

## Resposta imune humoral anti-SARS-CoV-2 para diferentes cepas virais após vacinação completa com Sinovac-CoronaVac e Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S) em uma população de trabalhadores da saúde no Brasil

### Humoral anti-SARS-CoV-2 immune response for different strains after Sinovac-CoronaVac and Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S) full vaccination on a healthcare population in Brazil

Maicon Jeferson Silva de Oliveira<sup>1</sup>, Beatriz Birelli do Nascimento<sup>2</sup>, Fernanda de Assis Oliveira<sup>2</sup>, Mahelly Bueno de Almeida<sup>2</sup>, Márcio Rodrigues<sup>2</sup>, Flavia Cristina Cardoso Carvalho<sup>2</sup>, Éric Diego Barioni<sup>1</sup>, Rodrigo Azevedo Loiola<sup>3</sup>, Rômulo Tadeu Dias de Oliveira<sup>1\*</sup>, Gustavo Henrique Oliveira da Rocha<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade de Sorocaba - UNISO, Sorocaba, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Instituto de Diagnósticos Sorocaba - IDS, Sorocaba, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Université d'Artois, Lens, Hauts-de-France, França.

<sup>4</sup>Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology, Perlickstraße 1, Leipzig, Alemanha.

\*romulo.oliveira@prof.uniso.br

Recebido: 07 de julho de 2023.

Aceito: 22 de dezembro de 2023.

Publicado: 14 de março de 2024.

#### RESUMO

A Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, é uma síndrome respiratória global com altas taxas de mortalidade. A vacinação é atualmente o único método comprovado para prevenir a doença, embora o papel dos dados laboratoriais na avaliação da eficácia ainda seja incerto. Este estudo teve como objetivo avaliar os níveis de anticorpos anti-spike e anticorpos neutralizantes após a vacinação completa com Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) ou CoronaVac em profissionais de saúde no sudeste do Brasil. ChAdOx1 nCoV-19 e CoronaVac induziram anticorpos IgG contra glicoproteína spike (S) em 99,5% e 80,9% dos indivíduos, respectivamente. Anticorpos neutralizantes foram produzidos contra dois grupos de cepas virais: grupo de variantes 1 (Wuhan-Hu-1, Alfa) e grupo de variantes 2 (Beta, Gama), com taxas de neutralização de 88,3% e de 78,2% para ChAdOx1 nCoV-19, de 68,1% e de 48,9% para CoronaVac. Não foram encontradas associações entre os níveis de neutralização e de comorbidades, de idade ou de efeitos colaterais. Observou-se correlação positiva entre as concentrações de anticorpos IgG contra glicoproteínas spike (S) e os níveis de neutralização para ambas as vacinas e as variantes. Estes resultados indicam que ambas as vacinas induziram níveis razoáveis de anticorpos neutralizantes contra variantes do grupo 1, mas apenas ChAdOx1 nCoV-19 manteve níveis aceitáveis contra uma cepa variante. O estudo sugere que a avaliação das respostas vacinais a diferentes cepas patogênicas pode auxiliar no gerenciamento das preocupações da força de trabalho em saúde e melhorar a seleção de vacinas para pacientes específicos, melhorando, assim, as estratégias gerais de vacinação.

**Palavras-chave:** Anticorpos neutralizantes. ChAdOx1 nCoV-19. CoronaVac. SARS-CoV-2. Vacinas contra Covid-19.

#### ABSTRACT

COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, is a global respiratory syndrome with high mortality rates. Vaccination is currently the only proven method to prevent the disease, although the role of lab data in assessing efficacy remains uncertain. This study aimed to assess spike-binding and neutralizing antibody levels following full vaccination with Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) or CoronaVac in healthcare workers in southeastern Brazil. ChAdOx1 nCoV-19 and CoronaVac induced IgG antibodies against trimeric spike glycoproteins in 99.5% and 80.9% of individuals, respectively. Neutralizing antibodies were produced against two viral strains groups: variants group 1 (Wuhan-Hu-1, Alpha) and variants group 2 (Beta, Gamma) with neutralization rates of 88.3% and 78.2% for ChAdOx1 nCoV-19, and 68.1% and 48.9% for CoronaVac. No associations were found between neutralizing levels and comorbidities, age, or side effects. A positive correlation was observed between IgG antibody concentrations against trimeric spike glycoproteins and neutralizing levels for both vaccines and variants. These findings indicate that both vaccines induced reasonable levels of neutralizing antibodies against variants group 1, but only ChAdOx1 nCoV-19 maintained acceptable levels against a variant strain. The study suggests that evaluating vaccine responses to different pathogen strains can aid in managing healthcare workforce concerns and improve vaccine selection, thereby enhancing overall vaccination strategies.

**Keywords:** ChAdOx1 nCoV-19. CoronaVac. COVID-19 Vaccines. Neutralizing antibodies. SARS-CoV-2.

#### INTRODUÇÃO

Os coronavírus são importantes patógenos humanos e animais (Swelum et al., 2020). No final de 2019, novo coronavírus foi identificado como a causa de vários casos de pneumonia em Wuhan, China (She et al., 2020). Desde então, o vírus espalhou-se rapidamente, resultando em uma epidemia em toda a China, seguida por uma pandemia global. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde nomeou a doença como Covid-19, que significa “doença por coronavírus 2019”. Dados epidemiológicos recentes (dezembro de 2023) mostram que houve 773.819.856 casos confirmados de Covid-19, com 7.010.568 mortes em todo o mundo (World Health Organization [WHO], 2023b).

Os coronavírus são uma família de vírus de RNA de fita simples de sentido positivo e envelopados. O sequenciamento completo do genoma e a análise filogenética indicaram que o coronavírus causador da Covid-19 é um betacoronavírus do mesmo subgênero do vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS) (Hu, Guo, Zhou & Shi, 2021). Posteriormente, o Grupo de Estudo do Coronavírus do Comitê Internacional de Taxonomia

de Vírus propôs que esse vírus fosse designado como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses et al., 2020).

Atualmente, além das medidas comportamentais, que consistem no uso de máscaras, distanciamento social e higiene das mãos, a única opção farmacológica disponível para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 é a vacinação (Scarabel, Guardascione, Dal Bo & Toffoli, 2021). De fato, o número de casos confirmados, hospitalizações e mortes associadas à Covid-19 diminuiu desde o lançamento das primeiras vacinas (Li et al., 2021; Haas et al., 2022; Kayano et al., 2022; Shoukat et al., 2022).

O Brasil teve uma das maiores taxas de incidência e de mortalidade do mundo desde o início da pandemia, mas esse quadro mudou drasticamente após a realização de campanhas massivas de vacinação em janeiro de 2021 (Ferreira et al., 2023). Um ano depois, em janeiro de 2022, o país atingiu a marca de 330 milhões de doses administradas, o que resultou na queda do número de casos e de mortes associadas à Covid-19

(Ministério da Saúde, 2022). Até o momento, mais de 515 milhões de doses foram administradas no país e, atualmente (26 de novembro de 2023), o Brasil tem 172 milhões de pessoas vacinadas com série primária completa (World Health Organization [WHO], 2023a).

Inicialmente, a estratégia de vacinação no Brasil priorizou os idosos e os profissionais de saúde, visto que esses grupos têm maior probabilidade de serem expostos e, portanto, são mais vulneráveis. Como os profissionais de saúde foram a primeira população a ser vacinada, a maioria deles foi imunizada com CoronaVac ou ChAdOx1 nCoV-19, a primeira e a segunda vacinas aprovadas para uso no país (Moreira et al., 2022).

Os métodos de fabricação das vacinas CoronaVac e ChAdOx1 nCoV-19 são diferentes e, portanto, podem provocar diferentes respostas imunológicas em indivíduos vacinados. A vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela AstraZeneca, ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), consiste em um vetor adenoviral com deficiência de replicação que codifica a glicoproteína *spike* (S) do SARS-CoV-2, com base na sequência completa da cepa original (SARS-CoV-2, Wuhan-1) (Van Doremalen et al., 2022) based on the first published full-length sequence (Wuhan-1). Por outro lado, a CoronaVac, vacina produzida pelo Instituto Butantan (IB)/Sinovac Biotech, contém a cepa original do vírus SARS-CoV-2 inativada (Instituto Butantan, 2022; Jin, Li, Zhang, Li & Zhu, 2022).

