mellitus e 5,19 vezes maior em portadores de doença cardiovascular. Dados que estão em consonância com os resultados encontrados na população desse estudo (44).

Outra metanálise feita por Zhou et al. (2020) mostrou que o OR para adoecimento grave por COVID-19 foi 2,29 (IC:1,22-4,29) para portadores de obesidade, 2,75 (IC:2,08-

3,64) para hipertensos, 2,73 (IC:1,95-3,82) para diabéticos, 3,05 (IC:2,26-4,11) para doença cardíaca e 2,37 (IC:1,05-5,37) para doença renal. Dados que ratificam os achados previamente descritos desse estudo de comorbidades clínicas associadas a casos graves de COVID-19 (45).

O destaque no presente estudo para a doença renal crônica como fator de risco com OR 18,55, particularmente importante e corrobora estudos que sugerem essa condição como uma das principais determinantes de desfecho clínico desfavorável na infecção por SARS-CoV-2 (49).

Kreutmair et al. (2022) descreveram em sua coorte um OR para caso grave de COVID-19 de 16,2 em participantes com doença renal crônica, dado muito semelhante ao observado e descritos no presente estudo. Esse mesmo autor descreve no seu artigo um padrão de resposta imunológica muito distinto nos pacientes com doença renal crônica. Estes pacientes apresentaram uma desregulação geral de todos os ramos do sistema imune, especialmente com células T hiperativadas e exauridas e com uma imunidade inata comprometida (46). As características descritas ajudam a entender o OR bastante elevados nos participantes do SEVACoV-PRO (46).

### **6.3 - Casos graves de COVID-19 após regime primário de vacinação**

Realizou-se uma análise de sobrevivência livre de evento para avaliar a ocorrência de casos graves de COVID-19 na população do SEVACoV-PRO após o regime primário de vacinação. Identificou-se 16 participantes que evoluíram com quadro grave da doença mesmo após terem completado o regime vacinal primário. Todos os episódios ocorreram após um intervalo significativo desde a última dose recebida: o primeiro caso grave foi registrado 86 dias após a vacinação, e o segundo, 115 dias depois da última dose.

A literatura científica tem evidenciado que os níveis de anticorpos protetores contra o SARS-CoV-2 sofrem declínio progressivo com o tempo, processo que pode ser observado já no terceiro mês após a vacinação. Nomura et al. (2021) demonstraram que, em profissionais de saúde os títulos de anticorpos começaram a cair significativamente a partir do terceiro mês, com influência de fatores como sexo — sendo mais acentuada a queda entre mulheres (50). Khoury et al. (2021) também evidenciaram queda contínua e expressiva dos anticorpos neutralizantes, mostrando que, quatro meses após a segunda dose do imunizante, os níveis médios de IgG contra o SARS-CoV-2 representavam apenas 6,3% do pico observado (51). Tais evidências sugerem que a diminuição sustentada dos

títulos de anticorpos pode comprometer a proteção conferida pela vacinação ao longo do tempo.

Decru et al. (2022) avaliaram a durabilidade da resposta humoral em profissionais de saúde com imunização híbrida e exclusivamente vacinal. Embora o grupo com imunidade híbrida tenha apresentado uma queda menos acentuada, ambos os perfis exibiram reduções relevantes: após cerca de seis meses, a mediana dos títulos de IgG anti-S RBD havia caído 68% no grupo híbrido e 87% no grupo exclusivamente vacinal (52). Esses dados sustentam a hipótese de que a redução contínua da resposta humoral pode contribuir para falhas vacinais, especialmente em populações de risco.

Na presente análise, observamos que 50% dos participantes que evoluíram com COVID-19 grave o fizeram após mais de 180 dias desde a última dose de vacina, e os demais (50%) apresentaram a infecção grave somente após 360 dias. Tais achados sugerem uma possível correlação entre o tempo decorrido desde a imunização e a vulnerabilidade à evolução clínica desfavorável, em consonância com o declínio sorológico descrito em estudos anteriores.

#### **6.4 - Resposta imunológica robusta e duradoura em participantes com casos graves de COVID-19: a imunização híbrida**

Avaliou-se a produção de anticorpos IgG anti-S RBD em participantes com histórico de COVID-19 grave e observou-se que esses indivíduos apresentaram uma resposta imunológica expressiva após a vacinação. As comparações de títulos de anticorpos após a administração de doses de reforço com vacinas monovalentes e bivalentes revelaram aumentos significativos na produção de IgG anti-S RBD, especialmente no grupo previamente infectado.

Diversos estudos na literatura corroboram esses achados ao descreverem a intensificação da resposta humoral em indivíduos com exposição prévia ao SARS-CoV-2. Gobbi et al. (2021), por exemplo, demonstraram uma resposta rápida e intensa de anticorpos IgG anti-S RBD em profissionais de saúde previamente infectados que receberam a primeira dose da vacina BNT162b2. Esses indivíduos apresentaram níveis protetores de anticorpos neutralizantes apenas sete dias após a primeira dose, enquanto participantes sem infecção prévia atingiram níveis semelhantes apenas sete dias após a segunda dose da vacina (53).

De forma semelhante, Gluck et al. (2022) relataram que os títulos de anticorpos IgG anti-S RBD foram mais elevados e duráveis em indivíduos previamente infectados, além de

apresentarem anticorpos com maior avidéz, sugerindo uma resposta imune mais qualitativa nesse grupo. No presente estudo com participantes do SEVACoV-PRO, observou-se que o maior aumento da resposta imunológica ocorreu após a administração da dose de reforço com vacina bivalente — achado consistente com a publicação supracitada (54).

Os estudos de Vasin et al. (2023), Hirotsu et al. (2023) e Tan et al. (2023) confirmaram esses resultados ao compararem respostas imunológicas entre grupos que receberam reforço com vacinas bivalentes e aqueles que receberam apenas imunizantes monovalentes. Em todos os casos, foi observada uma resposta humoral mais intensa e acelerada, com maior recrutamento de células T e indução significativa de anticorpos neutralizantes no grupo que recebeu a vacina bivalente (25,26,55).

Os resultados descritos no presente estudo também demonstraram que participantes com infecção prévia grave apresentaram maiores títulos de anticorpos quando comparados tanto a indivíduos sem histórico de infecção pelo SARS-CoV-2, quanto àqueles que apresentaram formas leves ou moderadas da doença. Esse comportamento já havia sido descrito por outros autores (53,54). No entanto, ao longo do acompanhamento de 36 meses, observamos uma redução progressiva da diferença entre as medianas dos títulos de IgG anti-S RBD entre os grupos. Ao final do período, a diferença entre os grupos com histórico de COVID-19 grave e não grave tornou-se menos pronunciada, sugerindo uma convergência da resposta imune humoral com o passar do tempo.

Essa dinâmica também foi parcialmente observada por Dinc et al. (2022), em estudo com participantes previamente infectados que receberam a vacina CoronaVac. Embora tenham registrado maior produção de anticorpos no grupo convalescente após a primeira dose, os títulos se igualaram aos do grupo sem infecção prévia após a segunda dose. Diferentemente dos achados descritos aqui, contudo, o estudo de Dinc et al não identificou impacto significativo da gravidade da infecção anterior nos níveis de anticorpos após a vacinação (56).

# **LIMITAÇÕES**

## 7. Limitações

A maior limitação desse estudo foi a existência de uma janela de tempo grande para recrutamento de novos participantes. Isso fez com que tivéssemos um viés de investigação, pois participantes realizaram a V1 (primeira visita) em momentos epidemiológicos muito distintos uns dos outros. Dessa forma, fatores externos, por exemplo, o surgimento e disseminação de novas variantes, interferiram nos níveis de anticorpos IgG anti-S RBD dos participantes. Possivelmente os profissionais de saúde foram expostos ao SARS-CoV-2 e permaneceram assintomáticos, o que pode ter interferido nos níveis de anticorpos daquele indivíduo, sem que ele relate ter ficado doente.

Outra limitação relevante do presente estudo foi a impossibilidade de realizar a dosagem de anticorpos neutralizantes em todos os participantes. Embora esses anticorpos representem o parâmetro mais específico para avaliar a resposta imune adequada contra o SARS-CoV-2, seu alto custo inviabilizou sua aplicação em larga escala no âmbito do estudo SEVACoV-PRO. Em virtude das restrições orçamentárias enfrentadas pela pesquisa, a análise de imunogenicidade foi limitada à quantificação de anticorpos IgG anti-S RBD, que, embora amplamente utilizados como marcadores de resposta humoral, não fornecem uma estimativa direta da neutralização viral.

Uma terceira limitação observada nesse estudo foi a indisponibilidade de dosagens de níveis de anticorpos anti-S RBD em momentos oportunos (por exemplo, dosagem de níveis de anticorpos antes da primeira dose de vacina recebida pelo participante e/ou após a apresentação de caso grave de COVID-19). A ausência dessas dosagens limitou nossa avaliar a resposta humoral dos participantes.

# **CONCLUSÃO**

## **8. Conclusão**

A análise de dados sociodemográficos e clínicos dos participantes do SEVACoV-PRO com casos graves de COVID-19 permitiu concluir que características pessoais estiveram associadas a maiores chances de desenvolver a forma grave da doença. Além disso, a resposta imunológica humoral dos profissionais de saúde nos permite afirmar que, ao longo do tempo de acompanhamento do estudo, os casos graves de COVID-19 não interferiram na robustez da produção de anticorpos IgG anti-S RBD nos participantes do SEVACoV-PRO.

