

EVALUATION OF IgG ANTI-SARs-CoV2 ANTIBODIES LEVELS IN IMMUNIZED INDIVIDUALS WITH INACTIVATED COVID-19 ADSORBED VACCINES (CORONAVAC) AND RECOMBINANT COVID-19 VACCINE (ASTRAZENECA)

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTICORPOS IgG ANTI-SARs-CoV2 NOS INDIVIDUOS IMUNIZADOS COM VACINAS ADSORVIDA COVID-19 INATIVADA (CORONAVAC) E VACINA COVID-19 RECOMBINANTE (ASTRAZENECA)

Gabriel Duarte Muniz de Possidio Marques^{1,2}, Ana Karolina de Amorim Felix^{1,2}, Frederico Lins e Silva Pires Neto^{1,2}, Guilherme Barros Alves de Carvalho^{1,2}, Regina Vianna Brizolara², Mozart Júlio Tabosa Sales^{1,2}, Leuridan Cavalcante Torres²

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife - PE

² Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE

*Autor correspondente:

Leuridan Cavalcante Torres, PhD

Instituto de Medicina Integra Prof. Fernando Figueira (IMIP),

Laboratório de Pesquisa Translacional do IMIP

Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista

CEP 50070-550

Telefone: 81 98659 6766

E-mail: leuridan.torres@gmail.com

RESUMO

Objetivo: analisar os níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 na população imunizadas com vacina adsorvida COVID-19 inativada (Coronavac) e vacina COVID-19 recombinante (AstraZeneca) do Arquipélago de Fernando de Noronha (AFN). **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte realizado no período entre dezembro 2020 a setembro de 2021 no arquipélago de Fernando de Noronha, Pernambuco, Brasil. Foram incluídos 834 participantes com idade > 18 anos. Foram realizadas coletas de material biológico (soro) para dosagem de anticorpos IgG SARS-CoV-2 na fase Pré-vacinal, e após 1ª e 2ª dose de vacina Coronavac e AstraZeneca. Para análises de níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2, foram coletadas amostras de sangue venoso em tubo sem anticoagulante. Para dosagem de IgG anti-SARs-CoV2 no soro dos participantes antes e após vacinação foi utilizado o kit SARS-CoV-2 IgG II Quant (Cód. 6S60B; ARCHITECT i System) por quimiluminescência (CMIA). Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), conforme Resolução nº 466/2012, relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos. **Resultados:** A mediana de idade foi de 43 anos, sendo 433 indivíduos do sexo feminino e 401 do sexo masculino. A coleta de sangue venoso para análise pré-vacinal foi realizada em dezembro de 2020, e no pós-vacinal (1ª e 2ª doses), a coleta de amostra de sangue foram realizadas ao longo de 2021, seguindo o esquema vacinal adotado pelo Estado de Pernambuco. Foram 652 participantes imunizados com 2 doses de vacina COVID-19 recombinante (AstraZeneca), e 182 participantes imunizados com 2 doses de vacina adsorvida COVID-19 inativada (Coronavac). Foram realizadas análises múltiplas para avaliar a cinética de produção de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 antes e após imunização. A análise realizada com ambos os imunizantes (Coronava e AstraZeneca) mostra que houve aumento dos níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre a 1ª dose vs. Pré-vacina e 2ª dose vs. Pré-vacina ($P < 0.0001$). Porém, para a vacina AstraZeneca, verificou-se uma redução dos níveis de anticorpos na 2ª dose de vacina comparada a 1ª dose. Observou-se que os níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 após a 2ª dose no grupo vacinado com AstraZeneca foram mais elevados quando comparado aos níveis obtidos pelo grupo com da vacina Coronavac na 2ª dose ($P < 0.0001$). Os níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 nos vacinados com AstraZeneca foram mais elevados no grupo com idade igual ou maior que 60 anos comparado ao grupo com idade abaixo de 60 anos ($P < 0.0001$) na 1ª dose. Na 2ª dose de AstraZeneca, foi observado níveis mais elevados no grupo de participantes com idade abaixo de 60 anos. Na comparação entre os grupos do sexo feminino e masculino, observou-se que níveis elevados de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 no grupo do sexo feminino na 1ª e 2ª dose de Coronavac comparado ao masculino ($P < 0.05$). Com relação ao grupo vacinados com AstraZeneca, não foi observada diferença estatística significativa nos níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre os grupos do sexo masculino e feminino com uma ou duas doses da vacina. **Conclusão:** Com este estudo foi possível concluir que a imunização com vacina de vírus inativado ou vacina recombinante foram efetivas na produção de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 em adultos jovens e idosos, de ambos os sexos, reforçando a importância da vacinação em toda a população, a fim de evitar a propagação do vírus e gravidade da doença.