Em geral, a eficácia da vacina é avaliada de acordo com parâmetros utilizados rotineiramente em ensaios clínicos, tais como gravidade da doença, mortalidade, infecção e transmissão (Mohammed et al., 2022). Além disso, a eficácia de uma vacina também pode ser avaliada analisando a sua capacidade de gerar uma resposta imune específica: por exemplo, os níveis de imunoglobulina G (IgG) podem indicar imunidade desenvolvida devido a infecção anterior por SARS-CoV-2 (Vangelista & Secchi, 2020). No entanto, outros estudos sugerem que a presença de anticorpos por si só não é suficiente para determinar a prontidão das respostas imunes contra a infecção por SARS-CoV-2 (Carrillo et al., 2021; Dolscheid-Pommerich et al., 2022), tornando necessário avaliar a capacidade dos anticorpos gerados em neutralizar o vírus.

Neste sentido, estudos recentes sugerem que a presença de anticorpos neutralizantes acima de 20,2% confere 50% de proteção contra infecções sintomáticas causadas pelo SARS-CoV-2 (Khoury et al., 2021). O verdadeiro valor dos limiares de anticorpos para indicar proteção, contudo, está em debate. Mais estudos, portanto, são necessários para melhor compreender a correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a imunidade protetora contra o SARS-CoV-2.

Este estudo foi realizado para avaliar a produção de anticorpos de ligação à proteína *spike* e de anticorpos neutralizantes induzidos pelas vacinas ChAdOx1 nCoV-19 ou CoronaVac contra a cepa original do SARS-CoV-2 e a variante Alpha (var. 1), e contra o segundo conjunto de variantes Beta e Gamma (var. 2) em uma população de profissionais de saúde de um serviço de diagnóstico no Brasil. Evidenciou-se que ambas as vacinas induziram a produção de IgG e de anticorpos neutralizantes em resposta à var. 1 em níveis razoáveis, mas a resposta imune contra a var. 2 apresentou redução significativa. Verificou-se também que a produção de IgG e de anticorpos neutralizantes estava altamente correlacionada.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Desenho do estudo e testes sorológicos

Este estudo retrospectivo foi realizado no Instituto de Diagnósticos Sorocaba (IDS), em colaboração com a Universidade

de Sorocaba (UNISO), localizada no estado de São Paulo, sudeste do Brasil. O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Sorocaba (47300621.0.0000.5500). Avaliou-se a resposta imunológica de um grupo de profissionais de saúde após a vacinação completa com ChAdOx1 nCoV-19 ou CoronaVac durante o período de março de 2021 a julho de 2021.

Os profissionais de saúde foram primeiramente informados sobre o estudo e assinaram um formulário atestando que sua participação seria de livre e espontânea vontade. Os participantes foram inicialmente solicitados a relatar quaisquer efeitos colaterais após a vacinação e se sofriam de alguma comorbidade. Indivíduos que haviam sido previamente diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2 (detectada por RT-PCR ou testes sorológicos) foram excluídos do estudo. Um número final de 235 indivíduos foi considerado elegível para esta pesquisa.

Os indivíduos tiveram seu sangue coletado por punção venosa 60 dias após estarem totalmente vacinados. As amostras foram centrifugadas a 1500 rpm por 15 minutos para separação do soro, que foi mantido a -20 °C até posterior análise. Para avaliação dos níveis de anticorpos IgG trimérico anti-glicoproteína *spike*, o kit Liaison SARS-CoV-2 TrimericS IgG 311510 (DiaSorin®, Stillwater, EUA) foi utilizado de acordo com as instruções do fabricante. Resumidamente, o kit Liaison SARS-CoV-2 TrimericS IgG consiste em um teste de quimiluminescência indireta, em que partículas magnéticas revestidas com proteínas recombinantes do vírus SARS-CoV-2 se ligam a anticorpos IgG trimérico anti-glicoproteína *spike* encontrados em amostras de soro ou plasma, que então são ligados a IgG anti-humano associado a isoluminol. O limite de quantificação desse kit é de 4,24 UA/mL (unidades de anticorpos por mililitro) e os níveis de anticorpos IgG trimérico anti-glicoproteína *spike* são considerados positivos quando acima de 33,8 UA/mL.

Para a análise da atividade de anticorpos neutralizantes, foi utilizado o kit ECO F COVID nAb 80954880157 (ECO Diagnóstica®, Nova Lima, Brasil) conforme instruções do fabricante. Todas as avaliações de IgG e de neutralizantes foram realizadas após a administração da segunda dose da vacina aos indivíduos inscritos. O kit ECO F COVID nAb consiste em um ensaio baseado em capilaridade em que anticorpos neutralizantes encontrados em uma amostra de soro ou plasma se ligam às proteínas *spike* do SARS-CoV-2 revestidas com biotina, que, na sequência, ligam-se a uma fase sólida revestida com estreptavidina, gerando sinal fluorescente. Os níveis de anticorpos neutralizantes são considerados “reagentes” quando acima do limite de 20%. Vale ressaltar que esse kit fornece resultados para dois grupos de variantes, nomeadamente, a var. 1 (cepa original Wuhan-Hu-1, variante Alpha) e a var. 2 (Beta, Gama) dentro da mesma amostra.

### Dados e análise estatística

Os dados demográficos e de triagem de SARS-CoV-2 de todos os 235 indivíduos inscritos foram obtidos do registro de funcionários do Instituto de Diagnósticos. As tabelas de contingência que categorizam os dados foram analisadas por meio de testes exatos de Fisher ou testes de qui-quadrado. Os valores de *odds ratio* foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ . Os valores absolutos de IgM e IgG foram distribuídos de modo informal, conforme avaliado pelos testes de normalidade D’Agostino-Pearson. Assim, as comparações foram feitas usando os testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis, seguidos pelo teste *post hoc* de Dunn, enquanto as correlações entre os valores absolutos de IgG e os níveis de anticorpos neutralizantes foram realizadas usando os testes de correlação de Spearman. Os valores de  $p$  foram considerados significativos quando  $< 0,05$ .

Os resultados foram expressos como mediana juntamente com os respectivos intervalos de confiança. Todas as análises foram realizadas no GraphPad Prism 9® (GraphPad, San Diego, CA, EUA).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 235 indivíduos foi elegível para participar deste estudo. Desses, eram 32 do sexo masculino (13,6%) e 203 do sexo feminino (86,4%). A maioria tinha menos de 40 anos (187 indivíduos – 74,3%), enquanto o restante estava acima dessa idade (48 indivíduos – 29,8%).

Com relação a comorbidades, eram 41 indivíduos que as apresentavam (17,4%), e 34 tomavam algum tipo de medicamento regularmente (14,5%). O número de indivíduos que relataram efeitos adversos após receber a primeira e a segunda doses foi de 102 (43,4%) e de 110 (46,8%). Indivíduos que ultrapassaram as concentrações limiares de IgG e de níveis neutralizantes para var. 1 e var. 2 foram, respectivamente, 225 (95,7%), 198 (84,3%) e 170 (72,3%).

Todos estes dados incluem indivíduos que foram imunizados com CoronaVac ou ChAdOx1 nCoV-19. O número de indivíduos vacinados com CoronaVac foi inferior ao número de indivíduos que tomaram ChAdOx1 nCoV-19, sendo 47 (20%) e 188 (80%). Estes dados estão resumidos na Tabela 1.

Com o intuito de comparar as respostas provocadas pela CoronaVac e a ChAdOx1 nCoV-19, foram realizados testes exatos de Fisher utilizando o tipo de vacina como variável independente, a fim de analisar os níveis de IgG e de neutralizantes com a ocorrência de efeitos adversos no momento da administração da primeira e da segunda doses.

Em comparação à CoronaVac, a ChAdOx1 nCoV-19 teve 44,29 mais chances de induzir níveis de IgG acima do limite considerado reagente, com 3,357 mais chances de levar a níveis neutralizantes contra var. 1 acima de limite considerado reagente, com 3,741 chances a mais de levar a níveis neutralizantes contra var. 2 acima de limite considerado reagente, com 7,130 chances a mais de causar efeitos adversos na primeira dose e 8,750 chances a mais de causar efeitos adversos na segunda dose. Todos esses valores de *odds ratio* foram consideravelmente significativos ( $p < 0,01$  em todos os casos). Estes dados se encontram resumidos na Tabela 2.