# **REFERÊNCIAS**

## 9. Referências:

1. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 1º de dezembro de 2020;551:1–9.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 de fevereiro de 2020;395(10223):497–506.
3. Histórico da emergência internacional de COVID-19. <https://www.paho.org/pt/historico-da-emergencia-internacional-covid-19>. 2025. Website Organização Pan-Americana de Saúde.
4. Mingaleeva RN, Nigmatulina NA, Sharafetdinova LM, Romozanova AM, Gabdoulkhakova AG, Filina Y V., et al. Biology of the SARS-CoV-2 Coronavirus. Vol. 87, *Biochemistry (Moscow)*. 2022. p. 1662–78.
5. Khalil OAK, Khalil S da S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Rev Med (Rio J)*. 10 de dezembro de 2020;99(5):473–9.
6. Mortes por COVID-19 | Painel da OMS COVID-19 (who.int). <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?m49=001&n=c>. 2025. Website Organização Mundial da Saúde.
7. Casos de COVID-19 | Painel da OMS (who.int). <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=001&n=c>. 2025. Website Organização Mundial da Saúde.
8. [https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html) [Internet]. 2025. Website Ministério da Saúde - COVID-19 NO BRASIL.
9. Health Organization W. Guideline Clinical management of COVID-19: living guideline [Internet]. 2023. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>.
10. Zunyou Wu, Jennifer M. MacGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–1242 doi:101001/jama20202648. 24 de fevereiro de 2020;
11. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari N, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020. p. e192–7.
12. Thibeault C, Mühlemann B, Helbig ET, Mittermaier M, Lingscheid T, Tober-Lau P, et al. Clinical and virological characteristics of hospitalised COVID-19 patients in a German tertiary care centre during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic: a prospective observational study. *Infection*. 1º de agosto de 2021;49(4):703–14.
13. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 9 de julho de 2020;383(2):120–8.
14. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 28 de maio de 2020;181(5):1036-1045.e9.
15. Yaugel-Novoa M, Bourlet T, Paul S. Role of the humoral immune response during COVID-19: guilty or not guilty? Vol. 15, *Mucosal Immunology*. Springer Nature; 2022. p. 1170–80.
16. Ioannidis JPA, Pezzullo AM, Cristiano A, Boccia S. Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024. *JAMA Health Forum* [Internet]. 25 de julho de 2025;6(7):e252223. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama-health-forum/fullarticle/2836434>

17. Abbas N, Babar ZUD. Marketing authorization of COVID-19 vaccines across UK, EU, and the US: fact-checking and the implications for future research. Vol. 14, *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. BioMed Central Ltd; 2021.
18. Silva TMR da, Maia ACMS, Malta SE de P, Pereira CV da C, Rezende BM, Resende CB de. Vacinas contra a COVID-19: principais plataformas e bases imunológicas. Em: *Estratégias de vacinação contra a COVID-19 no Brasil: capacitação de profissionais e discentes de enfermagem*. Editora ABEn; 2021. p. 41–51.
19. VACINAS - COVID-19. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/coronavirus/vacinas>. 2025. Website Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
20. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. *Estratégia de vacinação contra a Covid-19*. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/.../Estrategia%20de%20Vacina%C3%A7%C3%A3o%20contra%20a%20Covid-19.pdf> Acesso em: 16 jun. 2025. [Internet]. Disponível em: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
21. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. Sars-Cov-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
22. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 12 de novembro de 2020;183(4):996-1012.e19.
23. Zhang Z, Mateus J, Coelho CH, Dan JM, Moderbacher CR, Gálvez RI, et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *Cell*. 7 de julho de 2022;185(14):2434-2451.e17.
24. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 28 de maio de 2020;181(5):1036-1045.e9.
25. Hirotsu Y, Sugiura H, Takatori M, Mochizuki H, Omata M. Antibody Response to the BA.5 Bivalent Vaccine Shot: a Two-Year Follow-Up Study following Initial COVID-19 mRNA Vaccination. *Microbiol Spectr*. 15 de junho de 2023;11(3).
26. Vasin A V., Stukova MA. Bivalent omicron (BA.1) booster vaccination against SARS-CoV-2. Vol. 23, *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier Ltd; 2023. p. 880–1.
27. AbdelWareth L, Alhousani F, Abuyadek R, Donnelly J, Leinberger-Jabari A, Atef S, et al. Natural infection versus hybrid (natural and vaccination) humoral immune response to SARS-CoV-2: a comparative paired analysis. *Front Immunol*. 2023;14.
28. Tsagkli P, Geropeppa M, Papadatou I, Spoulou V. Hybrid Immunity against SARS-CoV-2 Variants: A Narrative Review of the Literature. Vol. 12, *Vaccines*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
29. Lee N, Nguyen L, Austin PC, Brown KA, Grewal R, Buchan SA, et al. Protection Conferred by COVID-19 Vaccination, Prior SARS-CoV-2 Infection, or Hybrid Immunity Against Omicron-Associated Severe Outcomes among Community-Dwelling Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de maio de 2024;78(5):1372–82.
30. <https://cnes.datasus.gov.br/> [Internet]. 2025. Website do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) - Acesso em 04/07/25 às 10:55h.
31. <https://observarh.ensp.fiocruz.br/pt-br> [Internet]. 2025. Website da Estação ObservaRH ENSP - Observatório de Recursos Humanos em Saúde da ENSP - Acessado em 04/07/25 às 11:50h.
32. Gondim SMG, Simões ACA, Andrade RS, Silva PAR da, Meireles FS, Brito JT de, et al. Profissionais de Saúde, Condições de Trabalho e Pandemia da Covid-19: Um Estudo no Contexto do SUS-Bahia. *Revista Psicologia e Saúde*. 23 de fevereiro de 2024;e15232498.

33. Duarte MMS, Haslett MIC, de Freitas LJA, Gomes NTN, da Silva DCC, Percio J, et al. Description of COVID-19 hospitalized health worker cases in the first nine weeks of the pandemic, Brazil, 2020. *Epidemiologia e Servicos de Saude*. 2020;29(5).
34. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *The BMJ*. 22 de maio de 2020;369.
35. Abrams EM et al. COVID-19 and the impact of social determinants of health. *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 8, Issue 7, 659 - 661 [Internet]. 2020;(7). Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet->
36. Martin CA, Pan D, Melbourne C, Teece L, Aujayeb A, Baggaley RF, et al. Risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a multiethnic cohort of United Kingdom healthcare workers (UK-REACH): A cross-sectional analysis. *PLoS Med*. 1º de maio de 2022;19(5).
37. Hughes MM, Groenewold MR, Lessem SE, Xu K, Ussery EN, Wiegand RE, et al. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 — United States, February 12–July 16, 2020 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/faq-surveillance.html>;
38. Hrsa. About the National Center for Health Workforce Analysis. 2024.
39. Salsberg E, Richwine C, Westergaard S, Portela Martinez M, Oyeyemi T, Vichare A, et al. Estimation and Comparison of Current and Future Racial/Ethnic Representation in the US Health Care Workforce. *JAMA Netw Open*. 31 de março de 2021;4(3).
40. Coelho R RRHT. Improvements in data completeness in health information systems reveal racial inequalities : longitudinal national data from hospital admissions in Brazil 2010-2022; *internacional journal for equity in health* (2024), 23; 143.
41. Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M, et al. The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study. *PLoS One*. 1º de fevereiro de 2021;16(2 February).
42. Chenchula S, Vidyasagar K, Pathan S, Sharma S, Chavan MR, Bhagavathula AS, et al. Global prevalence and effect of comorbidities and smoking status on severity and mortality of COVID-19 in association with age and gender: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep*. 1º de dezembro de 2023;13(1).
43. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Vol. 81, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020. p. e16–25.
44. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. Vol. 99, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2020. p. 47–56.
45. Kreutmair S, Kauffmann M, Unger S, Ingelfinger F, Núñez NG, Alberti C, et al. Preexisting comorbidities shape the immune response associated with severe COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1º de agosto de 2022;150(2):312–24.
46. Guerrero-Torres L, Caro-Vega Y, Crabtree-Ramírez B, Sierra-Madero JG. Clinical Characteristics and Mortality of Health-Care Workers with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Mexico City. *Clinical Infectious Diseases*. 1º de julho de 2021;73(1):E199–205.
47. Santos VCV, Januário G da C, Dully RA, Silva PG da, Santos SVM dos. AVALIAÇÃO DO PERFIL DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE CONTAMINADOS PELA COVID-19 NO BRASIL. *Enfermagem em Foco*. 10 de setembro de 2024;15.
48. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Vol. 52, *International Urology and Nephrology*. Springer; 2020. p. 1193–4.

49. Nomura Y, Sawahata M, Nakamura Y, Koike R, Katsube O, Hagiwara K, et al. Attenuation of Antibody Titers from 3 to 6 Months after the Second Dose of the BNT162b2 Vaccine Depends on Sex, with Age and Smoking Risk Factors for Lower Antibody Titers at 6 Months. 2021; Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines>
50. Khoury J, Najjar-Debbiny R, Hanna A, Jabbour A, Abu Ahmad Y, Saffuri A, et al. COVID-19 vaccine – Long term immune decline and breakthrough infections. *Vaccine*. 26 de novembro de 2021;39(48):6984–9.
51. Decru B, Van Elslande J, Steels S, Van Pottelbergh G, Godderis L, Van Holm B, et al. IgG Anti-Spike Antibodies and Surrogate Neutralizing Antibody Levels Decline Faster 3 to 10 Months After BNT162b2 Vaccination Than After SARS-CoV-2 Infection in Healthcare Workers. *Front Immunol*. 15 de junho de 2022;13.
52. Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldrer S, et al. Antibody response to the bnt162b2 mrna covid-19 vaccine in subjects with prior sars-cov-2 infection. *Viruses*. 1º de março de 2021;13(3).
53. Glück V, Tydykov L, Mader AL, Warda AS, Bertok M, Weidlich T, et al. Humoral immunity in dually vaccinated SARS-CoV-2-naïve individuals and in booster-vaccinated COVID-19-convalescent subjects. *Infection*. 1º de dezembro de 2022;50(6):1475–81.
54. Tan CY, Chiew CJ, Pang D, Lee VJ, Ong B, Wang LF, et al. Effectiveness of bivalent mRNA vaccines against medically attended symptomatic SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospital admission among SARS-CoV-2-naive and previously infected individuals: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 1º de dezembro de 2023;23(12):1343–8.
55. Dinc HO, Saltoglu N, Can G, Balkan II, Budak B, Ozbey D, et al. Inactive SARS-CoV-2 vaccine generates high antibody responses in healthcare workers with and without prior infection. *Vaccine*. 3 de janeiro de 2022;40(1):52–8.

# **ANEXO I (TCLE)**

Identificação do Participante: |\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE**

**Título do Projeto de Pesquisa:** *Efetividade e segurança das vacinas Covid-19 distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização: estudo de coorte multicêntrico em profissionais de saúde*

**Pesquisador responsável:**

Dayde Lane Mendonça  
Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB/Ebserh)  
SGAN 605 - Asa Norte, Brasília - DF, 70840-901  
Telefone: (61) 2028-5530

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa acima especificada. O estudo acompanhará uma amostra de cerca de 11 mil profissionais de saúde que atuam em hospitais universitários, divididos em grupos de vacinados e não vacinados, e envolverá a realização de entrevistas, exames clínicos, coleta de material biológico, exames laboratoriais e acompanhamento durante um período de até 36 meses após primeira dose da vacina COVID-19 ou após o início da vacinação contra COVID-19 no Brasil, 17 de janeiro de 2021, para avaliação da efetividade e segurança dos imunizantes.

Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado). Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo, assegurando-lhe a omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos, recusar-se a participar ou desistir de participar do estudo. Em todos esses casos você não será prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma.

Antes de decidir se você quer participar, é importante que você compreenda a pesquisa que está sendo realizada, todos os procedimentos envolvidos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos descritos e explicados abaixo:

**INFORMAÇÕES IMPORTANTES SOBRE A PESQUISA**

**Objetivo do estudo:** Avaliar a efetividade e a segurança das vacinas COVID-19 disponibilizadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) em profissionais de saúde.

**População do estudo:** Participarão do estudo profissionais de saúde com vínculo ativo com as instituições hospitalares participantes e demais unidades de saúde da rede de atenção à saúde municipal, estadual ou distrital, acima de 18 anos e que tenham disponibilidade de ser acompanhado no estudo até completar 36 meses da 1ª dose da vacina COVID-19 ou do início da vacinação contra COVID-19 no país, por meio de visitas ao centro de pesquisa, contatos telefônicos ou outros meios de comunicação digital, como WhatsApp. Serão acompanhados dois grupos paralelos: grupo 1: profissionais vacinados com vacinas COVID-19 distribuídas pelo PNI; e o grupo 2 (Controle): profissionais de saúde não vacinados com vacina COVID-19.

Não poderá participar desta pesquisa profissional de saúde que tenha sido vacinado nos ensaios clínicos de eficácia das vacinas Covid-19.

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Página 1 de 4

**Procedimentos do estudo:** Os participantes do estudo serão acompanhados até completar 36 meses da 1ª dose da vacina COVID-19 (grupo vacinado) ou até 36 meses após início da vacinação contra COVID-19 no país (grupo controle). Durante esse período, serão coletados dados sociodemográficos, antecedentes clínicos (doenças, alergias, medicamentos em uso e eventos adversos), histórico de vacinação, sinais e sintomas após cada dose de vacina COVID-19, diagnóstico de COVID-19, afastamento laboral e/ou internação por COVID-19 ou eventos graves de saúde, a partir de entrevistas presenciais, contatos telefônicos e/ou preenchimento de questionários eletrônicos enviados por email. Também serão coletados dados sobre casos de COVID-19 nos sistemas de vigilância em saúde dos hospitais participantes. Você terá que ir pessoalmente ao centro de pesquisa cerca de cinco a nove visitas agendadas previamente ou em situações que o participante apresente sintomas gripais associados a COVID-19 ou algum evento adverso pós vacinação (EAPV). Nas visitas agendadas, você será submetido a coleta de sangue para realização de exames laboratoriais: quantificação dos níveis de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV2 no sangue. Em um subgrupo de participantes também será realizada a determinação de resposta imunológica celular. Caso o profissional apresente sintomas gripais durante o período de acompanhamento também poderá ser feita a coleta de swab nasal para diagnóstico de COVID-19 e identificação da variante do vírus SARS-CoV-2. As entrevistas e as coletas de sangue ocorrerão no momento da inclusão no estudo, após assinatura do TCLE, e com 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 e 36 meses após a primeira dose da vacina COVID-19 (grupo 1) ou após início da vacinação no país para o grupo de profissionais não vacinados contra COVID-19 (grupo 2). Caso você tome alguma dose de reforço de vacina COVID-19 distribuída pelo PNI, poderemos pedir para você fazer até três visitas extras ao centro de pesquisa e coletar sangue com 30, 90 e 180 dias após essa vacinação.

**Amostras de sangue e materiais biológicos:** Algumas amostras biológicas poderão ser guardadas no biorrepositório do Núcleo Medicina Tropical da Universidade de Brasília por dez anos, após autorização do participante.

Para que ocorra o armazenamento das amostras biológicas você precisa consentir a guarda do material coletado. A autorização se dá por meio da assinatura do termo de guarda de amostra biológica. As amostras, após seu consentimento, serão armazenadas com identificação por código numérico para garantir o anonimato. Apenas o pesquisador principal e algumas pessoas da equipe do estudo conhecerão as identidades referentes a cada código.

Mas se você não concordar com isso, por favor, informe sua negativa por escrito no termo de guarda de amostra biológica disponibilizado pela equipe do estudo. Assim a equipe saberá que você prefere não permitir o armazenamento. Depois disso, as amostras serão destruídas e você não terá nenhum tipo de prejuízo ao não permitir o armazenamento do material biológico.

Serão guardadas 2 alíquotas de soro para a avaliação futura de outros anticorpos neutralizantes contra diferentes estruturas do SARS-CoV-2. Também será armazenada uma alíquota de material genético (DNA) coletado de seu sangue para futuro sequenciamento genético caso você desenvolva a forma grave da COVID-19 durante o estudo. Da mesma forma, poderá ser armazenada uma alíquota de material genético do vírus em caso de infecção por SARS-CoV-2 para futuro sequenciamento genético e determinação da variante. Essa abordagem nos permitirá estudar as bases genéticas da resposta imunológica aos vírus e à vacinação contra COVID-19.

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Página 2 de 4

**Possíveis riscos e benefícios do estudo:** Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são de categoria mínima e pouco prováveis, podendo estar relacionados ao desconforto em responder os questionamentos e/ou aos eventos relacionados a punção venosa para coleta de sangue, que pode causar dor, vermelhidão ou manchas roxas. Para minimizar os riscos, é assegurado ao participante o direito de se recusar a responder qualquer questionamento, além do anonimato de suas respostas, bem como a garantia de que a coleta de sangue será realizada por pessoal treinado, com experiência e o material de coleta sempre será descartável e esterilizado.

**Benefícios coletivos desse estudo:** o estudo permitirá que seja conhecida a efetividade e a segurança das vacinas COVID-19 disponibilizadas pelo PNI, contribuindo para a construção de protocolos e orientações sobre a vacinação contra COVID-19 com base em evidências. Desta forma, a sociedade conhecerá o grau e a duração da proteção que essas vacinas proporcionam aos profissionais de saúde, além de conhecer também os riscos de reações adversas no curto e no médio prazo. Os participantes, individualmente, serão beneficiados pelo acompanhamento e monitoramento estreito das possíveis reações adversas pós-vacinação e conhecerão o perfil de imunidade adquirida ao investigar as respostas humoral e celular após vacinação.

**Divulgação dos resultados do estudo:** Os dados e materiais originais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de dez anos, após isso serão destruídos. Os resultados obtidos na pesquisa serão analisados e divulgados em palestras, conferências, periódicos científicos ou outra forma de divulgação que propicie o repasse do conhecimento para a sociedade e para autoridades normativas em saúde, nacionais ou internacionais, de acordo com as normas legais regulatórias de proteção nacional ou internacional. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

#### **INFORMAÇÕES IMPORTANTES SOBRE SUA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO**

O (a) Senhor (a) pode se recusar a responder, ou participar de qualquer procedimento e de qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo ou perda de direitos que normalmente já possui.

Não há compensação financeira relacionada à sua participação, que será voluntária. Se existir qualquer despesa adicional relacionada diretamente à pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. No entanto, se o profissional participante trabalha no mesmo local do centro de pesquisa, não haverá ressarcimento de despesas pessoais com o deslocamento para o local da entrevista.

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dayde Lane Mendonça da Silva, nos telefones (61) 2028-5530 e (61) 99271-2604, e Fernando Araujo Rodrigues de Oliveira, nos telefones (61) 2028-5021 e (61) 99658-7600, [pesquisaclinica.hub@ebserh.gov.br](mailto:pesquisaclinica.hub@ebserh.gov.br).

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (CEP/FM) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Página 3 de 4

esclarecidas pelo telefone (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br, horário de atendimento de 08:30hs às 12:30hs e de 14:30hs às 16:00hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FM está localizado na Faculdade de Saúde/Faculdade de Medicina no 2º andar do prédio, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Este estudo também foi analisado pela Comissão Nacional de ética em pesquisa (CONEP), órgão responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo ou se estiver insatisfeito com a maneira como o estudo está sendo realizado, entre em contato com o CONEP, no endereço SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte. CEP: 70719-040, Brasília-DF. Fone: (61) 3315-2150/ 3821 E-mail: cns@saude.gov.br; impressacns@saude.gov.br

Após ser apresentado(a) e esclarecido(a) sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte como voluntário(a), pedimos que rubrique e date todas as páginas e assine este documento elaborado em duas vias. Cada via também será rubricada em todas as páginas e assinada pelo pesquisador responsável, devendo uma via ficar com você, para que possa consultá-la sempre que necessário.

\_\_\_\_\_  
(Nome do participante como escrito no documento de identidade)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Nome do pesquisador responsável como escrito no documento de identidade)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Nome do entrevistador como escrito no documento de identidade)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do entrevistador

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Página 4 de 4

# **ANEXO II (Aprovação – CEP/FM)**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efetividade e segurança das vacinas Covid-19 distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização: estudo de coorte multicêntrico em profissionais de saúde de instituições hospitalares

**Pesquisador:** Dayde Lane Mendonça-Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 49561321.0.1001.5558

**Instituição Proponente:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH

**Patrocinador Principal:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.850.001

**Apresentação do Projeto:**

Projeto com tramitação prioritária por solicitação da Conep-Sars-Covid-19

**Objetivo da Pesquisa:**

Projeto com tramitação prioritária por solicitação da Conep-Sars-Covid-19

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Projeto com tramitação prioritária por solicitação da Conep-Sars-Covid-19

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto com tramitação prioritária por solicitação da Conep-Sars-Covid-19

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto com tramitação prioritária por solicitação da Conep-Sars-Covid-19

**Recomendações:**

Projeto com tramitação prioritária por solicitação da Conep-Sars-Covid-19

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto com tramitação prioritária por solicitação da Conep-Sars-Covid-19

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto com tramitação prioritária por solicitação da Conep-Sars-Covid-19