ABSTRACT

Objective: to analyze the levels of anti-SARs-CoV2 IgG antibodies in the population immunized with adsorbed inactivated COVID-19 vaccine (Coronavac) and recombinant COVID-19 vaccine (AstraZeneca) from the Fernando de Noronha Archipelago (AFN). **Methods:** This cohort study was carried out from December 2020 to September 2021 in the archipelago of Fernando de Noronha, Pernambuco, Brazil. Eight hundred thirty-four participants aged > 18 years were included. Collections of biological material (serum) were collected to measure IgG SARS-CoV-2 antibodies in the pre-vaccination phase and after the 1st and 2nd doses of Coronavac and AstraZeneca vaccines. For analysis of anti-SARs-CoV2 IgG antibody levels, venous blood samples were collected in a tube without anticoagulant. To measure anti-SARs-CoV2 IgG in the serum of the participants before and after vaccination, the SARS-CoV-2 IgG II Quant kit (Code 6S60B; ARCHITECT i System) by chemiluminescence (CMIA) was used. This study was approved by the National Research Ethics Committee, following Resolution No. 466/2012, regarding ethics in research involving human beings. **Results:** The median age was 43, being 433 were female, and 401 were male. Venous blood collection for pre-vaccination analysis was carried out in December 2020, and in the post-vaccination period (1st and 2nd doses), blood sample collection was carried out throughout 2021, following the vaccination schedule adopted by the State of Pernambuco. There were 652 participants immunized with two doses of recombinant COVID-19 vaccine (AstraZeneca), and 182 participants immunized with two doses of adsorbed inactivated COVID-19 vaccine (Coronavac). Multiple analyzes were performed to assess the kinetics of anti-SARs-CoV2 IgG antibody production before and after immunization. The analysis performed with both immunizers (Coronava and AstraZeneca) shows that there was an increase in anti-SARs-CoV2 IgG antibody levels between the 1st dose vs. Pre-vaccine and 2nd dose vs. Pre-vaccine ($P < 0.0001$). However, for the AstraZeneca vaccine, there was a reduction in antibody levels in the 2nd dose of the vaccine compared to the 1st dose. It was observed that the levels of anti-SARs-CoV2 IgG antibodies after the 2nd dose in the group vaccinated with AstraZeneca were higher when compared to the levels obtained by the group with the Coronavac vaccine in the 2nd dose ($P < 0.0001$). Anti-SARs-CoV2 IgG antibody levels in AstraZeneca vaccinates were higher in the 60-year-old and older group compared to the below-60-year group ($P < 0.0001$) at the 1st dose. At the 2nd dose of AstraZeneca, higher levels were observed in participants aged below 60 years. In the comparison between the female and male groups, it was observed that higher levels of IgG anti-SARs-CoV2 antibodies in the female group in the 1st and 2nd dose of Coronavac compared to the male group ($P < 0.05$). Regarding the group vaccinated with AstraZeneca, no statistically significant difference was observed in the levels of anti-SARs-CoV2 IgG antibodies between the male and female groups with one or two doses of the vaccine. **Conclusion:** With this study, it was possible to conclude that immunization with inactivated virus vaccine or recombinant vaccine was effective in the production of IgG anti-SARs-CoV2 antibodies in young and elderly adults of both sexes, reinforcing the importance of vaccination throughout the population in order to prevent the spread of the virus and severity of the disease.

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros casos da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (do inglês Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) - agente causal da Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) - surgiram na cidade de Wuhan, província de Hubei, China¹. A doença se espalhou rapidamente pelo território chinês e, posteriormente, foram identificados casos em outros países. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou a doença como uma emergência de saúde pública global e, em 11 de março de 2020, ela passou a ser considerada uma pandemia ²⁻³. Segundo informes internacionais, até 16 de agosto de 2022 foram registrados em todo mundo 588.757.628 de casos e 6.433.794 de óbitos pela COVID 19⁴.

No Brasil, o primeiro caso da COVID-19 foi registrado em 26 de fevereiro de 2020 e a transmissão comunitária foi reconhecida em todo o território em 20 de março de 2020. A partir dessa realidade, os números foram crescendo e, atualmente, conforme o boletim epidemiológico da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 17 de agosto de 2022, o Brasil acumulou 34.178.240 de casos confirmados de COVID-19 e 681.557 de óbitos pela doença⁵. Portanto, com esses dados, o Brasil é o terceiro país, no mundo, com o maior número de casos confirmados e o segundo país com maior número de mortes pela doença, ficando atrás apenas dos Estados Unidos. Em Pernambuco, segundo o boletim epidemiológico n°902 (23/08/2022) da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (SES-PE), foram 1.044.002 casos de COVID-19 distribuídos nos 184 municípios de Pernambucano, além do Arquipélago de Fernando de Noronha⁵.