Para avaliar melhor as diferenças entre CoronaVac e ChAdOx1 nCoV-19, foram comparados valores brutos de IgG e de neutralizantes, em vez do número de indivíduos que excederam o nível limite considerado reagente. Indivíduos imunizados com ChAdOx1 nCoV-19 apresentaram níveis de IgG consideravelmente mais elevados do que indivíduos que receberam CoronaVac (Fig. 1A) e o mesmo se aplica aos níveis neutralizantes para a var. 1 (Fig. 1B) e a var. 2 (Fig. 1C).

Além disso, para ambas as vacinas, decidiu-se por determinar se fatores como idade e sexo, entre outros, poderiam influenciar o número de indivíduos que atingem níveis limiares de neutralização considerados reagentes. Primeiro, os testes exatos de Fisher foram realizados assumindo níveis neutralizantes de reagentes, seja para var. 1 ou var. 2 como variável independente. Todos os demais parâmetros (sexo, idade, comorbidades, uso de medicação, efeitos adversos na primeira dose e efeitos adversos na segunda dose) foram considerados variáveis dependentes. Conforme resumido nas Tabelas 3 e 4, os fatores avaliados não influenciaram os resultados dos testes para nenhuma das variantes.

Ademais, comparou-se a influência dos mesmos fatores mencionados acima nos níveis neutralizantes para var. 1 (cepa original Wuhan-Hu-1, variante Alpha) e var. 2 (variantes Beta, Gama), exercida pela CoronaVac (Figs. 2A - 2F, 2G - 2L). Não foram observadas diferenças significativas em nenhum caso.

Também foram comparados os níveis neutralizantes exercidos pela CoronaVac entre as duas variantes, mas não foram encontradas diferenças significativas (Fig. 3A). Na sequência, correlacionaram-se as concentrações de IgG com os níveis neutralizantes para ambas as variantes testadas, considerando apenas os indivíduos que tomaram CoronaVac. Correlações positivas significativas foram encontradas entre as concentrações de IgG e os níveis neutralizantes para ambos os grupos variantes (Figs. 3B e 3C).

**Tabela 1**

Descrição geral dos dados do estudo.

Parâmetro	Total da amostra N (%)	CoronaVac N (%)	ChAdOx1 nCoV-19 N (%)
<b>Sexo</b>			
Masculino.	32 (13,6)	15 (31,9)	17 (9,0)
Feminino.	203 (86,4)	32 (68,1)	171 (91,0)
<b>Idade</b>			
< 40 anos.	187 (74,3)	33 (70,2)	154 (81,9)
> 40 anos.	48 (25,6)	14 (29,8)	34 (18,1)
<b>Comorbidades</b>			
Sim.	41 (17,4)	11 (23,4)	30 (16,0)
Não.	194 (82,6)	36 (76,6)	158 (84,0)
<b>Uso de medicamento</b>			
Sim.	34 (14,5)	9 (19,1)	25 (13,3)
Não.	200 (85,1)	38 (80,9)	162 (86,2)
<b>Efeitos adversos (1.ª dose)</b>			
Sim.	102 (43,4)	6 (12,8)	96 (51,1)
Não.	133 (56,6)	41 (87,2)	92 (48,9)
<b>Efeitos adversos (2.ª dose)</b>			
Sim.	110 (46,8)	4 (8,5)	105 (55,9)
Não.	125 (53,2)	43 (91,5)	82 (43,6)
<b>IgG</b>			
Reagente.	225 (95,7)	38 (80,9)	187 (99,5)
Não reagente.	10 (4,3)	9 (19,1)	1 (0,5)
<b>Anticorpo neutralizante (Var. 1)</b>			
Reagente.	198 (84,3)	32 (68,1)	166 (88,3)
Não reagente.	37 (15,7)	15 (31,9)	22 (11,7)
<b>Anticorpo neutralizante (Var. 2)</b>			
Reagente.	170 (72,3)	23 (48,9)	147 (78,2)
Não reagente.	65 (27,7)	24 (51,1)	41 (21,8)
<b>Vacina administrada</b>			
CoronaVac.	47 (20,0)		
ChAdOx1 nCoV-19.	188 (80,0)		

Fonte: Os autores.

*Notas.* Dados resumidos para todos os indivíduos inscritos no estudo de acordo com sexo, idade, comorbidades, uso de medicação, efeitos adversos (no momento da administração das primeira e segunda doses), níveis de IgG e níveis de neutralizantes para var. 1 (cepa original Wuhan-Hu-1, variante Alpha) e var. 2 (Beta, Gama), se esses atingiram limites considerados significativos. Nenhuma discriminação foi feita com base na vacina administrada. N = número de sujeitos avaliados.

Assim como foi feito com a CoronaVac, avaliou-se a influência de diversos fatores na eficácia da ChAdOx1 nCoV-19. Analisou-se, assim, se a idade e o gênero, entre outros parâmetros, poderiam influenciar o número de indivíduos que atingiram os níveis limiares de neutralização considerados reagentes. Da mesma forma que os resultados encontrados para a CoronaVac,

os fatores considerados não influenciaram os resultados dos testes realizados para a ChAdOx1 nCoV-19, para nenhuma das variantes. Estes dados estão resumidos nas Tabelas 5 e 6.

**Tabela 2**

Tabela de contingência comparando CoronaVac e ChAdOx1 nCoV-19.

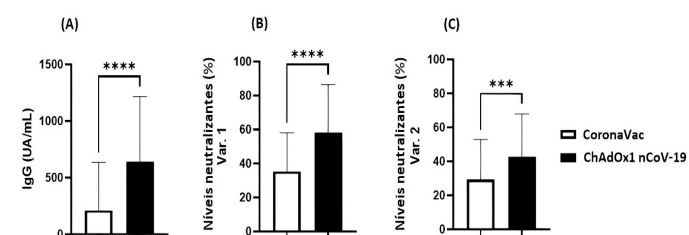
Variável dependente	Resultado	CoronaVac	ChAdOx1 nCoV-19	Valor p	Recíproca das razões de chances	Intervalo de confiança
IgG	Reagente.	38	187	<0,0001	44,29	6,732 a 487,9
	Não reagente.	9	1			
Anticorpo Neutralizante Var. 1	Reagente.	32	166	0,0015	3,537	1,593 a 7,373
	Não reagente.	15	22			
Anticorpo Neutralizante Var. 2	Reagente.	23	147	0,0002	3,741	1,955 a 7,183
	Não reagente.	24	41			
Efeitos adversos (1.ª dose)	Relatado qualquer.	6	96	<0,0001	7,130	2,880 a 16,51
	Ausente.	41	92			
Efeitos adversos (2.ª dose)	Relatado qualquer.	6	105	<0,0001	8,750	3,525 a 20,27
	Ausente.	41	82			

Fonte: Os autores.

Notas. Testes exatos de Fisher foram realizados para comparar variáveis entre as duas vacinas avaliadas. Os valores de p foram considerados significativos quando <0,05 e estão destacados em negrito. A recíproca das razões de chances (*odds ratio*) foi mostrada para facilitar a compreensão. Os testes exatos de Fisher foram realizados utilizando o tipo de vacina como variável independente.

**Figura 1**

Comparação de eficácia entre CoronaVac e ChAdOx1 nCoV-19.



Fonte: Os autores.

Notas. Testes de Mann-Whitney foram realizados para comparar concentrações de IgG (A) e níveis neutralizantes para var. 1 (B) e var. 2 (C), conforme mostrado pelos sujeitos, entre CoronaVac e ChAdOx1 nCoV-19. Resultados apresentados como mediana ao lado do intervalo de confiança da mediana. \*\*\*, \*\*\*\* valor  $p < 0,001$ ,  $0,0001$ .

Avaliou-se, então, a influência dos mesmos fatores nos níveis neutralizantes exercidos por ChAdOx1 nCoV-19 para ambas as variantes (Figs. 4A – 4F, 4G – 4L). Para ChAdOx1 nCoV-19, indivíduos com idade superior a 40 anos apresentaram níveis neutralizantes mais elevados para a var. 1 do que indivíduos mais jovens (Fig. 4B). Os níveis neutralizantes para a var. 1 foram menores em indivíduos com comorbidades, embora de forma não significativa ( $p=0,0952$ ) (Fig. 4C).

No entanto, os níveis neutralizantes para a var. 2 foram de fato mais baixos de maneira significativa nesses indivíduos (Fig. 4I). Analisou-se a história dos pacientes inscritos que tomaram ChAdOx1 nCoV-19 e relataram comorbidades e

descobriu-se que 42% desses indivíduos sofriam de doenças respiratórias (como asma ou tosse intensa). Realizaram-se testes adicionais comparando níveis neutralizantes entre indivíduos agrupados de acordo com doenças respiratórias ou não, porém não se encontraram diferenças relevantes (dados não mostrados).

