



**AVALIAÇÃO DE ANTICORPOS ATI-SARS-COV-2 IGG ANTI-S/RBD APÓS ESQUEMA VACINAL PRIMÁRIO DE COVID-19 E DOSE DE REFORÇO COM VACINA BNT162B2 MRNA NO ARQUIPÉLAGO DE FERNANDO DE NORONHA**

**EVALUATION OF ATI-SARS-COV-2 IGG ANTI-S/RBD AFTER PRIMARY COVID-19 VACCINE SCHEME AND BOOSTER DOSE WITH BNT162B2 MRNA VACCINE IN THE FERNANDO DE NORONHA ARCHIPELAGO**

Lucas Araújo Porto; Maurício Moura Maranhão Filho; Sthefane Caroline de Lima Fragoso; Eduardo Jorge Fonseca; José Roberto da Silva Júnior; Mozart Júlio Tabosa Sales; Regina Vianna Brizolará; Marcos Henrique Oliveira Sousa .

Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Recife, PE, Brasil

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

**Autor correspondente: Lucas Araújo Porto**

**Agência financiadora:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por meio de bolsa de iniciação científica.

**Agradecimento:** Programa de Iniciação Científica do IMIP e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

**Conflito de interesse:** Não há.

## RESUMO

**Objetivos:** Verificar a associação dos títulos de anticorpos IgG contra Covid-19 com o padrão de adoecimento através das diversas apresentações clínicas da doença nesta população, no período de 2020 a 2022 na população da Ilha de Fernando de Noronha. **Métodos:** Foi realizado um estudo do tipo transversal, retrospectivo aninhado ao projeto âncora intitulado “Incidência e Prevalência da COVID-19 no Arquipélago de Fernando de Noronha”. Os dados serão coletados a partir do banco de dados do projeto âncora e das publicações oficiais da administração do território do AFN e do governo de Pernambuco, e serão obtidos em bases de dados secundárias, provenientes dos sistemas oficiais que registram a vacinação, a notificação de casos confirmados e óbitos pela COVID-19 no AFN. **Resultados:** Constatou-se que os títulos de anticorpos em todos os subgrupos de indivíduos que realizaram coleta sanguínea nos diferentes intervalos de tempo são significativamente mais elevados ( $p < 0,001$ ) após a dose de reforço quando comparados às titulações obtidas após a segunda dose do esquema vacinal primário. **Conclusão:** Os achados do estudo reforçam a importância e eficácia da dose de reforço na promoção de uma resposta imunológica mais robusta contra a Covid-19 nesta população.

**Palavras-chave:** Covid-19; Vacinação; Infecção por Coronavírus; Epidemiologia.

## ABSTRACT

**Objectives:** To verify the association of IgG antibody titers against Covid-19 with the pattern of illness through the various clinical presentations of the disease in this population, in the period from 2020 to 2022 in the population of the Island of Fernando de Noronha. **Methods:** A cross-sectional, retrospective study was carried out as part of the anchor project entitled "Incidence and Prevalence of COVID-19 in the Fernando de Noronha Archipelago". Data will be collected from the anchor project database and official publications from the AFN territory administration and the Pernambuco government, and will also be obtained from secondary databases, sourced from the official systems that record vaccination, notification of confirmed cases and deaths from COVID-19 in AFN. **Results:** It was found that the antibody titers in all subgroups of individuals who underwent blood collection at the different time intervals are significantly higher ( $p < 0.001$ ) after the booster dose when compared to the titers obtained after the second dose of the primary vaccination schedule. **Conclusion:** The study's findings reinforce the importance and effectiveness of the booster dose in promoting a more robust immune response against Covid-19 in this population.

**Keywords:** Covid-19; Vaccination; Coronavirus infection; Epidemiology.

## INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia de COVID-19<sup>1</sup>, doença causada pelo SARS-CoV-2, reconhecendo sua disseminação rápida e generalizada. A declaração de pandemia desencadeou uma série de ações por parte dos governos e das comunidades em todo o mundo. Desde então, a luta contra esse problema tornou-se global, com esforços para desenvolver vacinas, tratamentos e estratégias a fim de mitigar os danos<sup>2</sup>.