Frente a esse cenário pandêmico, foi iniciada uma busca pelo controle epidemiológico dos casos de infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Com isso, houve um processo de absorção tecnológica realizado em tempo recorde, pesquisadores e

desenvolvedores trabalharam em várias fases diferentes em paralelo, para acelerar os resultados e o desenvolvimento da vacinação para a população. Dessa maneira, a primeira data de vacinação no Brasil ocorreu em 17 de janeiro de 2021⁶. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), até 17 de agosto de 2022, foram administradas 466.262.779 doses de vacina no Brasil, sendo 163.704.143 vacinados com 3 doses e 182.313.378 com pelo menos uma dose⁶.

A detecção molecular do RNA viral por RT-qPCR é considerada o padrão ouro para diagnosticar infecções por SARS CoV-2⁷. No entanto, esta abordagem é limitada pela influência do tempo de amostragem, efetividade da coleta, da qualidade e quantidade de RNA viral colhido e método de inativação, que pode produzir resultados falso-negativos e levar a erros de diagnóstico, especialmente em infecções assintomáticas. Além disso, a técnica possui um custo superior quando comparado aos testes sorológicos e tempo maior de execução⁸. Esses métodos são altamente sensíveis no período imediato após o início dos sintomas, mas a sensibilidade diagnóstica diminui em cerca de 50% após 1 semana de sintomas.

Por outro lado, a sensibilidade de testes sorológicos melhora após 2 semanas após o início dos sintomas, tornando estes métodos sobrepostos úteis para estabelecer a soroprevalência da doença em uma população, além de testar a potencial imunidade individual, havendo uma demanda crescente na detecção de anticorpos, especialmente de anticorpos IgG^{9,10}. Os métodos sorológicos são fundamentais por seus papéis na avaliação do estado imunológico em indivíduos vacinados e não vacinados¹¹.

Este estudo foi realizado na população do Arquipélago de Fernando de Noronha (AFN) que em virtude das condições especiais do AFN, que possui uma população fixa com baixa mobilidade, este território torna-se de especial interesse para estudar a dinâmica da soroconversão nos imunizados com diferentes vacinas anti-SARs-CoV2,

sendo elas, a vacina adsorvida COVID-19 inativada (Coronovac, Instituto Butantan, São Paulo-SP) e vacina COVID-19 recombinante (AstraZeneca/Fiocruz Manguinhos, Rio de Janeiro - RJ, Brasil). A vacinação é uma estratégia de mitigação destinada ao controle da propagação do vírus SARs-CoV2 e redução da gravidade da doença. O presente estudo teve como objetivo analisar o impacto da vacinação na produção de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 antes e após a vacinação no Arquipélago de Fernando de Noronha.

2 MÉTODOS

2.1 Detalhes do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte realizado no período entre dezembro 2020 a setembro de 2021 no arquipélago de Fernando de Noronha, Pernambuco, Brasil. Foram incluídos 834 participantes com idade > 18 anos. Foram realizadas coletas de material biológico (soro) para dosagem de anticorpos IgG SARS-CoV-2 na fase Pré-vacinal, e após 1a e 2a doses de vacina.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e seguiu fielmente as recomendações contidas na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos. Todos os aspectos relativos à formação de biorrepositório de material biológico humano ao longo da execução da pesquisa seguiram o explicitado na Resolução CNS nº 441/2011 e Portaria MS 2201/2011. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aplicados a todos os participantes.

2.2 Vacinação e dosagem de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2

Todos os participantes deste estudo foram imunizados com 2 doses de vacina adsorvida COVID-19 inativada (Coronovac, Instituto Butantan, São Paulo-SP) ou vacina COVID-19 recombinante (AstraZeneca/Fiocruz Manguinhos, Rio de Janeiro - RJ, Brasil, conforme critérios estabelecidos pelos órgãos públicos competentes.

Para análises de níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2, foram coletadas amostras de sangue venoso em tubo sem anticoagulante. Em seguida, foi realizada uma centrifugação a 3000 RPM por 5 minutos em centrífuga refrigerada para separação do soro.

Para dosagem de IgG anti-SARs-CoV2 no soro dos participantes antes e após vacinação foi utilizado o kit SARS-CoV-2 IgG II Quant (Cód. 6S60B; ARCHITECT i System). O ensaio SARS-CoV-2 IgG II Quant é um imunoensaio de micropartículas por quimiluminescência (CMIA) utilizado para a determinar quantitativa as concentrações de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 em soro e plasma humanos. O ensaio SARS-CoV-2 IgG II Quant foi desenvolvido para detectar anticorpos da classe de imunoglobulinas G (IgG), incluindo anticorpos neutralizantes, contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) da subunidade S1 da proteína spike do SARS-CoV-2 Este ensaio é um imunoensaio automatizado, utilizando a tecnologia do imunoensaio de micropartículas por quimiluminescência (CMIA).