**Tabela 3**

Tabela de contingência comparando a influência das variáveis nos níveis neutralizantes exercidos pela CoronaVac (Variante 1).

Variável dependente	Resultado	Reagente	Não reagente	Valor p	Razões de chances	Intervalo de confiança
Sexo	Masculino.	13	2	0,0944	4,447	0,9168 a 21,86
	Feminino.	19	13			
Idade	< 40 anos.	22	11	>0,9999	0,800	0,2354 a 3,057
	> 40 anos.	10	4			
Comorbidades	Relatado qualquer.	9	2	0,4614	2,543	0,4704 a 12,93
	Ausente.	23	13			
Uso de medicamento	Relatado qualquer.	8	1	0,2363	3,354	0,5256 a 21,40
	Ausente.	24	14			
Efeitos adversos (1.ª dose)	Relatado qualquer.	4	2	>0,9999	0,8526	0,1595 a 4,557
	Ausente.	28	13			
Efeitos adversos (2.ª dose)	Relatado qualquer.	2	2	0,5829	0,4426	0,06846 a 2,862
	Ausente.	30	13			

Fonte: Os autores.

Notas. Testes exatos de Fisher foram realizados para comparar níveis neutralizantes considerados reagentes e não reagentes. Os valores de p foram considerados significativos quando <0,05 e receberam destaque em negrito.

**Tabela 4**

Tabelas de contingência comparando a influência das variáveis nos níveis neutralizantes exercidos pela CoronaVac (Variante 2).

Variável dependente	Resultado	Reagente	Não reagente	Valor p	Razão de chances	Intervalo de confiança
Sexo	Masculino.	9	6	0,3587	1,929	0,5931 a 6,179
	Feminino.	14	18			
Idade	< 40 anos.	14	19	0,2124	0,4094	0,1187 a 1,410
	> 40 anos.	9	5			
Comorbidades	Relatado qualquer.	8	3	0,0933	3,733	0,8327 a 14,13
	Ausente.	15	21			
Uso de medicamento	Relatado qualquer.	6	3	0,2865	2,471	0,6076 a 9,879
	Ausente.	17	21			
Efeitos adversos (1.ª dose)	Relatado qualquer.	4	2	0,4158	2,316	0,4844 a 13,00
	Ausente.	19	22			
Efeitos adversos (2.ª dose)	Relatado qualquer.	1	3	0,6085	0,3182	0,02358 a 2,330
	Ausente.	22	21			

Fonte: Os autores.

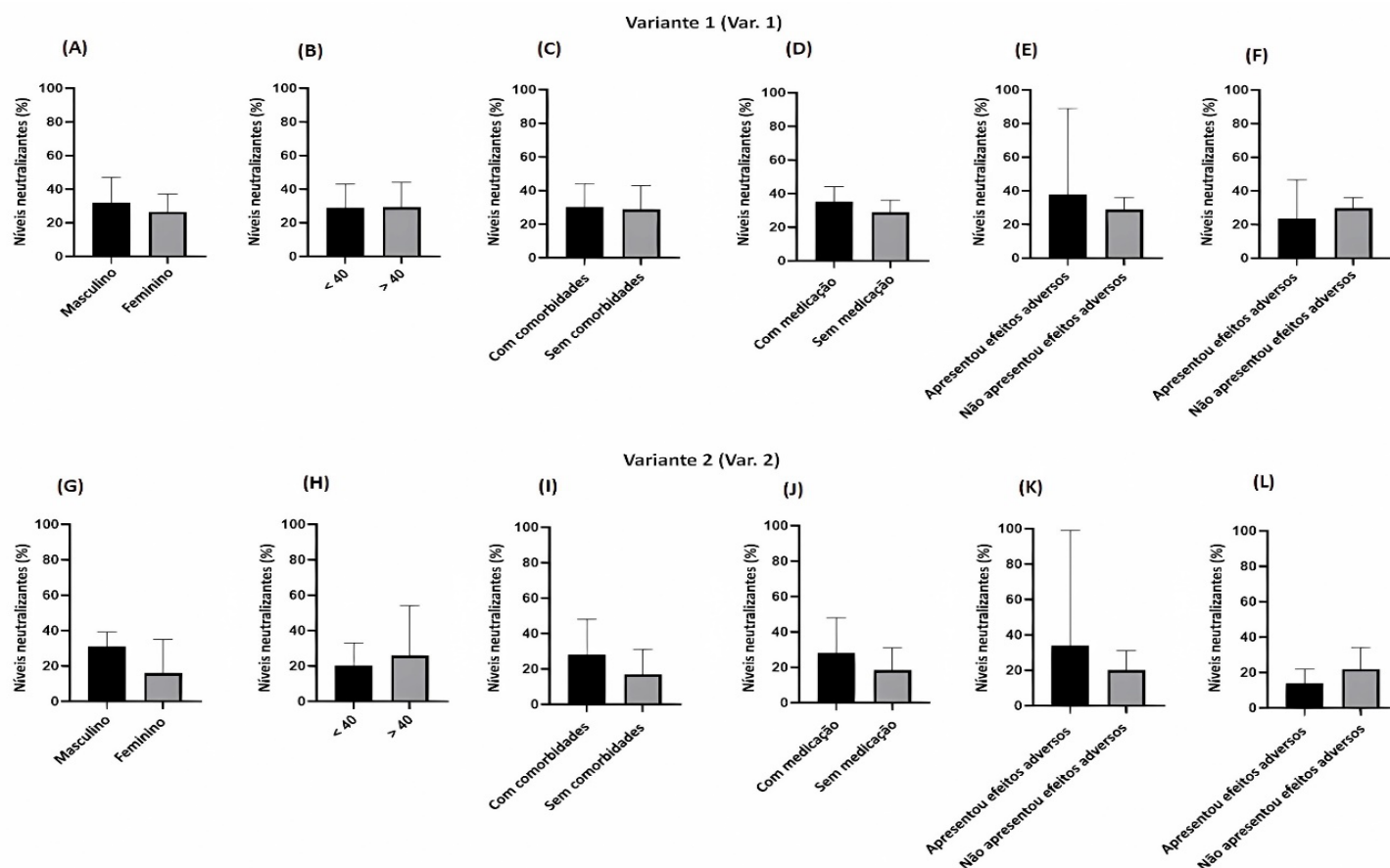
Notas. Testes exatos de Fisher foram realizados para comparar níveis neutralizantes considerados reagentes e não reagentes. Os valores de p foram considerados significativos quando <0,05 e estão destacados em negrito.

Também foram comparados os níveis neutralizantes exercidos por ChAdOx1 nCoV-19 entre as duas variantes, que estavam significativamente mais elevados para a var. 1 em comparação com a var. 2 (Fig. 5A). Na sequência, correlacionaram-



**Figura 2**

Influência das variáveis nos níveis neutralizantes para var. 1 e var. 2, exercida pela CoronaVac.

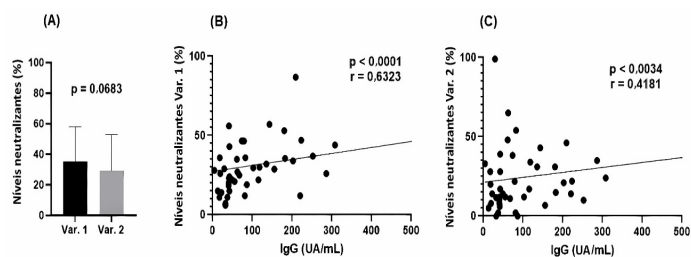


Fonte: Os autores.

Notas. Testes de Mann-Whitney foram realizados para comparar os níveis neutralizantes para var. 1 de acordo com sexo (A, G), idade (B, H), comorbidades (C, I), medicação (D, J), efeitos adversos na primeira dose (E, K) e efeitos adversos na segunda dose (F, L). Resultados apresentados como mediana ao lado do intervalo de confiança da mediana.

**Figura 3**

Comparação de níveis neutralizantes entre variantes da CoronaVac.



Fonte: Os autores.