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1918

**E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 4.850.001

**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1767341.pdf	13/07/2021 21:30:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COMPAREVACV_13_07_21.pdf	13/07/2021 21:27:12	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Helton_Santiago.PDF	13/07/2021 21:24:51	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Felipe_Camerini.pdf	13/07/2021 21:24:20	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Fernando_Araujo.PDF	13/07/2021 21:23:57	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Joao_Santana.pdf	13/07/2021 21:23:36	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Elisabeth_Carmen_Duarte.pdf	13/07/2021 21:21:52	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Valeria_Valim.pdf	13/07/2021 21:20:28	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Rodrigo_Haddad.pdf	13/07/2021 21:20:01	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Luis_Cristovao_Porto.pdf	13/07/2021 21:19:39	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Ivonne_Agrede.pdf	13/07/2021 21:19:15	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Dalmo_Correia_Filho.pdf	13/07/2021 17:30:44	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Ana_Lucia_Lyrio.pdf	13/07/2021 17:29:07	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Dayde_Lane.pdf	13/07/2021 17:28:36	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Djane_Braz.pdf	13/07/2021 17:28:08	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Elza_Ferreira.pdf	13/07/2021 17:27:51	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Fabiana_Maria.pdf	13/07/2021 17:27:34	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Gustavo_Romero.pdf	13/07/2021 17:27:04	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Jose_Geraldo_Mill.pdf	13/07/2021 17:26:46	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Noemia_Urruth.pdf	13/07/2021 17:26:18	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1918

**E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 4.850.001

Outros	Curriculo_Lattes_Patricia_Matias.pdf	13/07/2021 17:25:53	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Roque_Pacheco.pdf	13/07/2021 17:25:31	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Tiago_Veiras.pdf	13/07/2021 17:24:58	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Wildo_Araujo.pdf	13/07/2021 17:24:27	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termo_guarda_biorrep_COMPARAVAC.pdf	13/07/2021 13:45:21	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_06_07.pdf	13/07/2021 13:42:19	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Termo_de_Resp_Compromisso_Pesq_Responsavel_Dayde.pdf	13/07/2021 13:38:51	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Cronograma	cronograma_Comparavac_06_07_21.pdf	07/07/2021 00:56:26	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_COMPARAVAC.pdf	07/07/2021 00:51:51	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Declaração de concordância	TermoAnuenciaHUB_UnB.pdf	07/07/2021 00:03:46	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	CartaAnuenciaHE_UFPel.pdf	07/07/2021 00:01:03	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	TermoAnuenciaUFS.pdf	06/07/2021 23:59:41	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	TermoAnuenciaUFMG.pdf	06/07/2021 23:59:19	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	TermoAnuenciaUERJ.pdf	06/07/2021 23:57:59	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	TermoAnuenciaHUMAP_UFMS.pdf	06/07/2021 23:57:36	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	TermoAnuenciaHUCAM_UFES.pdf	06/07/2021 23:57:16	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Outros	instrumento_comparevac_06_07_21.pdf	06/07/2021 23:52:38	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Orçamento	Orcamento_02_07_21.pdf	06/07/2021 23:51:29	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_COMPARAVAC.pdf	06/07/2021 23:33:50	Dayde Lane Mendonça-Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.850.001

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

BRASILIA, 15 de Julho de 2021

---

**Assinado por:**  
**Antônio Carlos Rodrigues da Cunha**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

## **ANEXO III (Artigo - Esboço)**

## **Analysis of the Immunogenicity and Clinical Profile of Healthcare Professionals with Severe COVID-19 Enrolled in the SEVACoV-PRO National Study**

### **Abstract**

**Background:** The COVID-19 pandemic represented one of the greatest global health challenges of recent decades, with significant impacts on healthcare systems. Healthcare workers (HCWs) played a central role in this scenario, working on the front lines of the disease response, often under adverse conditions and at high risk of exposure to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Many of these professionals developed severe forms of the disease and, following the introduction of vaccines, were immunized, establishing a scenario of hybrid immunity. This study aimed to evaluate sociodemographic and clinical characteristics, as well as immunogenicity, in a subgroup of HCWs affected by severe COVID-19.

**Methods:** The immunological response was assessed by quantifying anti-S RBD IgG antibodies, with statistical analysis performed using the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests, and Odds Ratios (OR).

**Results:** We included 94 professionals over 18 years of age, enrolled in the SEVACoV-PRO cohort, working at eight centers distributed across four Brazilian regions. The median age was 46 years, with a predominance of female workers (68.1%), individuals self-declaring as Black (61.7%), and nursing staff members (68%). The most frequent comorbidities were hypertension (28.1%), diabetes (19.1%), cardiac disease (8.5%), and obesity (41.4%). Male workers had two-fold greater odds of developing severe COVID-19; Black individuals, 1.7-fold; those with kidney disease, 18.5-fold; individuals with diabetes, 5.2-fold; and those with overweight/obesity, 3.2-fold. Initially, participants with severe COVID-19 exhibited higher anti-S RBD IgG titers. However, at the end of 36 months, the differences compared to control groups were not statistically significant.

**Conclusion:** We conclude that individual factors influenced the risk of COVID-19 severity, but long-term immunogenicity, even among those with hybrid immunity, was found to be similar to that of individuals not affected by severe forms of the disease.

## Introduction

The COVID-19 pandemic, a disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was declared by the World Health Organization (WHO) in March 2020, three months after the first reports of a pneumonia of unknown origin in Wuhan, China. This event triggered the greatest public health crisis of the century, with profound impacts on global public health. SARS-CoV-2 is a single-stranded, positive-sense RNA virus belonging to the genus *Betacoronavirus*, the same as the etiological agents of previous outbreaks, such as SARS-CoV and MERS-CoV[1-5]. The infection mechanism of SARS-CoV-2 is primarily mediated by its Spike (S) surface glycoprotein, which interacts with the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, widely expressed in human tissues, thereby facilitating viral entry and systemic disease dissemination[2-9].

Since its onset, the pandemic has resulted in alarming morbidity and mortality on a global and national scale. In Brazil, the pattern of dissemination followed the global trend, with a significant number of cases and deaths, particularly during the first two years of the crisis[9-11]. The clinical presentation of COVID-19 has proven to be widely heterogeneous, ranging from asymptomatic and mild cases, which account for the majority of infections, to severe and critical forms that affect a significant minority of patients [12-14]. Severe COVID-19 is a complex multifactorial syndrome characterized by a dysregulated inflammatory response, known as a "cytokine storm," which can lead to acute respiratory distress syndrome (ARDS), immunothrombotic coagulopathy, and multi-organ dysfunction[13-16].

In response to the magnitude of the pandemic, the global scientific community developed vaccines in record time, utilizing various technological platforms such as messenger RNA, adenoviral vectors, and inactivated virus. Mass vaccination was established as the primary mitigation tool, contributing to a significant reduction in morbidity and mortality. In Brazil, the National Immunization Program (PNI) implemented a robust campaign, incorporating multiple immunizers and prioritizing groups at higher risk and exposure, such as healthcare professionals. The protection conferred by both natural infection and vaccination depends on a complex adaptive immune response, involving components of humoral immunity, through the production of neutralizing antibodies, and cellular immunity, mediated by CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes[17-25].

In this scenario, the concept of hybrid immunity emerged, observed in individuals who were vaccinated after having been infected with SARS-CoV-2. Scientific evidence

demonstrates that this combination of immunological stimuli may result in more potent, durable responses with a broader neutralization capacity against variants of concern, when compared to the immunity generated by either infection or vaccination alone. However, despite the growing knowledge about hybrid immunity, gaps persist in understanding the behavior of the immune response in specific subpopulations, such as individuals who developed severe forms of COVID-19 and were subsequently vaccinated [26-31].

Therefore, using the database from the SEVACoV-PRO study—an observational, multicenter cohort of Brazilian healthcare professionals—this article aims to describe the sociodemographic and clinical characteristics of professionals who were severely affected by COVID-19, as well as to analyze the behavior of their humoral response in the context of a severe clinical course and subsequent hybrid immunization.

## **Methods**

### **Study Design and Participant Follow-up**

This was an observational, descriptive and analytical study with a dynamic retrospective and prospective cohort design, developed using data collected from the multicenter SEVACoV-PRO study. Recruitment occurred between September 27, 2021, and December 31, 2022. Participants were followed for 36 months, with periodic visits scheduled at 9, 12, 18, 24, 30, and 36 months after the date of their first COVID-19 vaccine dose. Additional visits were conducted between 15 and 45 days after each booster dose. At each visit, questionnaires were administered, and blood samples were collected for humoral response analysis (anti-S RBD IgG antibodies). A control group of unvaccinated individuals was included and followed with the same periodicity.

### **Definition of a Severe Case of COVID-19**

A severe case of COVID-19 was defined as the need for hospitalization due to SARS-CoV-2 infection. This definition is based on the WHO Clinical Progression Scale, which categorizes hospitalized patients between levels 4 (hospitalized, no oxygen therapy) and 9 (invasive mechanical ventilation and circulatory support). Hospitalization was used as an objective marker of clinical severity, ensuring standardization and comparability with international scientific literature.

### **Study Population and Location**

The study population consisted of 94 healthcare professionals recruited from eight research centers across Brazil who presented with severe COVID-19, confirmed by laboratory tests and hospital medical records. For the immunogenicity analysis, two control groups were included, matched in a 1:2 ratio by sex, age group, and research center: a group of 188 participants with a history of mild or moderate COVID-19, and another group of 188 participants with no prior report of the disease.

### **Inclusion and Exclusion Criteria**

Inclusion criteria comprised healthcare professionals with formal employment at participating institutions who experienced severe COVID-19 and consented to the 36-month follow-up. The main exclusion criterion was prior participation in Phase III vaccine efficacy

clinical trials to avoid biases related to populations with characteristics distinct from the general population.

## **Data Management**

Data were extracted from the SEVACoV-PRO study database, managed on the Research Electronic Data Capture (REDCap) platform.

## **Anti-S RBD IgG Antibody Assay**

The humoral response was assessed by quantifying IgG antibodies against the Spike protein's receptor-binding domain (RBD). Analyses were centralized at the Molecular Diagnostics Laboratory of the University Hospital of Brasília (HUB). Serum, obtained by centrifugation and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ , was analyzed using the SARS-CoV-2 IgG II Quant kit (Abbott) via a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) on the ARCHITECT i100sr system. Results were expressed in Arbitrary Units per milliliter (AU/mL), with a positivity cutoff of  $\geq 50.0$  AU/mL.

## **Data Analysis**

Data were analyzed using GraphPad Prism software (v. 9.1.2). Descriptive variables were presented as medians and interquartile ranges or as absolute and relative frequencies. Following normality tests (Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov), the non-parametric Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests with Dunn's post-hoc correction were used for intergroup comparisons. The association between variables and the outcome of severe COVID-19 was assessed using Odds Ratios (OR) with a 95% confidence interval. Kaplan-Meier survival analysis was used to evaluate the time to the development of a severe post-vaccine case. The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## **Ethical Aspects**

The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Brasilia (No. 4.888.668). All participants signed an Informed Consent Form (ICF), and data confidentiality was maintained in accordance with current legislation.