2.3 Análises Estatísticas

As variáveis numéricas foram apresentadas em mediana e IC95%; ou em mediana e interquartil 25-75. Para as variáveis numéricas, foi inicialmente aplicado o teste de normalidade Shapiro-Wilk. Para análise entre dois grupos, foram utilizados o teste de

Mann Whitney. Para análise de cinética, foi utilizado o teste de comparações múltiplas de Sidak. A análise dos dados foi realizada pelo software GraphPad Prism v9.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Para todas as análises, valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

3 RESULTADOS

3.1 Participantes

Foram 834 participantes com mediana de idade de 43 anos (19 – 93 anos), sendo 433 do sexo feminino e 401 do sexo masculino. A coleta de sangue venoso para análise pré-vacinal foi realizada em dezembro de 2020, e no pós-vacinal (1^a e 2^a doses), a coleta de amostra de sangue foram realizadas ao longo de 2021, seguindo o esquema vacinal adotado pelo Estado de Pernambuco para os imunizantes: vacina adsorvida COVID-19 inativada (Coronavac) e vacina COVID-19 recombinante (AstraZeneca). Foram 652 participantes imunizados com vacina COVID-19 recombinante (AstraZeneca) na 1^a e 2^a dose, e 182 participantes imunizados com vacina adsorvida COVID-19 inativada (Coronavac).

3.2 Análises de cinética dos níveis de IgG anti-SARs-CoV2 antes e após vacinação

Foram realizadas análises múltiplas para avaliar a cinética de produção de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 antes e após imunização Coronavac e AstraZeneca (1^a e 2^a doses - Booster). A análise realizada com ambos os imunizantes mostra que houve

aumento dos níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre a 1ª dose vs. Pré-vacina e 2ª dose vs. Pré-vacina ($P < 0.0001$). Não foi observada diferença estatística entre 1ª dose vs 2ª dose das vacinas. Na análise do grupo que recebeu vacina Coronavac, houve aumento dos níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre a 1ª dose vs. Pré-vacina e 2ª dose vs. Pré-vacina ($P < 0.0001$), porém entre a 1ª dose vs. 2ª dose, não houve diferença significativa.

Na análise do grupo que recebeu vacina AstraZeneca, houve aumento dos níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre a 1ª e 2ª dose vs. Pré-vacina, porém, verificou-se uma redução dos níveis na 2ª dose de vacina comparada a 1ª dose (Figura 1).

3.3 Análises dos níveis de IgG anti-SARs-CoV2 entre os grupos vacinados com duas doses de Coronavac e AstraZeneca

Observou-se que os níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 após a 2ª dose no grupo vacinado com AstraZeneca foram mais elevados quando comparado aos níveis obtidos pelo grupo com a 2ª dose da vacina Coronavac ($P < 0.0001$; Figura 2). Não foi observada diferença estatística significativa nos níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre os grupos imunizados com 1ª dose das vacinas Coronavac e AstraZeneca (Figura 2).

3.4 Análises dos níveis de IgG anti-SARs-CoV2 dos grupos vacinados com Coronavac e AstraZeneca por idade e sexo

Observou-se que os níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 após a 1ª dose no grupo vacinado com AstraZeneca foram mais elevados no grupo de participantes com idade igual ou maior que 60 anos comparado ao grupo com idade abaixo de 60 anos ($P < 0.0001$). Na 2ª dose de AstraZeneca, foi observado níveis mais elevados no grupo de participantes com abaixo de 60 anos, como mostra a Figura 3. Não foi observada diferença estatística significativa nos níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre os grupos com faixa etária < 60 ou ≥ 60 anos imunizados com 1ª e 2ª dose de vacinas Coronovac (Figura 3).

Na comparação entre os grupos do sexo feminino e masculino, observou-se que níveis elevados de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 no grupo do sexo feminino na 1ª e 2ª dose de Coronovac comparado ao masculino ($P < 0.05$). Com relação ao grupo vacinados com AstraZeneca, não foi observada diferença estatística significativa nos níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre os grupos do sexo masculino e feminino com uma ou duas doses de vacina (Figura 4).

4 DISCUSSÃO

O arquipélago de Fernando de Noronha (AFN) representa a principal região geoeconômica de Pernambuco na percepção da efetividade de medidas não farmacológicas. A ilha, possui uma população estimada de 3.140 habitantes, sendo grande parte com baixa variabilidade e mobilidade, conseqüentemente um local favorável para o estudo da pandemia COVID-19. Logo, por meio da observação da ilha Fernando de Noronha, é possível obter informações cruciais acerca do controle epidemiológico do vírus. Devido ao rápido avanço da pandemia, foi necessário a imposição de recursos para

a contenção do vírus, portanto foram implementadas medidas de controle como gestão de fronteiras, isolamento social, obrigatoriedade de uso de máscaras, rastreamento de contactantes e quarentena/isolamento de casos suspeitos/ positivos.