Notas. O teste de Mann-Whitney foi realizado para comparar os níveis neutralizantes entre as duas variantes avaliadas (A). Resultados apresentados como mediana ao lado do intervalo de confiança da mediana. Testes de Spearman foram realizados para correlacionar os níveis de IgG com os níveis neutralizantes para var. 1 (B) e var. 2 (C). No total, cinco indivíduos estavam distantes no eixo x e, portanto, não estão representados nestes gráficos.

se os níveis de IgG com os níveis neutralizantes para ambas as variantes, para indivíduos que tomaram apenas ChAdOx1 nCoV-19. Na mesma linha encontrada para CoronaVac, ambas as variantes apresentaram correlações positivas significativas entre as concentrações de IgG e os níveis neutralizantes (Figs. 5B e 5C).

Neste estudo, foi possível avaliar a resposta humoral contra SARS-CoV-2 em 235 profissionais de saúde imunizados com ChAdOx1 nCoV-19 e CoronaVac por meio da mensuração de IgG e de anticorpos neutralizantes. Os resultados encontrados demonstraram que ChAdOx1 nCoV-19 foi capaz de induzir níveis mais elevados de anticorpos IgG e neutralizantes contra ambas

as variantes avaliadas em comparação com CoronaVac. Este achado está alinhado com outros estudos que também relataram que ChAdOx1 nCoV-19 é mais eficaz na indução de respostas humorais do que CoronaVac e até mesmo outras vacinas, como Ad26.COVS.2 e mRNA-1237 (Rogliani, Chetta, Cazzola & Calzetta, 2021).

Até a data, inúmeras vacinas foram distribuídas (Basta & Moodie, 2022). No entanto, muitas delas foram projetadas utilizando a cepa original Wuhan-Hu-1, enquanto o SARS-CoV-2 sofreu uma série de mutações que levaram ao aparecimento de novas cepas virais, contra as quais tais vacinas são menos eficazes (Chavda, Patel & Vaghasiya, 2022). Neste estudo, evidenciou-se que, para ambas as vacinas avaliadas, ChAdOx1 nCoV-19 e CoronaVac, os níveis de anticorpos neutralizantes foram menores para a var. 2 em comparação com a var. 1. Quanto à CoronaVac, vários estudos demonstraram eficácia diminuída dessa vacina contra as variantes Alpha, Beta, Gamma, Delta e Ômicron do SARS-CoV-2 (Vacharathit et al., 2021; Hadj Hassine, 2022; Ranzani et al., 2022; Wang et al., 2022).

Quanto à ChAdOx1 nCoV-19, estudos demonstraram que sua eficácia é significativamente menor contra a variante Ômicron (Dejnirattisai et al., 2022). Outros trabalhos sugerem que essa redução na eficácia se deve à pressão seletiva, aumentando a adaptabilidade do vírus ao hospedeiro, melhorando os mecanismos de “escape” e aumentando a transmissão. À medida que a população humana desenvolve imunidade devido à vacinação ou à infecção natural, aumenta também a pressão sobre o vírus SARS-CoV-2 para que mutações mais vantajosas sejam selecionadas, levando a novas cepas (Liu et al., 2021).

**Tabela 5**

Tabelas de contingência comparando a influência das variáveis nos níveis neutralizantes dos reagentes exercidos por ChAdOx1 nCoV-19 (Variante 1).

Variável dependente	Resultado	Reagente	Não reagente	Valor p	Razão de chances	Intervalo de confiança
Sexo	Masculino.	15	2	>0,9999	0,9934	0,2285 a 4,646
	Feminino.	151	20			
Idade	< 40 anos.	136	18	>0,9999	1,007	0,3487 a 3,039
	> 40 anos.	30	4			
Comorbidades	Relatou qualquer.	25	5	0,3575	0,6028	0,2122 a 1,605
	Ausente.	141	17			
Uso de medicação	Relatou qualquer.	20	5	0,1834	0,469	0,1578 a 1,268
	Ausente.	145	17			
Efeitos adversos (1.ª dose)	Relatou qualquer.	85	11	>0,9999	1,049	0,4432 a 2,484
	Ausente.	81	11			
Efeitos adversos (2.ª dose)	Relatou qualquer.	92	13	0,8225	0,8725	0,3669 a 2,098
	Ausente.	73	9			

Fonte: Os autores.

Notas. Testes exatos de Fisher foram realizados para comparar níveis neutralizantes considerados reagentes e não reagentes. Os valores de p foram considerados significativos quando <0,05 e estão destacados em negrito.

**Tabela 6**

Tabelas de contingência comparando a influência das variáveis nos níveis neutralizantes dos reagentes exercidos por ChAdOx1 nCoV-19 (Variante 2).

Variável dependente	Resultado	Reagente	Não reagente	Valor p	Razão de chances	Intervalo de confiança
Sexo	Masculino.	14	3	>0,9999	1,333	0,4118 a 4,546
	Feminino.	133	38			
Idade	< 40 anos.	121	33	0,8196	1,128	0,4853 a 2,760
	> 40 anos.	26	8			
Comorbidades	Relatou qualquer.	24	6	>0,9999	1,138	0,4480 a 2,927
	Ausente.	123	35			
Uso de medicação	Relatou qualquer.	20	5	>0,9999	1,143	0,3984 a 2,947
	Ausente.	126	36			
Efeitos adversos (1.ª dose)	Relatou qualquer.	75	21	>0,9999	0,9921	0,4905 a 1,990
	Ausente.	72	20			
Efeitos adversos (2.ª dose)	Relatou qualquer.	80	25	0,5935	0,7758	0,3869 a 1,555
	Ausente.	66	16			

Fonte: Os autores.

Notas. Testes exatos de Fisher foram realizados para comparar níveis neutralizantes considerados reagentes e não reagentes. Os valores de p foram considerados significativos quando <0,05 e estão destacados em negrito.

Embora a prevalência de infecções por SARS-CoV-2 seja semelhante entre os sexos, os homens têm maior probabilidade de apresentar formas graves da doença (Del Sole et al., 2020; Jin et al., 2020; Booth et al., 2021; Fabião et al., 2022). Além disso, a idade avançada e a presença de comorbidades estão significativamente associadas à gravidade da doença (Fang et al., 2020).

Neste estudo, os dados mostram que os níveis de IgG e de anticorpos neutralizantes não foram influenciados por fatores

como idade, sexo e uso de medicamentos em nenhum dos grupos de profissionais de saúde avaliados. No entanto, os níveis de anticorpos neutralizantes em resposta à ChAdOx1 nCoV-19 contra SARS-CoV-2 (var. 2) foram menores em indivíduos que relataram possuir algum tipo de comorbidade.

De acordo com a literatura, a Covid-19 apresenta riscos aumentados de mortalidade, particularmente em idosos, em obesos e em indivíduos que possuem comorbidades, especialmente distúrbios cardiovasculares e metabólicos (Sanyaolu et al., 2020). Também foi relatado que a eficácia da ChAdOx1 nCoV-19 tende a ser menor em indivíduos que sofrem de comorbidades, especialmente em relação aos sintomas graves de Covid-19, dado este também presente neste estudo (Nordström, Ballin & Nordström, 2021).

Enquanto quase metade dos indivíduos que relataram comorbidades sofressem de doenças respiratórias, isso não desempenhou qualquer papel na eficácia da ChAdOx1 nCoV-19 entre indivíduos que sofrem de comorbidades. Doenças respiratórias como asma e DPOC surpreendentemente não foram associadas ao aumento da hospitalização, provavelmente devido ao uso de corticosteroides inalados no tratamento dessas doenças, que reduzem os níveis de ECA2 e, portanto, a possibilidade de infecção. É desconhecido se isso pode estar ligado ou não a diferenças nas respostas imunes humorais aos antígenos do vírus SARS-CoV-2 (Hahn, Nordmann-Kleiner, Trainotti, Hoffmann & Greve, 2020; Rogliani, Lauro, Di Daniele, Chetta & Calzetta, 2021; Wakabayashi, Pawankar, Narazaki, Ueda & Itabashi, 2021; Kow & Hasan, 2022; Lee et al., 2022).

De qualquer maneira, estas descobertas evidenciam comorbidades em geral como responsáveis pela redução da eficácia geral da ChAdOx1 nCoV-19. Vale ressaltar que a CoronaVac não apresenta diferenças nos níveis de anticorpos dependendo das comorbidades, de acordo com os relatórios da OMS, que afirmam que a vacina é igualmente eficaz em ambos os cenários (World Health Organization [WHO], 2021).