## Results

### Sociodemographic and clinical characteristics of the study population

The study population included 94 healthcare professionals with a history of severe COVID-19. The majority were female (68.1%), although the proportion of male participants (31.9%) was higher than that observed in the general SEVACoV-PRO cohort (18.9%). The median age was 46 years, with a predominance of the 40–49 age group (41.5%), a profile similar to the general cohort (table 1).

**Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of the study population**

<b>Variables</b>	<b>N (100%)</b>
<b>Sex</b>	
Female	64 (68.1%)
Male	30 (31.9%)
Total	94 (100%)
<b>Age</b>	
Median	46 years
Maximum	72 years
Minimum	22 years
<b>Age group (years)</b>	
18-29	6 (6.%)
30-39	18 (19.1%)
40-49	39 (41.5%)
50-59	17 (18.1%)
> 60	14 (14.9%)
<b>Race/Color</b>	
Black*	58 (61.7%)
White	33 (35.1%)
Asian (yellow)	2 (2.1%)
Not reported	1 (1.1%)
<b>Profession</b>	
Nursing technician	36 (38.2%)
Nurse	28 (29.8%)
Physician	10 (10.6%)
Pharmacist	5 (5.3%)
Radiology technician	4 (4.3%)
Laboratory technician	4 (4.3%)
Psychologist	2 (2.1%)
Physiotherapist	2 (2.1%)
Social worker	2 (2.1%)

**To be continued**

Medical physician	1 (1.1%)
<b>Research center</b>	
HUB-UnB	22 (23.4%)
HU-UFES	16 (17.0%)
INC	14 (14.9%)
HUMAP-UFMS	12 (12.8%)
HU-UFS	10 (10.6%)
UERJ	9 (9.6%)
HC-UFMG	6 (6.4%)
HE-UFPeI	5 (5.3%)
<b>Comorbidities</b>	
Systemic arterial hypertension	27 (28.7%)
Diabetes mellitus	18 (19.1%)
Cardic disease	8 (8.5%)
Rheumatologic disease	7 (7.4%)
Pulmonary disease	6 (6.3%)
Kidney disease	5 (5.3%)
Neoplasia (in the last 5 years)	4 (4.2%)
Immunodeficiency	2 (2.1%)
<b>Smoking status</b>	
No	82 (87.2%)
Yes	2 (2.1%)
Former smoker	10 (10.6%)
<b>Body mass index (BMI)</b>	
Underweight	1 (1.1%)
Normal weight (eutrophic)	16 (17.0%)
Overweight	38 (40.4%)
Obesity	39 (41.4%)
<b>At least one comorbidity or risk factor</b>	<b>83 (88.3%)</b>

\*Participants self-identifying as 'Pardo' (Brown/Mixed-race) or 'Preto' (Black) were aggregated into the 'Black' category, as per the official race/color classification used by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE).

Regarding self-declared race/color, a prevalence of Black individuals (Pardos and Pretos) was observed (61.7%), a higher proportion than in the general cohort (48.9%). Nursing staff (technicians and nurses) constituted the majority of professionals (68.0%) as seen in table 1, a distribution similar to the general cohort.

The analysis of pre-existing conditions was a central finding: 88.3% of participants with severe disease reported at least one comorbidity. The most prevalent were obesity (41.4%), systemic arterial hypertension (28.7%), and diabetes mellitus (19.1%). These frequencies were notably higher than those in the general cohort (22.3%, 14.0%, and 4.6%, respectively).

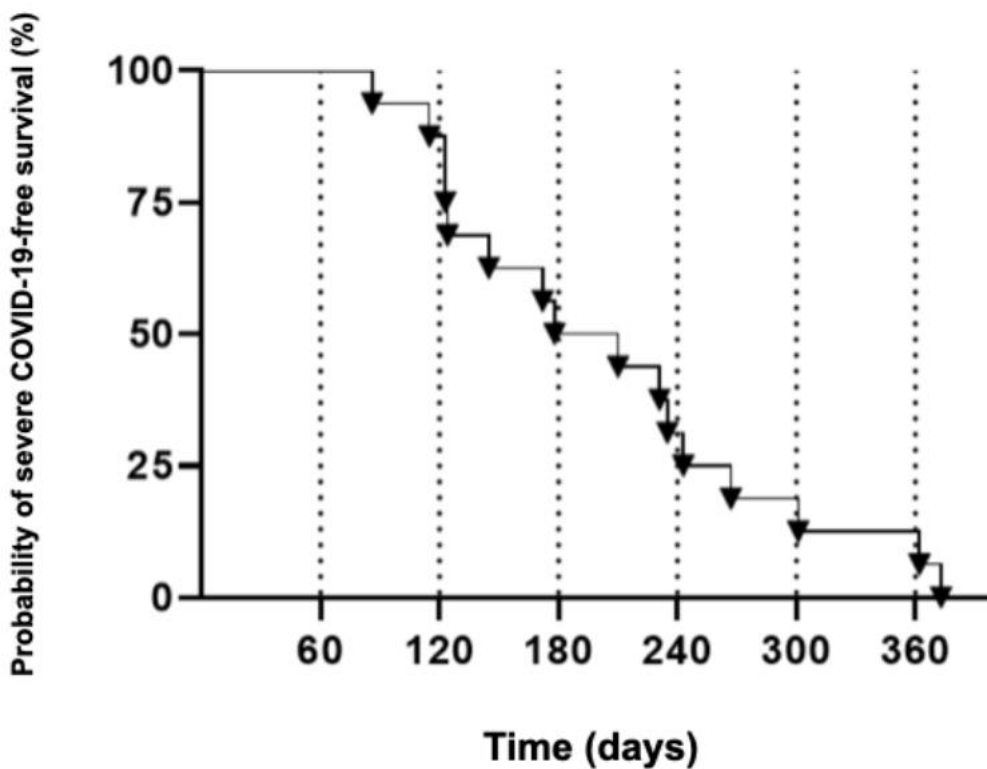
Corroborating this finding, 81.8% of the sample had a Body Mass Index (BMI) above the normal range, divided between overweight (40.4%) and obesity (41.4%). The proportion of obesity in the severe group was substantially greater than in the general cohort (41.4% vs. 22.3%), while the proportion of participants with normal weight (eutrophic) was considerably lower (17.0% vs. 39.6%).

Primary vaccination schedule coverage was 98.9%, with the CoronaVac vaccine being the most utilized (81.9%), followed by ChAdOx1-S (14.8%). Adherence to the first booster dose (B1) was high (91.5%), administered almost exclusively with the BNT162b2 (Pfizer) immunizer. However, a progressive decline in adherence to subsequent doses was observed. Only 53.1% of participants received the second booster (B2), which was characterized by a diversity of immunizers. The bivalent vaccine (BA.4/BA.5) was administered to 34.0% of the study population during the 36-month follow-up period.

### **Severe COVID-19 cases after the primary vaccination regimen**

The temporal analysis of severe COVID-19 cases relative to vaccination status revealed that the event frequency increased proportionally with the time elapsed since the last received dose. The Kaplan-Meier survival curve (figure 1) demonstrates a progressive reduction in the proportion of individuals who remained free of severe COVID-19 over time post-vaccination. It was observed that the majority of severe cases occurred after 120 days following the last dose. Individuals who did not experience the event by the end of the follow-up period were censored in the analysis, which estimated the cumulative risk of developing the disease.

Figure 1: Probability (%) of severe case-free survival over time



### Odds ratio for a severe case in the SEVACoV-PRO study

Odds Ratio (OR) analysis was performed to identify factors associated with severe COVID-19 by comparing the interest group (N=94) with the rest of the SEVACoV-PRO cohort. Two sociodemographic characteristics showed a statistically significant association with the outcome: male participants (OR 2.04;  $p=0.0021$ ; CI: 1.31-3.17) and those of Black race/color (OR 1.72;  $p=0.013$ ; CI: 1.12-2.65). No specific professional category demonstrated higher risk, and the research center was not associated with the event (table 2).

Conversely, comorbidities showed the strongest associations with severe illness. Kidney disease demonstrated the highest risk magnitude (OR 18.55;  $p<0.001$ ; CI: 6.6-52.15), followed by diabetes mellitus (OR 5.26;  $p<0.001$ ; CI: 3.09-8.95) and overweight/obesity (OR 3.2;  $p<0.001$ ; CI: 1.9-5.5). Notably, in this study, being elderly, having pulmonary disease, or being a smoker was not associated with a greater chance of developing severe COVID-19 (table 2).

**Table 2: Odds Ratios (OR) of sociodemographic and clinical characteristics associated with the occurrence of severe COVID-19 among healthcare professionals**

<b>Variables</b>	<b>Category</b>	<b>OR (CI 95%)</b>	<b>P-value</b>
Sex	Male	2.04 (1.31-3.17)	0.0021
	Elderly	1.52 (0.85-2.7)	0.17
Race/color	White	1 (ref.)	---
	Asian (yellow)	1.31 (0.31-5.56)	0.708
	Indigenous	-	---
	Black*	1.72 (1.12-2.65)	0.013
Profession	Nursing staff**	1 (ref.)	---
	Physician	0.61 (0.31-1.02)	0.159
	Pharmacist	0.79 (0.31-1.99)	0.628
	Physiotherapist	0.44 (0.10-1.80)	0.257
	Other professionals	0.52 (0.28-0.95)	0.034
Research center	HUB-UnB	1 (ref.)	---
	HU-UFS	0.51 (0.24-1.09)	0.083
	HUMAP-UFMS	0.63 (0.31-1.28)	0.203
	HUCAM-UFES	0.92 (0.48-1.77)	0.808
	UERJ	0.52 (0.23-1.41)	0.103
	HC-UFMG	0.45 (0.18-1.11)	0.086
	INC	1.06 (0.54-2.10)	0.852
	HE-UFPeI	0.41 (0.15-1.10)	0.079
Comorbidities	Systemic arterial hypertension	2.55 (1.62-4.02)	<0.001
	Diabetes mellitus	5.26 (3.09-8.95)	<0.001
	Cardiac disease	3.52 (1.67-7.41)	0.0035
	Pulmonary disease	1.27 (0.59-2.77)	0.4817
	Rheumatologic disease	2.24 (1.02-4.92)	0.0477
	Kidney disease	18.55 (6.6-52.15)	<0.001
	Neoplasia (in the last 5 years)	2.23 (0.80-6.20)	0.1174
	Immunodeficiency	1.84 (0.44-7.65)	0.307
Habit	Smoking	0.47 (0.11-1.74)	0.4409
Body mass index	Overweight/obesity	3.20 (1.90-5.50)	<0.001

\*Participants who self-reported as 'Pardo' and 'Preto' were grouped together as 'Black', in accordance with the race/color classification adopted by the IBGE (Brazilian Institute of Geography and Statistics)

\*\* "Nursing staff" comprises nursing technicians or assistants, in addition to nurses.