Neste trabalho foi possível a analisar os níveis de anticorpos IgG anti- SARs-CoV2 no soro de moradores do arquipélago de Fernando de Noronha antes e após vacinação com Coronavac e AstraZeneca (1ª dose e 2ª dose/booster). Nós observamos que os níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 foram mais elevados após o booster (2ª dose) no grupo dos participantes que receberam vacina recombinante (AstraZeneca) com concentrações acima de 1000 AU/mL, enquanto com a CoronaVac, os níveis de anticorpos foram abaixo de 500 AU/mL.

Nesse sentido, a vacinação com vírus inativado (Coronavac) ou vacina recombinante foi capaz de gerar a produção de IgG anti-SARs-CoV2 na população estudada, com níveis de anticorpos elevados após a 1ª e 2ª dose de vacina. Também observamos com a análise de cinética que a aplicação da 2ª dose não promoveu elevação dos níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 para ambos os tipos de imunizante, o que sugere que o intervalo estabelecido entre a 1ª dose e 2ª dose não foram efetivos para aumentar a produção de anticorpos, sendo necessário revisar os protocolos de booster vacinal estabelecido durante a vacinação.

Para a vacina Coronavac, observamos que o grupo do sexo feminino apresentou níveis mais elevados de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 na 1ª e 2ª dose de vacina. Hipotetizamos que isso tem ocorrido devido a presença de um maior número de idosos no grupo do sexo masculino, tendo influencia dos mecanismos de imunossenescencia que podem levar a falha na ativação da resposta humoral a novos antígenos com redução da capacidade de produção de anticorpos IgG devido ao envelhecimento.

Observou-se que os níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 após a 1ª dose no grupo vacinado com AstraZeneca foram mais elevados no grupo de participantes com idade igual ou maior que 60 anos comparado ao grupo com idade abaixo de 60 anos. Ao contrário ocorreu na 2ª dose de AstraZeneca, pois observamos níveis mais elevados no grupo de participantes com abaixo de 60 anos. Isso sugere que o sistema imune funciona de forma diferente durante a sua ativação após a imunização com vacina recombinante e é dependente de mecanismos associados ao envelhecimento.

Alguns autores brasileiros relataram que 74% indivíduos vacinados com vírus inativado e que não receberam dose de reforço permaneceram com níveis de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 mesmo após um ano. Esses autores observaram que padrão de cinética IgG anti-SARs-CoV2 foi 15% menor no idoso quando comparado ao adulto jovem e que houve uma liberação robusta de mediadores solúveis de resposta imune celular no primeiro mês após a vacinação Coronavac seguido por uma redução gradual ao longo do tempo e nenhum aumento foi observada após a dose de reforço ¹².

Com este estudo foi possível concluir que a imunização com vacina de vírus inativado ou vacina recombinante foram efetivas na produção de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 em adultos jovens e idosos, de ambos os sexos, reforçando a importância da vacinação em toda a população, a fim de evitar a propagação do vírus e gravidade da doença.

REFERÊNCIAS

1. Qiu J. Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks. *Nature* [Internet]. 20 de Março de 2020 [citado 16 de Agosto de 2022]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00822-x>
2. Organización Mundial de la Salud. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection. *World Health Organ* [Internet]. 2020;(March):1–19. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331656/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.1-eng.pdf>
3. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet]. [citado 16 de Agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-20>
4. Coronavirus [Internet]. [citado 16 de Agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. Painel do OMS COVID-19 [internet]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
6. Painel vacinação OMS <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
7. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019- Ncov): A Systematic Review. *J Clin Med* (2020) 9:623. doi: 10.3390/jcm9030623
8. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* (2020) 323:1843–4. doi: 10.1001/jama.2020.3786
9. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. 2020. Interpreting diagnostic tests for SARS CoV-2. *JAMA* 323:2249–2251. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
10. 4. Nisreen MAO, Marcel AM, Wentao L, et al. 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg Infect Dis* 26:1478–1488. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>.

11. NARASIMHAN, M. et al. Clinical Evaluation of the Abbott Alinity SARS-CoV-2 Spike-Specific Quantitative IgG and IgM Assays among Infected, Recovered, and Vaccinated Groups. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 59, n. 7, 18 jun. 2021.

12 Grenfell RFQ, Almeida NBF, Filgueiras PS, Corsini CA, Gomes SVC, de Miranda DAP, Lourenço AJ, Martins-Filho OA, de Oliveira JG, Teixeira-Carvalho A, Campos GRF, Nogueira ML, Alves PA, Fernandes GR, Castilho LR, Lima TM, de Abreu DPB, Alvim RGF, Silva TBS, Jeremias WJ, Otta DA, Campi-Azevedo AC; Immunita-001 Team. Immunogenicity, Effectiveness, and Safety of Inactivated Virus (CoronaVac) Vaccine in a Two-Dose Primary Protocol and BNT162b2 Heterologous Booster in Brazil (Immunita-001): A One Year Period Follow Up Phase 4 Study. *Front Immunol.* 2022 Jun 9;13:918896. doi: 10.3389/fimmu.2022.918896. PMID: 35757764; PMCID: PMC9218743.