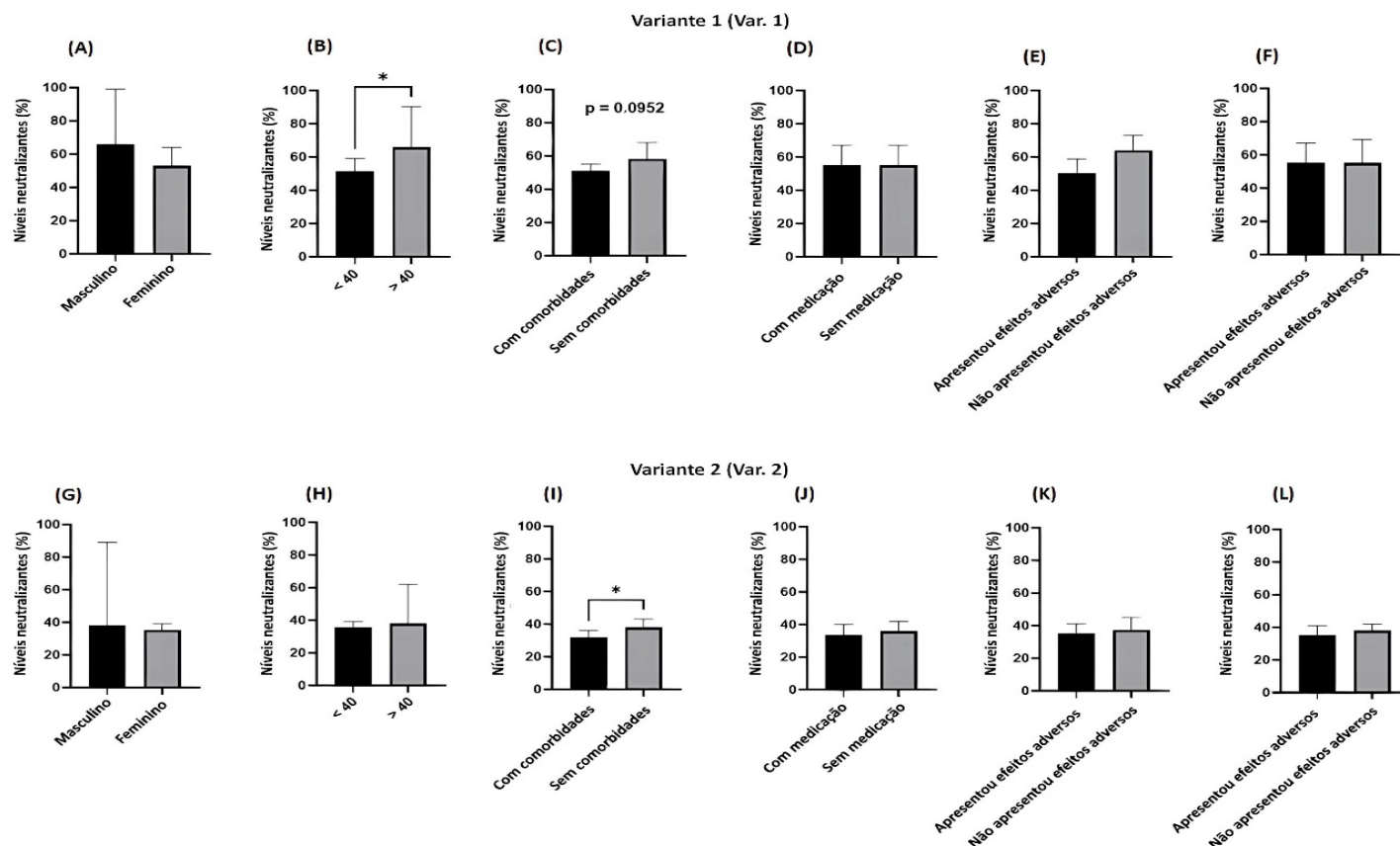
Por último, identificou-se correlação positiva entre os níveis de IgG e os níveis de anticorpos neutralizantes para ambas as vacinas, para cada variante avaliada. Estas descobertas são apoiadas por outros estudos que relataram resultados semelhantes (Dolscheid-Pommerich et al., 2022; Manenti et al., 2022; Takheaw et al., 2022). Os ensaios de detecção de anticorpos contra SARS-CoV-2 são ferramentas úteis para avaliar o quadro imunológico de um indivíduo, contudo apenas a atividade neutralizante mede de forma confiável a proteção real conferida pelos anticorpos gerados e a busca por testes de atividade neutralizante em ambientes clínicos aumentou amplamente em todo o mundo (Khoury et al., 2021).

As descobertas deste estudo sugerem que é possível inferir níveis de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 a partir de testes de detecção de IgG mais simples, que são mais baratos, rápidos e acessíveis em comparação com métodos padrão-ouro de cultura celular (Theel et al., 2020). Deve notar-se, todavia, que o ensaio utilizado para detectar anticorpos neutralizantes indica apenas anticorpos que reagem com os antígenos da partícula viral de SARS-CoV-2. Além disso, este trabalho não apresenta ensaios contendo vírus para comparação. Mais estudos, portanto, são necessários para confirmar a correlação com a proteção ou possível substituição dos testes de neutralização viral (VNT) por esses sistemas comerciais.

Nos países subdesenvolvidos, a triagem imunológica pode ser mais fácil e confiável devido à possibilidade de avaliar tanto a soroprevalência quanto a proteção conferida a partir de único teste. Deve-se ressaltar que os resultados aqui relatados não devem se limitar ao SARS-CoV-2, visto que diversas doenças

**Figura 4**

Influência das variáveis nos níveis neutralizantes para var. 1 e var. 2 exercida por ChAdOx1 nCoV-19.

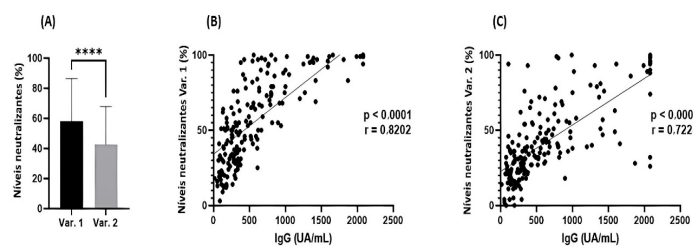


Fonte: Os autores.

*Notas.* Testes de Mann-Whitney foram realizados para comparar os níveis neutralizantes para var. 1 de acordo com sexo (A, G), idade (B, H), comorbidades (C, I), medicação (D, J), efeitos adversos na primeira dose (E, K) e efeitos adversos na segunda dose (F, L). Resultados apresentados como mediana ao lado do intervalo de confiança da mediana. \* $p < 0,05$ .

**Figura 5**

Comparação de níveis neutralizantes entre variantes de ChAdOx1 nCoV-19.



Fonte: Os autores.

*Notas.* O teste de Mann-Whitney foi realizado para comparar os níveis neutralizantes entre as duas variantes avaliadas (A). Resultados apresentados como mediana ao lado do intervalo de confiança da mediana. Testes de Spearman foram realizados para correlacionar os níveis de anticorpos IgG com níveis neutralizantes para var. 1 (B) e var. 2 (C). \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

emergentes e reemergentes (como a poliomielite no Brasil), bem como outras doenças prevalentes como HIV, hepatite, esclerose múltipla, entre outras, são sempre uma ameaça à saúde pública (Sok & Burton, 2018; Colbert et al., 2019; Dunn, Fogdell-Hahn, Hillert & Spelman, 2020).

As limitações do estudo incluem o fato de os resultados terem sido obtidos de profissionais de saúde e, portanto, representarem apenas uma fração da população brasileira. Além disso, o número de indivíduos imunizados com a CoronaVac foi bem menor que o da ChAdOx1 nCoV-19 e isso pode influenciar a interpretação do resultado. Mesmo assim, a maioria dos indivíduos era mulheres vacinadas com ChAdOx1 nCoV-19, o que tornou as análises estatísticas dentro desse grupo mais confiáveis do que as

análises entre indivíduos que receberam CoronaVac.

Ainda assim, os profissionais de saúde, como grupo, correm o risco constante de serem expostos ao SARS-CoV-2. Embora os resultados desta pesquisa tenham sido limitados a ChAdOx1 nCoV-19 e à CoronaVac, tratam-se das duas principais vacinas que foram distribuídas no Brasil, especialmente para profissionais de saúde.

**CONCLUSÃO**

As descobertas deste estudo sugerem que ambas as vacinas foram eficazes contra a var. 1, entretanto menos contra a var. 2, com a CoronaVac demonstrando significativa redução nos níveis de anticorpos neutralizantes para a var. 2. Além disso, a vacina ChAdOx1 nCoV-19 induziu a produção de anticorpos com chance significativamente maior do que a vacina CoronaVac, indicando maior eficácia, embora acompanhada de aumento nas chances de efeitos adversos. Esta informação é relevante na escolha de vacinas para pacientes específicos, considerando a suscetibilidade a efeitos adversos, a fim de buscar equilíbrio adequado entre eficácia e riscos.