## Analysis of the humoral response (anti-S RBD IgG antibody levels) in participants with severe COVID-19

The assessment of the humoral response (anti-S RBD IgG antibodies) was conducted to describe the longitudinal variations in participants with hybrid immunization who had experienced severe COVID-19. The baseline median (V1) antibody titer was 14,858 AU/mL (range: 134.9–385,798 AU/mL). Longitudinal follow-up demonstrated that the highest median antibody titer was observed at 12 months post-first vaccine (18,352 AU/mL).

When comparing the baseline visit (V1) with subsequent visits, an absolute, though not statistically significant, increase in medians was noted at 12 months (18,352 AU/mL) and 18 months (15,061 AU/mL). Subsequently, a reduction in medians was observed at 24 months (14,118 AU/mL), 30 months (12,500 AU/mL), and 36 months (12,142 AU/mL), also with no statistical difference compared to V1.

The comparative analysis from the 12-month peak (18,352 AU/mL) showed sustained declines in median antibody levels at subsequent visits, with the largest reduction observed at 36 months (12,142 AU/mL). However, despite the notable reduction in medians over time, none of the longitudinal comparisons between follow-up visits showed a statistically significant difference (Figure 2-A).

In this study phase, we sought to evaluate the immune system response of participants who presented with severe COVID-19 after receiving SARS-CoV-2 vaccine booster doses. The analysis of the humoral response in this group is fundamental to understanding the dynamics of hybrid immunization and the variations in antibody levels over time, contributing to the comprehension of vaccination efficacy in individuals with a history of severe infection.

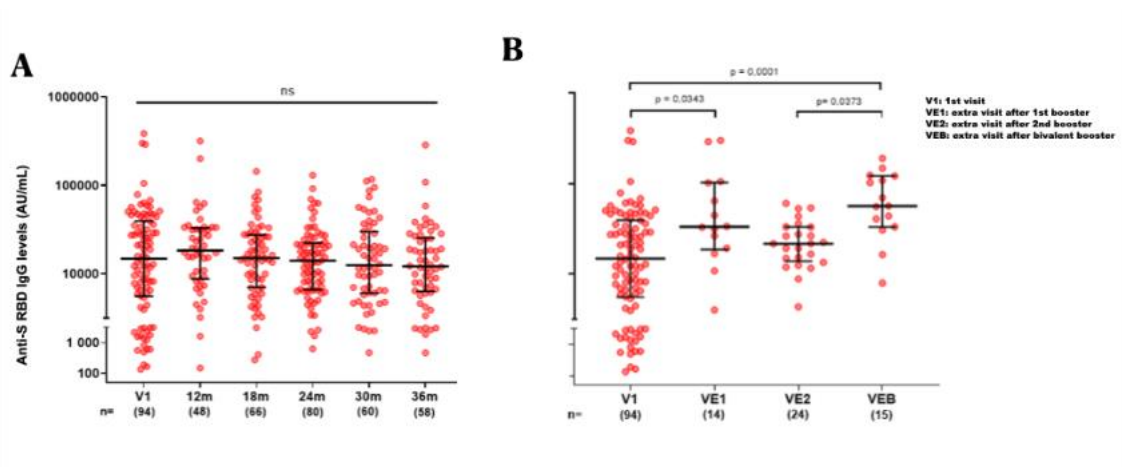


Figure 2: A: Anti-S RBD IgG antibody levels. Presentation of anti-S RBD IgG antibody levels from samples collected at the first visit (V1), 12-month (12m), 18-month (18m), 24-month (24m), 30-month (30m), and 36-month (36m) visits after the first COVID-19 vaccine dose. Antibody levels are represented on a log<sub>10</sub> scale. The number of participants at each visit's collection is shown in parentheses below the respective visit. ns - non-significant in comparisons between visits; B: Presentation of anti-S RBD IgG antibody levels from samples collected at the first visit (V1) and at the extra visits (VE) after booster vaccine doses (15-45 days after receiving the immunizer). The graphs are presented on a log<sub>10</sub> scale. The number of participants at each visit's collection is shown in parentheses below the respective visit. A statistical difference was observed in the comparisons between V1 vs. VE1 ( $p=0.03$ ), V1 vs. VEB ( $p=0.0001$ ), and VE2 vs. VEB ( $p=0.03$ ).

When observing the antibody concentration after booster doses, a significant increase in immunogenicity was noted. The first booster dose in our population was predominantly administered with the Pfizer vaccine (76 participants received this immunizer, representing 88.3%). The second booster dose was highly diversified, with 38% of participants receiving ChAdOx1-S (AstraZeneca), 30% receiving BNT162b2 (Pfizer), and 28% receiving Ad.26.COVS.2 (Janssen). The only bivalent immunizer available to our population was BA.4/BA.5 (Pfizer), and 34% of participants received this vaccine.

Comparing V1 with the extra visit (VE1), conducted 15-45 days after the first booster dose, a greater than 2-fold increase in the median antibody concentration was found (14,858 vs. 33,339 AU/mL), showing a robust difference between the analyzed data groups ( $p=0.0343$ ). An approximately 1.5-fold increase in the median was also observed (14,858 vs. 21,659 AU/mL) when comparing V1 with the second extra visit (VE2), conducted after participants received the 2nd booster; however, there was no statistical difference between the groups (Figure 2-B).

The greatest difference was observed when comparing antibodies from V1 and the extra visit (VEB) conducted after the bivalent immunizer dose, when the antibody concentration more than tripled (14,858 vs. 56,601 AU/mL), with a p-value of 0.0001. The stimulus for antibody production induced by vaccination with extra doses was observed even when comparing the collections between the second extra visit (VE2) and the bivalent booster visit (VEB). In this comparison, the antibody concentration increased more than 2.5-fold, from 21,659 to 56,601 AU/mL ( $p=0.0373$ ), as demonstrated in Figure 2-B.

## Analysis of the humoral response (anti-S RBD IgG antibody levels) in participants with severe COVID-19 vs. participants with no reported COVID-19 vs. participants with mild or moderate COVID-19

A comparative analysis of immunogenicity (anti-S RBD IgG) was conducted between the severe COVID-19 group and two matched control groups (1:2 by center, age group, and sex): one with no reported COVID-19 and another with mild/moderate COVID-19. Comparisons were made at the V1, 12, 24, and 36-month visits (fig.3).

At the baseline visit (V1), the severe disease group showed a significantly higher median antibody titer (14,858 AU/mL) compared to the control group with no COVID-19 (8,485 AU/mL;  $p=0.0216$ ). The comparison with the mild/moderate group (11,542 AU/mL) showed no statistical difference (fig.3).

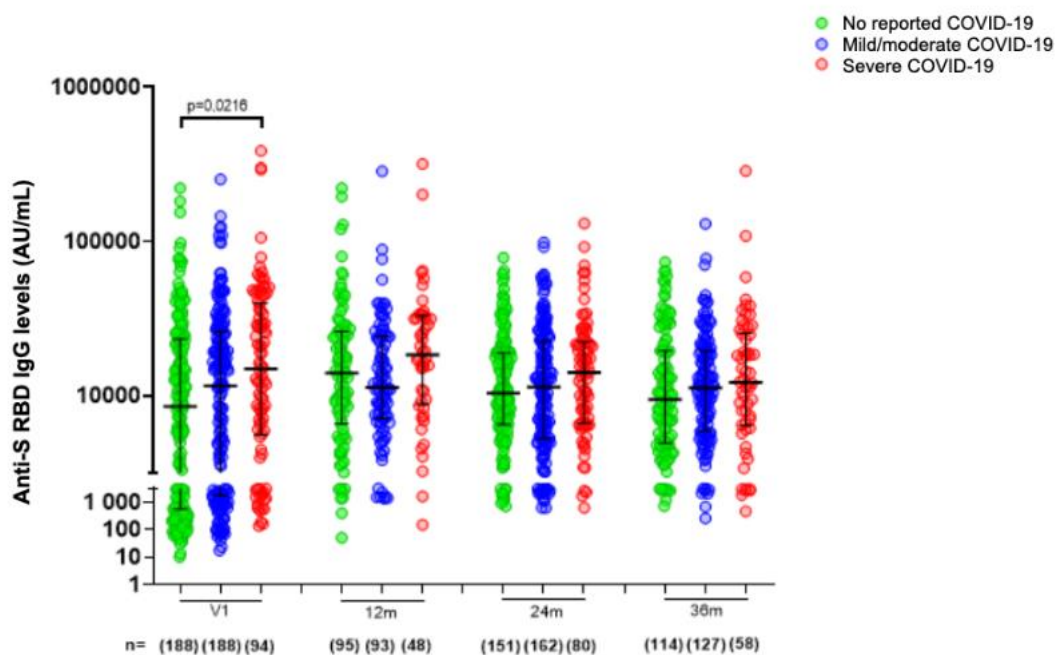


Figure 3: Presentation and comparison of anti-S RBD IgG antibody levels in the severe COVID-19 participant group, the mild/moderate COVID-19 control group, and the no reported COVID-19 control group at the first visit (V1), 12-month (12m), 24-month (24m), and 36-month (36m) visits after the first COVID-19 vaccine dose. The graphs are presented on a log<sub>10</sub> scale. The number of participants at each visit's collection is represented in parentheses below the respective visit. Anti-S RBD IgG antibody levels in the comparison between the severe COVID-19 group vs. the no reported COVID-19 group showed a statistical difference ( $p=0.0216$ ). The remaining comparisons between the groups at each visit did not show a significant difference.

In the follow-up visits (12, 24, and 36 months), the severe COVID-19 group consistently maintained higher median antibody titers than both control groups (no COVID-19 and mild/moderate). However, despite the numerical superiority observed at all time points, none of these longitudinal comparisons reached statistical significance ( $p > 0.9999$  in all comparisons). The data suggest that although the initial immune response was more robust in the severe group, the difference in antibody concentrations among the groups diminished over the 36 months of follow-up.