FIGURAS

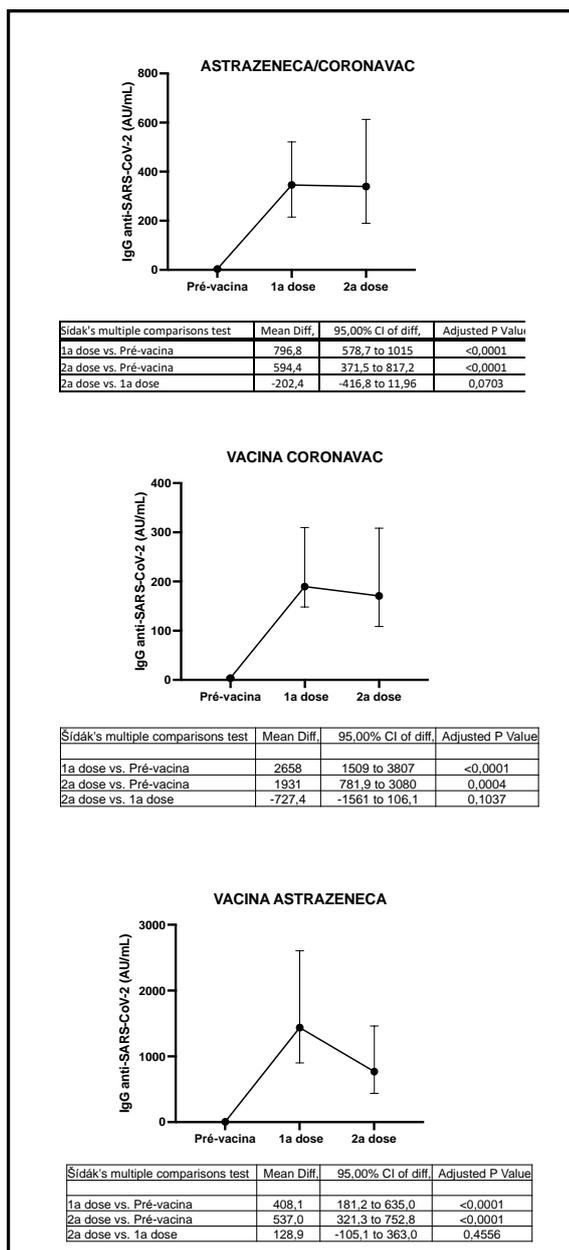


Figura 1: Teste de comparação múltipla da cinética de produção de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre a antes da vacina (pré-vacinal) e após a vacinação com Coronavac e Astrazeneca (1^a e 2^a doses). Os gráficos estão representados em mediana e IC 95%.