Desta forma, evidenciou-se que a avaliação dos níveis de neutralizantes contra diferentes cepas virais pode auxiliar na gestão de questões ocupacionais de grupos de trabalhadores da saúde e na melhor seleção de pacientes para vacinação. Além disso, neste estudo, os dados apoiam a noção de que testes de IgG poderiam ser realizados em vez de testes que avaliam anticorpos neutralizantes, uma vez que ambos os parâmetros foram correlacionados. Isto é útil para países subdesenvolvidos ou em comunidades mais pobres, visto que os testes de IgG são mais baratos e mais acessíveis.



Por último, os achados desta pesquisa poderiam ser extrapolados para vacinas destinadas a outros agentes patogênicos emergentes, em que os formuladores de políticas públicas, os laboratórios de diagnóstico e as agências de saúde possam empregar melhor e/ou desenvolver testes de detecção de IgG mais bem direcionados.

#### AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à DiaSorin® e à ECO Diagnóstica® pela disponibilização dos testes utilizados nesta pesquisa.

#### APROVAÇÃO ÉTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Sorocaba (47300621.0.0000.5500).

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Beatriz Birelli do Nascimento relata que equipamentos, medicamentos ou suprimentos foram fornecidos pela DiaSorin Inc. Beatriz Birelli do Nascimento relata que equipamentos, medicamentos ou suprimentos foram fornecidos pela ECO Diagnóstica. Beatriz Birelli do Nascimento relata relacionamento com o Instituto de Diagnósticos Sorocaba (IDS), que inclui: participação em conselhos, emprego e patrimônio ou ações.

#### FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declararam não ter recebido apoio financeiro para a pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

#### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

*Conceitualização:* B. B. N., R. T. D. O., G. H. O. R., É. D. B. *Curadoria de dados:* G. H. O. R., R. A. L. *Análise de dados:* G. H. O. R., R. A. L. *Pesquisa:* B. B. N., F. A., M. B. A., M. R., F. C., G. H. O. R. *Administração do projeto:* B. B. N., R. T. D. O. *Disponibilização de ferramentas:* B. B. N., F. A., M. B. A., M. R., F. C., G. H. O. R. *Supervisão:* R. T. D. O. *Validação de dados e de experimentos:* R. T. D. O. *Design da apresentação de dados:* M. J. S. O. *Redação do rascunho inicial:* B. B. N., M. J. S. O. *Revisão e edição da escrita:* B. B. N., M. J. S. O.

#### REVISÃO POR PARES

A Revista Uningá agradece aos revisores anônimos por sua contribuição para a revisão por pares deste trabalho.

#### REFERÊNCIAS

Basta, N. E., & Moodie, E. E. (2022). *COVID-19 Vaccine development and approvals tracker*. COVID-19 Vaccine Tracker. Recuperado de <https://covid19.trackvaccines.org/>

Booth, A., Reed, A. B., Ponzio, S., Yassae, A., Aral, M., Plans, D., ... Mohan, D. (2021). Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *16*(3), pp. 1-30. doi: 10.1371/journal.pone.0247461

Carrillo, J., Izquierdo-Useros, N., Ávila-Nieto, C., Pradenas, E., Clotet, B., & Blanco, J. (2021). Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *538*, pp. 187-191. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.108

Chavda, V. P., Patel, A. B., & Vaghasiya, D. D. (2022). SARS-CoV-2 variants and vulnerability at the global level. *Journal of Medical Virology*, *94*(7), pp. 2986-3005. doi: 10.1002/jmv.27717

Colbert, M. D., Flyak, A. I., Ogega, C. O., Kinchen, V. J., Massaccesi, G., Hernandez, M., ... Bailey, J. R. (2019). Broadly neutralizing antibodies targeting new sites of vulnerability in Hepatitis C virus E1E2. *Journal of Virology*, *93*(14), pp. 1-19. doi: 10.1128/JVI.02070-18

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., Ziebuhr, J. (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, *5*(4), pp. 536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z

Dejnirattisai, W., Shaw, R. H., Supasa, P., Liu, C., Stuart, A. S., Pollard, A. J., ... Sreanont, G. R. (2022). Reduced neutralisation of SARS-CoV-2 omicron B.1.1.529 variant by post-immunisation serum. *The Lancet*, *399*(10321), pp. 234-236. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02844-0

Del Sole, F., Farcomeni, A., Loffredo, L., Carnevale, R., Menichelli, D., Vicario, T., Pignatelli, P., & Pastori, D. (2020). Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, *50*(10), pp. 1-7. doi: 10.1111/eci.13378

Dolscheid-Pommerich, R., Bartok, E., Renn, M., Kümmerer, B. M., Schulte, B., Schmithausen, R. M., ... Hartmann, G. (2022). Correlation between a quantitative anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA and neutralization activity. *Journal of Medical Virology*, *94*(1), pp. 388-392. doi: 10.1002/jmv.27287

Dunn, N., Fogdell-Hahn, A., Hillert, J., & Spelman, T. (2020). Long-term consequences of high titer neutralizing antibodies to interferon- $\beta$  in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, *11*, 583560, pp. 1-8. doi: 10.3389/fimmu.2020.583560

Fabião, J., Sassi, B., Pedrollo, E. F., Gerchman, F., Kramer, C. K., Leitão, C. B., & Pinto, L. C. (2022). Why do men have worse COVID-19-related outcomes? A systematic review and meta-analysis with sex adjusted for age. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *55*, e11711, pp. 1-8. doi: 10.1590/1414-431x2021e11711

Fang, X., Li, S., Yu, H., Wang, P., Zhang, Y., Chen, Z., ... Ma, X. (2020). Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging*, *12*(13), pp. 12493-12503. doi: 10.18632/aging.103579

Ferreira, L. S., Darcie Marquitti, F. M., Paixão da Silva, R. L., Borges, M. E., Ferreira da Costa Gomes, M., Cruz, O. G., ... Bastos, L. S. (2023). Estimating the impact of implementation and timing of the COVID-19 vaccination programme in Brazil: A counterfactual analysis. *The Lancet Regional Health – Americas*, *17*, 100397, pp. 1-10. doi: 10.1016/j.lana.2022.100397

Haas, E. J., McLaughlin, J. M., Khan, F., Angulo, F. J., Anis, E., Lipsitch, M., ... Alroy-Preis, S. (2022). Infections, hospitalisations, and deaths averted via a nationwide vaccination campaign using the Pfizer–BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Israel: A retrospective surveillance study. *The Lancet Infectious Diseases*, *22*(3), pp. 357-366. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00566-1

Hadj Hassine, I. (2022). COVID-19 vaccines and variants of concern: A review. *Reviews in Medical Virology*, *32*(4), pp. 1-16. doi: 10.1002/rmv.2313

Hahn, J., Nordmann-Kleiner, M., Trainotti, S., Hoffmann, T. K., & Greve, J. (2020). Successful long-term prophylactic treatment with subcutaneous C1 esterase inhibitor in a patient with hereditary angioedema. *Journal of Pharmacy Practice*, *33*(6), pp. 907-911. doi: 10.1177/0897190019857407

Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(3), pp. 141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7

Instituto Butantan. (2022). *Para virologista americano, tecnologia da ButanVac aumenta a autonomia de países no desenvolvimento de vacinas*. Recuperado de <https://butantan.gov.br/noticias/para-virologista-americano-tecnologia-dabutanvac-aumenta-a-autonomia-de-paises-no-desenvolvimento-de-vacinas->

Jin, J.-M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X.-F., Han, D.-M., Liu, S., & Yang, J.-K. (2020). Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Frontiers in Public Health*, *8*(152), pp. 1-6. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152

Jin, L., Li, Z., Zhang, X., Li, J., & Zhu, F. (2022). CoronaVac: A review of efficacy, safety, and immunogenicity of the inactivated vaccine against SARS-CoV-2. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *18*(6), pp. 1-14. doi: 10.1080/21645515.2022.2096970

Kayano, T., Sasanami, M., Kobayashi, T., Ko, Y. K., Otani, K., Suzuki, M., & Nishiura, H. (2022). Number of averted COVID-19 cases and deaths attributable to reduced risk in vaccinated individuals in Japan. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*, *28*, pp. 1-13. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100571

Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, J. A., ... Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*, *27*(7), pp. 1205-1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8

Kow, C. S., & Hasan, S. S. (2022). Preadmission use of inhaled corticosteroids and risk of fatal or severe COVID-19: A meta-analysis. *Journal of Asthma*, *59*(4), pp. 787-790. doi: 10.1080/02770903.2021.1878531

Lee, T. C., Bortolussi-Courval, É., Belga, S., Daneman, N., Chan, A. K., Hanula, R., ... McDonald, E. G. (2022). Inhaled corticosteroids for outpatients with COVID-19: A meta-analysis. *European Respiratory Journal*, *59*(5), pp. 1-4. doi: 10.1183/13993003.02921-2021

Li, Z., Liu, X., Liu, M., Wu, Z., Liu, Y., Li, W., ... Guo, X. (2021). The effect of the COVID-19 vaccine on daily cases and deaths based on Global Vaccine Data. *Vaccines*, *9*(11), pp. 1-12. doi: 10.3390/vaccines9111328



- Liu, C., Ginn, H. M., Dejnirattisai, W., Supasa, P., Wang, B., Tuekprakhon, A., ... Sreaton, G. R. (2021). Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*, *184*(16), pp. 4220-4221. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.020
- Manenti, A., Giancchetti, E., Dapporto, F., Leonardi, M., Cantaloni, P., Fattorini, F., ... Montomoli, E. (2022). Evaluation and correlation between SARS-CoV-2 neutralizing and binding antibodies in convalescent and vaccinated subjects. *Journal of Immunological Methods*, *500*, pp. 1-4. doi: 10.1016/j.jim.2021.113197
- Ministério da Saúde. (2022). *Saiba a quantidade de doses de vacinas Covid-19 aplicadas até o momento no Brasil, por fabricante*. Ministério da Saúde. Recuperado de <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/janeiro/saiba-a-quantidade-de-doses-de-vacinas-covid-19-aplicadas-ate-o-momento-no-brasil-por-fabricante>
- Mohammed, I., Nauman, A., Paul, P., Ganesan, S., Chen, K.-H., Jalil, S. M. S., ... Zakaria, D. (2022). The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *18*(1), pp. 1-20. doi: 10.1080/21645515.2022.2027160
- Moreira, R. da S., Costa, E. G., Santos, L. F. R. dos, Miranda, L. H. L., Oliveira, R. R. de, Romão, ... Guedes, S. C. (2022). The assistance gaps in combating COVID-19 in Brazil: For whom, where and when vaccination occurs. *BMC Infectious Diseases*, *22*(1), 1-19. doi: 10.1186/s12879-022-07449-5
- Nordström, P., Ballin, M., & Nordström, A. (2021). Effectiveness of Covid-19 vaccination against risk of symptomatic infection, hospitalization, and death up to 9 months: A Swedish total-population cohort study. *SSRN Electronic Journal*. doi: 10.2139/ssrn.3949410
- Ranzani, O. T., Hitchings, M. D. T., Melo, R. L., C., França, G. V. A. de, Fernandes, C. F. R., Lind, M. L., ... Croda, J. (2022). Effectiveness of an inactivated Covid-19 vaccine with homologous and heterologous boosters against Omicron in Brazil. *Nature Communications*, *13*(1), pp. 1-10. doi: 10.1038/s41467-022-33169-0
- Rogliani, P., Chetta, A., Cazzola, M., & Calzetta, L. (2021). SARS-CoV-2 neutralizing antibodies: A network meta-analysis across vaccines. *Vaccines*, *9*(3), pp. 1-18. doi: 10.3390/vaccines9030227
- Rogliani, P., Lauro, D., Di Daniele, N., Chetta, A., & Calzetta, L. (2021). Reduced risk of COVID-19 hospitalization in asthmatic and COPD patients: A benefit of inhaled corticosteroids? *Expert Review of Respiratory Medicine*, *15*(4), pp. 1-8. doi: 10.1080/17476348.2021.1850275
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., ... Altaf, M. (2020). Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, *2*(8), pp. 1069-1076. doi: 10.1007/s42399-020-00363-4
- Scarabel, L., Guardascione, M., Dal Bo, M., & Toffoli, G. (2021). Pharmacological strategies to prevent SARS-CoV-2 infection and treat the early phases of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, *104*, pp. 441-451. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.035
- She, J., Jiang, J., Ye, L., Hu, L., Bai, C., & Song, Y. (2020). 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: Emerging attack and management strategies. *Clinical and Translational Medicine*, *9*(19), pp. 1-7. doi: 10.1186/s40169-020-00271-z
- Shoukat, A., Vilches, T. N., Moghadas, S. M., Sah, P., Schneider, E. C., Shaff, J., ... Galvani, A. P. (2022). Lives saved and hospitalizations averted by COVID-19 vaccination in New York City: A modeling study. *The Lancet Regional Health – Americas*, *5*, pp. 1-8. doi: 10.1016/j.lana.2021.100085
- Sok, D., & Burton, D. R. (2018). Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. *Nature Immunology*, *19*(11), pp. 1179-1188. doi: 10.1038/s41590-018-0235-7
- Swelum, A. A., Shafi, M. E., Albaqami, N. M., El-Saadony, M. T., Elsify, A., Abdo, M., ... Abd El-Hack, M. E. (2020). COVID-19 in human, animal, and environment: A review. *Frontiers in Veterinary Science*, *7*(578), pp. 1-13. doi: 10.3389/fvets.2020.00578
- Takheaw, N., Liwsrisakun, C., Chaiwong, W., Laopajon, W., Pata, S., Inchai, J., ... Kasinrerak, W. (2022). Correlation analysis of anti-SARS-CoV-2 RBD IgG and neutralizing antibody against SARS-CoV-2 Omicron variants after vaccination. *Diagnostics*, *12*(6), pp. 1-9. doi: 10.3390/diagnostics12061315
- Theel, E. S., Slev, P., Wheeler, S., Couturier, M. R., Wong, S. J., & Kadkhoda, K. (2020). The role of antibody testing for SARS-CoV-2: Is there one? *Journal of Clinical Microbiology*, *58*(8), pp. 1-7. doi: 10.1128/JCM.00797-20
- Vacharathit, V., Aiewsakun, P., Manopwisedjaroen, S., Srisaowakarn, C., Laopanpong, T., Ludowyke, N., ... Chantratita, W. (2021). CoronaVac induces lower neutralising activity against variants of concern than natural infection. *The Lancet Infectious Diseases*, *21*(10), pp. 1352-1354. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00568-5
- Van Doremalen, N., Schulz, J. E., Adney, D. R., Saturday, T. A., Fischer, R. J., Yinda, C. K., ... Munster, V. J. (2022). ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) or nCoV-19-Beta (AZD2816) protect Syrian hamsters against Beta Delta and Omicron variants. *Nature Communications*, *13*(1), pp. 1-12. doi: 10.1038/s41467-022-32248-6
- Vangelista, L., & Secchi, M. (2020). Prepare for the future: Dissecting the spike to seek broadly neutralizing antibodies and universal vaccine for pandemic coronaviruses. *Frontiers in Molecular Biosciences*, *7*(226), pp. 1-7. doi: 10.3389/fmolb.2020.00226
- Wakabayashi, M., Pawankar, R., Narazaki, H., Ueda, T., & Itabashi, T. (2021). Coronavirus disease 2019 and asthma, allergic rhinitis: Molecular mechanisms and host-environmental interactions. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, *21*(1), pp. 1-7. doi: 10.1097/ACI.0000000000000699
- Wang, Y., Ma, Y., Xu, Y., Liu, J., Li, X., Chen, Y., ... Huang, J. (2022). Resistance of SARS-CoV-2 Omicron variant to convalescent and CoronaVac vaccine plasma. *Emerging Microbes & Infections*, *11*(1), pp. 424-427. doi: 10.1080/22221751.2022.2027219
- World Health Organization. (2021). *Background document on the inactivated vaccine Sinovac-CoronaVac against COVID-19: Background document to the WHO Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac, 24 May 2021* (WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/Sinovac-CoronaVac/background/2021.1). Recuperado de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341455>
- World Health Organization. (2023a). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. *Percentage of total population vaccinated with at least one dose of a COVID-19 vaccine*. Recuperado de <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines?m49=076&n=c>
- World Health Organization. (2023b). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. *Number of COVID-19 cases reported to WHO*. Recuperado de <https://covid19.who.int>