## Discussion

This study analyzed the sociodemographic and clinical variables of healthcare workers (HCWs) who were severely affected by COVID-19, a population of fundamental importance in confronting the pandemic and characterized by a high level of viral exposure.

### Sociodemographic and Occupational Profile

The population of interest was predominantly female (68.1%), a fact consistent with the profile of the Brazilian healthcare workforce. The National Registry of Health Establishments (CNES) described that over 75% of active HCWs in Brazil are female [30]. Furthermore, according to the National Public Health School (ENSP) – Fiocruz's Health Human Resources observatory, in its study on the health workforce during the COVID-19 pandemic, female professionals accounted for approximately 77% of all health positions occupied during the pandemic [30, 31]. Gondin et al. (2023) also confirmed the high prevalence of female professionals (78%) in their research with HCWs at COVID-19 referral hospitals in Bahia [32].

Duarte et al. (2020) described the characteristics of 184 HCWs hospitalized for COVID-19 across 18 Brazilian states. The majority were female (59.8%), which aligns with the present research. It was noted, however, that the ratio of female to male professionals in that study (1.4:1) was lower than that observed in our population (2.1:1), suggesting a relative increase in males among the severe cases in our cohort [33].

Regarding the representative age group, the majority of professionals severely affected by COVID-19 were between 30 and 49 years old (60.6%). This differs from the reality presented by the ObservaRH ENSP, which showed 44% of HCWs were aged 36 to 50 [31]. The same observatory showed that 38% of workers were up to 35 years old. As noted, our study's population had only 6.8% of participants aged 30 or younger. These differences are justified by the fact that our study evaluated a population stratum that presented severe COVID-19 cases; it is widely documented that advanced age is one of the most significant risk factors for severe disease. The ENSP describes the general HCW population active during the pandemic, without discriminating by disease status. Therefore, a subpopulation with older age ranges was expected in our research [31, 34].

Our age findings are consistent with Gondim et al. (2023), who reported 61.0% of participants aged 30-49 [32]. Our population of interest had a very similar proportion

(60.6%). Furthermore, the median age in our severe case cohort was 46 years (range 22-72), similar to Duarte et al. (2020), who observed a median of 44 years (range 23-85) and an almost identical proportion of elderly individuals (14.9% vs. 14.1%) [33].

This sample of severe cases comprised 68.0% nursing professionals (technicians, assistants, and nurses). This proportion is higher than that demonstrated by ObservaRH ENSP (58.8%). Physicians represented 10.6%, a proportion lower than the 22.6% described by the observatory. This difference is likely justified by the nature of nursing work, which exposes this category to higher viral loads and a greater possibility of COVID-19 illness [30, 31]. Pharmacists were also notable (5.3%) among severe cases, differing from the ENSP description (1.6%) [31].

Comparing our professional category distribution with Duarte et al. (2020), both studies showed a predominance of nursing staff (68.0% and 48.4%, respectively) and physicians as the second-largest group (10.6% and 27.2%, respectively). The percentage difference may be due to 15.7% of participants in the Duarte et al. study not reporting their professional category [33].

The variable race/color showed the greatest difference compared to the ENSP observatory data. The severe COVID-19 group in SEVACoV-PRO was 61.7% Black (encompassing *pretos* and *pardos*), whereas the ENSP reported 39.9% for this same race/color. White individuals represented 29.8% in our study, versus 57.7% in the ENSP description [31]. This wide discrepancy can be attributed to Black race/color being considered a risk factor for severe COVID-19, leading to a higher proportion in our research [31]. There is no evidence that individuals of different races or colors have biological or metabolic factors that modify the chance of contracting COVID-19. The explanation for the higher proportional prevalence of Black individuals with severe cases, or higher lethality, is directly related to the less favorable socioeconomic factors more frequently faced by the Black population [35].

Studies with HCWs from other countries during the pandemic show points of convergence. Martin et al. (2022) in the UK described a predominantly female cohort (75.1%) with a median age of 45 [36]. Conversely, in that cohort, only 30% belonged to minority ethnic groups. Our study population included 63.9% of participants from minority groups (61.7% Black and 2.1% East Asian). Another US study (Hughes et al., 2020) similarly showed a predominance of female workers (79%), a median age of 41, and 47% White non-

Hispanic, 26% Black, 12% Hispanic, and 9% Asian participants [37]. Again, age and sex distribution are consistent with our data, but the ethnic distribution is highly discordant. These differences in the ethno-racial composition of the health workforce between Brazil, the US, and the UK are justified by distinct historical, social, and political contexts that have shaped access to education and occupational positions [38, 39, 40].

### **Comorbidities and Risk Factors Associated with Severe COVID-19**

Comorbidities are extremely important for understanding the study's clinical profile, as it is widely described that individuals with comorbidities have a higher chance of developing severe COVID-19 [37, 42–47]. Our data show that 62.7% of participants had one or more comorbidities associated with severe COVID-19. The most reported was systemic arterial hypertension (SAH) (28.7%), followed by diabetes (19.1%) and heart disease (8.5%).

Duarte et al. (2020) showed a lower proportion (50%) of comorbidities among hospitalized HCWs, with cardiovascular disease (including SAH) at 20.1% and diabetes at 13.0% [33]. Hughes et al. (2020) demonstrated prevalences of cardiovascular disease (18.0%), pulmonary disease (16.0%), and diabetes (13.0%) [37]. Guerrero-Torres et al. (2021) in Mexico reported much lower prevalences (SAH 10.4%, diabetes 6.9%), though their study included all HCWs infected with COVID-19, not just severe cases, which influences the comparison [47]. Similarly, Santos et al. (2024) also described lower prevalences (SAH 13.1%, diabetes 3.2%) in a non-severe cohort [48].

Our results are consistent with global literature. In a meta-analysis by Fathi et al. (2021) of the general population with severe COVID-19 (n=121,437), the prevalences of SAH (28.3%) and kidney disease (5.2%) were observed, comparing closely with our sample (28.7% and 5.3%, respectively). Diabetes prevalence was higher in our cohort (19.1% vs. 14.3%), while heart disease was slightly lower (8.5% vs. 12.3%) [42]. A systematic review by Chenchula et al. (2023) of hospitalized patients also showed high prevalences, though generally higher than ours for diabetes (27.0% vs. 19.1%) and hypertension (39.0% vs. 28.7%). However, obesity was more prevalent in our severe cohort than in the review (41.4% vs. 27.0%) [43].

The Odds Ratio (OR) analysis identified significant associations between severe COVID-19 and male sex, Black race, SAH, heart disease, diabetes mellitus, rheumatologic

disease, kidney disease, and obesity. These findings align with previous studies demonstrating higher risk among males, individuals with metabolic comorbidities, and populations of historically disadvantaged race or ethnicity [37, 42–47].

Zheng et al. (2020) showed in a meta-analysis that the chance of severe illness was 3.68 times higher in patients with diabetes and 5.19 times higher in those with cardiovascular disease [44]. Another meta-analysis by Zhou et al. (2020) reported ORs for severe COVID-19 of 2.29 for obesity, 2.75 for hypertension, 2.73 for diabetes, 3.05 for heart disease, and 2.37 for kidney disease [45]. These data ratify our findings. The standout finding in our study was chronic kidney disease (OR 18.55), corroborating studies suggesting it as a primary determinant of unfavorable outcomes [49]. Kreutmair et al. (2022) described an OR of 16.2 for severe COVID-19 in participants with CKD, very similar to our observation. The same author described a distinct pattern of immune response in these patients, including general dysregulation, hyperactivated and exhausted T-cells, and compromised innate immunity, which helps explain the highly elevated OR in our cohort [46].

### **Severe COVID-19 Cases After Primary Vaccination Regimen**

A survival analysis identified 16 participants who developed severe disease even after completing the primary vaccination regimen. All episodes occurred after a significant interval since the last dose: the first case was recorded 86 days post-vaccination, and the second at 115 days. The scientific literature has shown that protective antibody levels against SARS-CoV-2 undergo progressive decline, observable as early as the third month post-vaccination [50]. Khoury et al. (2021) showed that four months post-second dose, mean IgG levels were only 6.3% of their peak [51]. These findings suggest that the sustained decrease in antibody titers may compromise protection over time.

Decru et al. (2022) evaluated humoral response durability in hybrid and vaccine-only HCWs. Although the hybrid group showed a less pronounced drop, both profiles exhibited relevant reductions: after six months, median anti-S RBD IgG titers fell 68% in the hybrid group and 87% in the vaccine-only group [52]. In our analysis, 50% of participants who developed severe COVID-19 did so after 180 days, and the remainder (50%) only after 360 days. These findings suggest a correlation between time elapsed since immunization and vulnerability to severe outcomes, consistent with serological decline.

## **Robust and Lasting Immune Response in Participants with Severe COVID-19: Hybrid Immunity**

We observed that participants with a history of severe COVID-19 mounted an expressive immune response following vaccination. Comparisons of antibody titers after monovalent and bivalent booster doses revealed significant increases in IgG production.

Several studies corroborate these findings, describing intensified humoral responses in individuals with prior exposure. Gobbi et al. (2021) demonstrated a rapid and intense response in previously infected HCWs after the first BNT162b2 dose [53]. Similarly, Gluck et al. (2022) reported higher and more durable titers, as well as higher avidity antibodies, in previously infected individuals [54]. In our study, the greatest response increase occurred after the bivalent booster, consistent with the literature [54]. Studies by Vasin et al. (2023), Hirotsu et al. (2023), and Tan et al. (2023) confirmed the superiority of bivalent boosters over monovalent ones, showing more intense and accelerated humoral responses and T-cell recruitment [25, 26, 55].

Our results also demonstrated that participants with severe prior infection had higher antibody titers compared to both infection-naïve individuals and those with mild/moderate disease, as previously described [53, 54]. However, over the 36-month follow-up, we observed a progressive reduction in the difference between the median IgG titers among the groups. By the end of the period, the difference between the severe and non-severe groups became less pronounced, suggesting a convergence of the humoral immune response over time. This dynamic was partially observed by Dinc et al. (2022) in participants who received the CoronaVac vaccine; however, unlike our findings, their study did not identify a significant impact of prior infection severity on post-vaccination antibody levels [55].