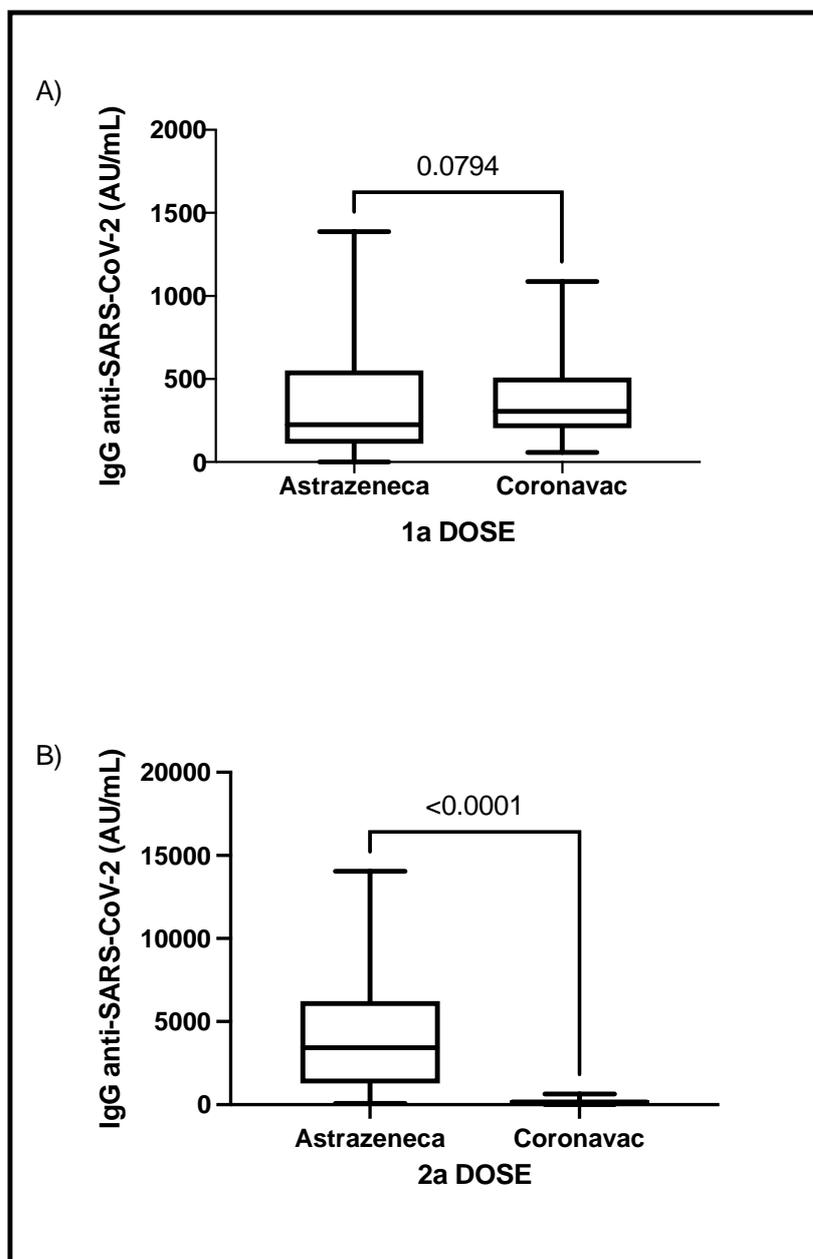


Figura 2: Análises da produção de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre os grupos que receberam Coronavac e Astrazeneca na 1ª e 2ª dose. Os gráficos estão representados em mediana e interquartil 25-75.

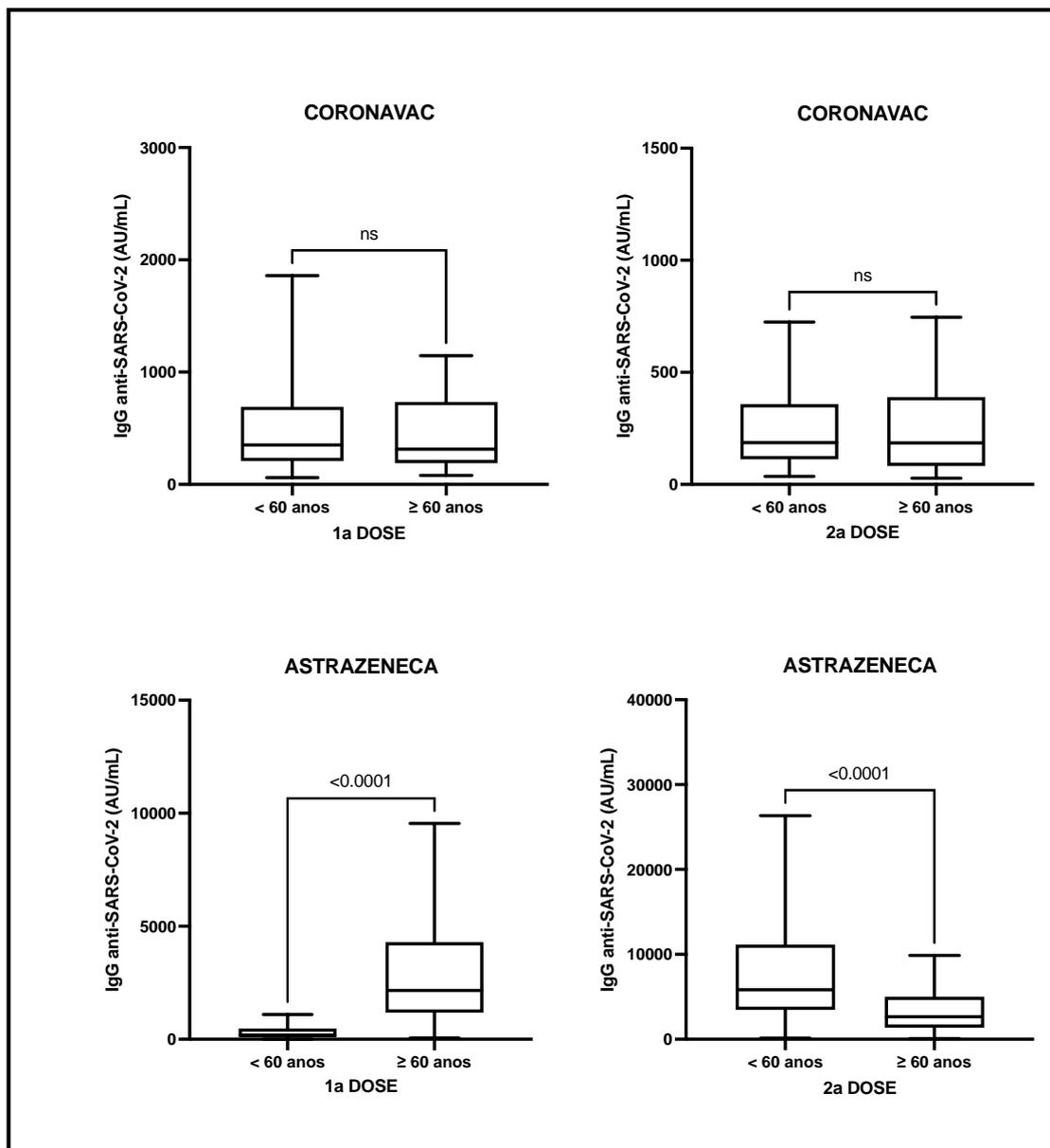


Figura 3: Análises da produção de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre os grupos do com faixa etária < 60 ou ≥ 60 anos na 1ª e 2ª dose de vacina Coronavac e Astrazeneca. Os gráficos estão representados em mediana e interquartil 25-75.