## References

1. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 1º de dezembro de 2020;551:1–9.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 de fevereiro de 2020;395(10223):497–506.
3. Histórico da emergência internacional de COVID-19. <https://www.paho.org/pt/historico-da-emergencia-internacional-covid-19>. 2025. Website Organização Pan-Americana de Saúde.
4. Mingaleeva RN, Nigmatulina NA, Sharafetdinova LM, Romozanova AM, Gabdoulkhakova AG, Filina Y V., et al. Biology of the SARS-CoV-2 Coronavirus. Vol. 87, *Biochemistry (Moscow)*. 2022. p. 1662–78.
5. Khalil OAK, Khalil S da S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Rev Med (Rio J)*. 10 de dezembro de 2020;99(5):473–9.
6. Mortes por COVID-19 | Painel da OMS COVID-19 (who.int). <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?m49=001&n=c>. 2025. Website Organização Mundial da Saúde.
7. Casos de COVID-19 | Painel da OMS (who.int). <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=001&n=c>. 2025. Website Organização Mundial da Saúde.
8. [https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html) [Internet]. 2025. Website Ministério da Saúde - COVID-19 NO BRASIL.
9. Health Organization W. Guideline Clinical management of COVID-19: living guideline [Internet]. 2023. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>.
10. Zunyou Wu, Jennifer M. MacGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–1242 doi:10.1001/jama.2020.2648. 24 de fevereiro de 2020;
11. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari N, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020. p. e192–7.
12. Thibeault C, Mühlemann B, Helbig ET, Mittermaier M, Lingscheid T, Tober-Lau P, et al. Clinical and virological characteristics of hospitalised COVID-19 patients in a German tertiary care centre during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic: a prospective observational study. *Infection*. 1º de agosto de 2021;49(4):703–14.
13. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 9 de julho de 2020;383(2):120–8.
14. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 28 de maio de 2020;181(5):1036–1045.e9.
15. Yaugel-Novoa M, Bourlet T, Paul S. Role of the humoral immune response during COVID-19: guilty or not guilty? Vol. 15, *Mucosal Immunology*. Springer Nature; 2022. p. 1170–80.
16. Ioannidis JPA, Pezzullo AM, Cristiano A, Boccia S. Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024. *JAMA Health Forum* [Internet]. 25 de julho de 2025;6(7):e252223. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama-health-forum/fullarticle/2836434>
17. Abbas N, Babar ZUD. Marketing authorization of COVID-19 vaccines across UK, EU, and the US: fact-checking and the implications for future research. Vol. 14, *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. BioMed Central Ltd; 2021.

18. Silva TMR da, Maia ACMS, Malta SE de P, Pereira CV da C, Rezende BM, Resende CB de. Vacinas contra a COVID-19: principais plataformas e bases imunológicas. Em: Estratégias de vacinação contra a COVID-19 no Brasil: capacitação de profissionais e discentes de enfermagem. Editora ABEn; 2021. p. 41–51.
19. VACINAS - COVID-19. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/coronavirus/vacinas>. 2025. Website Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
20. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Estratégia de vacinação contra a Covid19. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/.../Estratégia%20de%20Vacinação%20contra%20a%20Covid19.pdf> Acesso em: 16 jun. 2025. [Internet]. Disponível em: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
21. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. Sars-Cov-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
22. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. Cell. 12 de novembro de 2020;183(4):996-1012.e19.
23. Zhang Z, Mateus J, Coelho CH, Dan JM, Moderbacher CR, Gálvez RI, et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. Cell. 7 de julho de 2022;185(14):2434-2451.e17.
24. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell. 28 de maio de 2020;181(5):1036-1045.e9.
25. Hirotsu Y, Sugiura H, Takatori M, Mochizuki H, Omata M. Antibody Response to the BA.5 Bivalent Vaccine Shot: a Two-Year Follow-Up Study following Initial COVID-19 mRNA Vaccination. Microbiol Spectr. 15 de junho de 2023;11(3).
26. Vasin A V., Stukova MA. Bivalent omicron (BA.1) booster vaccination against SARS-CoV-2. Vol. 23, The Lancet Infectious Diseases. Elsevier Ltd; 2023. p. 880–1.
27. AbdelWareth L, Alhousani F, Abuyadek R, Donnelly J, Leinberger-Jabari A, Atef S, et al. Natural infection versus hybrid (natural and vaccination) humoral immune response to SARS-CoV-2: a comparative paired analysis. Front Immunol. 2023;14.
28. Tsagkli P, Geropeppa M, Papadatou I, Spoulou V. Hybrid Immunity against SARS-CoV-2 Variants: A Narrative Review of the Literature. Vol. 12, Vaccines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
29. Lee N, Nguyen L, Austin PC, Brown KA, Grewal R, Buchan SA, et al. Protection Conferred by COVID-19 Vaccination, Prior SARS-CoV-2 Infection, or Hybrid Immunity Against Omicron-Associated Severe Outcomes among Community-Dwelling Adults. Clinical Infectious Diseases. 15 de maio de 2024;78(5):1372–82.
30. <https://cnes.datasus.gov.br/> [Internet]. 2025. Website do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) - Acesso em 04/07/25 às 10:55h.
31. <https://observarh.ensp.fiocruz.br/pt-br> [Internet]. 2025. Website da Estação ObservaRH ENSP - Observatório de Recursos Humanos em Saúde da ENSP - Acessado em 04/07/25 às 11:50h.
32. Gondim SMG, Simões ACA, Andrade RS, Silva PAR da, Meireles FS, Brito JT de, et al. Profissionais de Saúde, Condições de Trabalho e Pandemia da Covid-19: Um Estudo no Contexto do SUS-Bahia. Revista Psicologia e Saúde. 23 de fevereiro de 2024;e15232498.
33. Duarte MMS, Haslett MIC, de Freitas LJA, Gomes NTN, da Silva DCC, Percio J, et al. Description of COVID-19 hospitalized health worker cases in the first nine weeks of the pandemic, Brazil, 2020. Epidemiologia e Serviços de Saude. 2020;29(5).
34. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. The BMJ. 22 de maio de 2020;369.
35. Abrams EM et al. COVID-19 and the impact of social determinants of health. The Lancet Respiratory Medicine, Volume 8, Issue 7, 659 - 661 [Internet]. 2020;(7). Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet->

36. Martin CA, Pan D, Melbourne C, Teece L, Aujayeb A, Baggaley RF, et al. Risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a multiethnic cohort of United Kingdom healthcare workers (UK-REACH): A cross-sectional analysis. *PLoS Med.* 1º de maio de 2022;19(5).
37. Hughes MM, Groenewold MR, Lessem SE, Xu K, Ussery EN, Wiegand RE, et al. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 — United States, February 12–July 16, 2020 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/faq-surveillance.html>;
38. Hrsa. About the National Center for Health Workforce Analysis. 2024.
39. Salsberg E, Richwine C, Westergaard S, Portela Martinez M, Oyeyemi T, Vichare A, et al. Estimation and Comparison of Current and Future Racial/Ethnic Representation in the US Health Care Workforce. *JAMA Netw Open.* 31 de março de 2021;4(3).
40. Coelho R RRHT. Improvements in data completeness in health information systems reveal racial inequalities : longitudinal national data from hospital admissions in Brazil 2010-2022; *internacional journal for equity in health* (2024), 23; 143.
41. Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M, et al. The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study. *PLoS One.* 1º de fevereiro de 2021;16(2 February).
42. Chenchula S, Vidyasagar K, Pathan S, Sharma S, Chavan MR, Bhagavathula AS, et al. Global prevalence and effect of comorbidities and smoking status on severity and mortality of COVID-19 in association with age and gender: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep.* 1º de dezembro de 2023;13(1).
43. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Vol. 81, *Journal of Infection.* W.B. Saunders Ltd; 2020. p. e16–25.
44. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. Vol. 99, *International Journal of Infectious Diseases.* Elsevier B.V.; 2020. p. 47–56.
45. Kreutmair S, Kauffmann M, Unger S, Ingelfinger F, Núñez NG, Alberti C, et al. Preexisting comorbidities shape the immune response associated with severe COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1º de agosto de 2022;150(2):312–24.
46. Guerrero-Torres L, Caro-Vega Y, Crabtree-Ramírez B, Sierra-Madero JG. Clinical Characteristics and Mortality of Health-Care Workers with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Mexico City. *Clinical Infectious Diseases.* 1º de julho de 2021;73(1):E199–205.
47. Santos VCV, Januário G da C, Dully RA, Silva PG da, Santos SVM dos. AVALIAÇÃO DO PERFIL DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE CONTAMINADOS PELA COVID-19 NO BRASIL. *Enfermagem em Foco.* 10 de setembro de 2024;15.
48. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Vol. 52, *International Urology and Nephrology.* Springer; 2020. p. 1193–4.
49. Nomura Y, Sawahata M, Nakamura Y, Koike R, Katsube O, Hagiwara K, et al. Attenuation of Antibody Titers from 3 to 6 Months after the Second Dose of the BNT162b2 Vaccine Depends on Sex, with Age and Smoking Risk Factors for Lower Antibody Titers at 6 Months. 2021; Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines>
50. Khoury J, Najjar-Debbiny R, Hanna A, Jabbour A, Abu Ahmad Y, Saffuri A, et al. COVID-19 vaccine – Long term immune decline and breakthrough infections. *Vaccine.* 26 de novembro de 2021;39(48):6984–9.
51. Decru B, Van Elslande J, Steels S, Van Pottelbergh G, Godderis L, Van Holm B, et al. IgG Anti-Spike Antibodies and Surrogate Neutralizing Antibody Levels Decline Faster 3 to 10 Months After BNT162b2 Vaccination Than After SARS-CoV-2 Infection in Healthcare Workers. *Front Immunol.* 15 de junho de 2022;13.

52. Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldrier S, et al. Antibody response to the bnt162b2 mrna covid-19 vaccine in subjects with prior sars-cov-2 infection. *Viruses*. 1º de março de 2021;13(3).
53. Glück V, Tydykov L, Mader AL, Warda AS, Bertok M, Weidlich T, et al. Humoral immunity in dually vaccinated SARS-CoV-2-naïve individuals and in booster-vaccinated COVID-19-convalescent subjects. *Infection*. 1º de dezembro de 2022;50(6):1475–81.
54. Tan CY, Chiew CJ, Pang D, Lee VJ, Ong B, Wang LF, et al. Effectiveness of bivalent mRNA vaccines against medically attended symptomatic SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospital admission among SARS-CoV-2-naive and previously infected individuals: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 1º de dezembro de 2023;23(12):1343–8.
55. Dinc HO, Saltoglu N, Can G, Balkan II, Budak B, Ozbey D, et al. Inactive SARS-CoV-2 vaccine generates high antibody responses in healthcare workers with and without prior infection. *Vaccine*. 3 de janeiro de 2022;40(1):52–8.