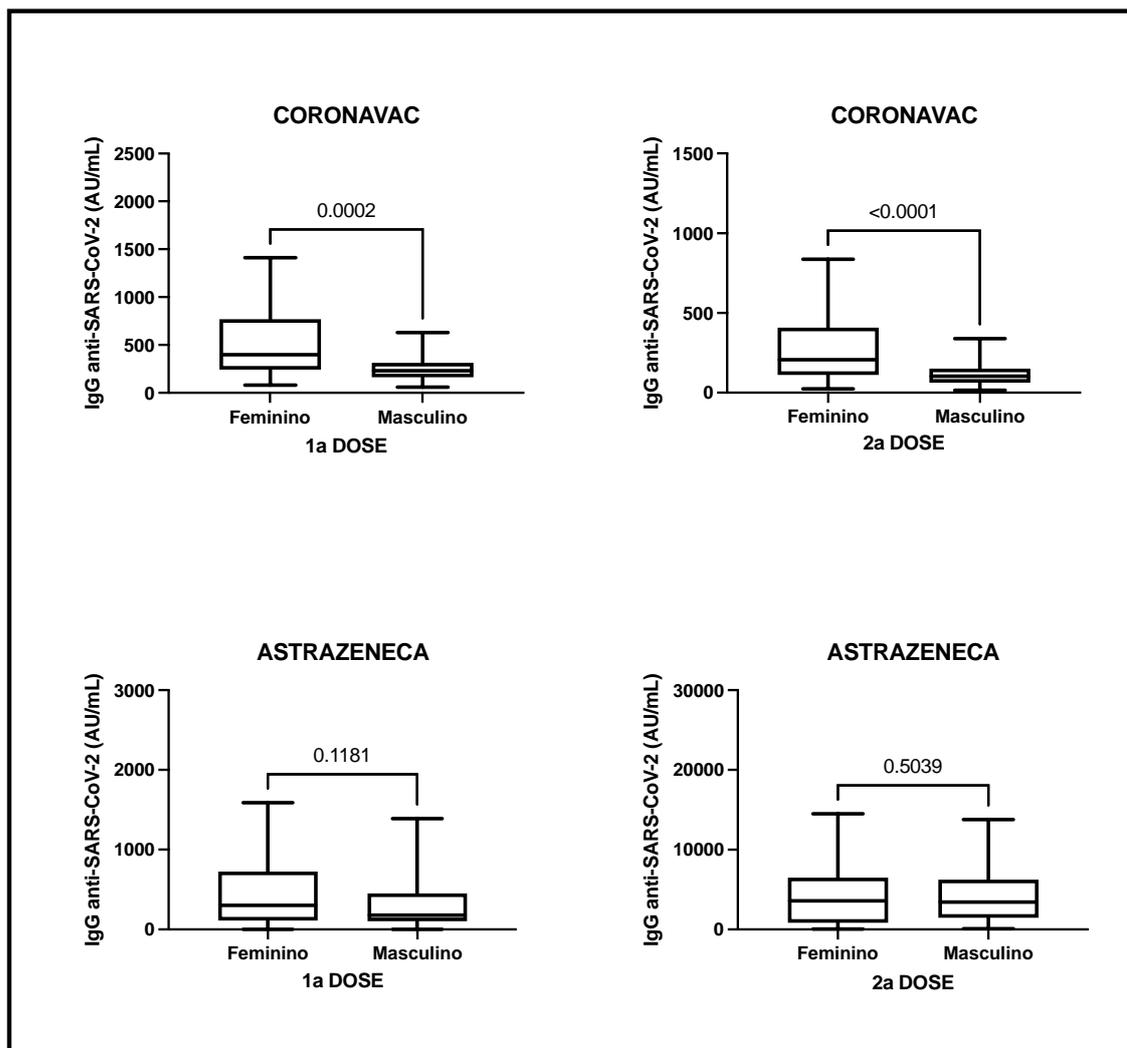


Figura 4: Análises da produção de anticorpos IgG anti-SARs-CoV2 entre os grupos de sexo masculino e feminino que receberam duas doses de vacinas Coronavac e AstraZeneca. Os gráficos estão representados em mediana e interquartil 25-75.