No Brasil, o primeiro caso foi registrado em 26 de fevereiro de 2020, disseminando-se rapidamente pelo país, que se tornou um dos epicentros de casos no cenário mundial, com mais de 37 milhões de casos e mais de 700 mil óbitos acumulados ao final do primeiro semestre de 2023<sup>3</sup>.

Diante da explosão do número de casos, as buscas pelo desenvolvimento de uma vacina contra o vírus se intensificaram, sendo esta considerada uma estratégia essencial no combate aos efeitos da pandemia da COVID-19, sendo a sua eficácia já demonstrada através de vários estudos<sup>4</sup>. A busca por uma forma de imunização foi uma história de colaboração científica e esforços globais em um ritmo acelerado sem precedentes. Neste contexto, o Brasil só veio iniciar sua vacinação tardiamente, em 17 de janeiro de 2021<sup>5</sup>.

A imunogenicidade contra SARS-CoV-2 pode ser conferida após infecção pelo agente infeccioso ou imunização vacinal. Na COVID-19, a imunidade é induzida após a produção de anticorpos contra a proteína viral Spike (S - subunidade S1 e S2) e proteína de nucleocapsídeo (N)<sup>6</sup>. Os anticorpos neutralizantes possuem como alvo o domínio de ligação ao receptor (RBD), presente na subunidade S1, por meio do qual surgem os anticorpos neutralizantes IgM, IgG e IgA<sup>7</sup>. As vacinas possuem estratégias semelhantes na produção de imunogenicidade, com produção robusta de anticorpos IgG específicos contra a proteína Spike S. Concentrações mais elevadas de anticorpos parecem proporcionar maior proteção, principalmente contra as formas mais graves da doença<sup>8</sup>.

De modo geral, para a produção de longo prazo de imunogenicidade, as vacinas requerem mais do que uma aplicação com o mesmo tipo de preparação biológica (vacinação primária-reforço homóloga). A primeira dose prepara o sistema imune e a segunda dose amplifica a resposta imunológica a um nível eficaz<sup>9,10</sup>. A estratégia de combinar diferentes plataformas vacinais durante a fase de reforço (estratégia de reforço heteróloga) visa proporcionar melhor desempenho na imunidade e por mais tempo, quando comparado ao sistema homólogo, principalmente com a circulação de novas variantes do SARS-CoV-2<sup>10,11</sup>.

Apesar das vacinas aprovadas e em uso no Brasil para enfrentamento à COVID-19 apresentarem resultados de resposta humoral e celular robusta à infecção por SARS-CoV-2<sup>12</sup>, ainda não é totalmente conhecido como se comporta a soroprevalência a médio e longo prazo após a imunização, fundamentalmente com o esquema vacinal e as plataformas de vacinas em uso no Brasil.

Os objetivos deste estudo foram de analisar os níveis de IgG anti-SARS-Cov-2 na população adulta ( $\geq 18$  anos) do Arquipélago de Fernando de Noronha de uma coorte na fase pré-vacinal, com ou sem infecção anterior por Covid-19, comparando a produção de anticorpos após a vacinação com a segunda dose do esquema homólogo de imunização com a vacina adsorvida COVID-19 inativada (CoronaVac) e a vacina ChAdOx1 nCov-19 de mRNA recombinante (AstraZeneca/Fiocruz) em intervalos de tempos diferentes; e avaliar os níveis de anticorpos após a imunização primária e a terceira dose de reforço heteróloga com vacina de mRNA BNT162b3 (Pfizer-Biontech) em intervalo de tempos distintos.

## MÉTODOS

Foram analisados dados de um estudo de coorte prospectivo realizado no Arquipélago de Fernando de Noronha-Pernambuco intitulado “Incidência e Prevalência da COVID-19 no Arquipélago de Fernando de Noronha” desenvolvida pela secretaria de saúde do estado de Pernambuco com subsídio da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), que compreendeu oito fases de coleta de dados no período de maio de 2020 a maio de 2022.

A fim de elucidar este comportamento, pesquisas vêm sendo realizadas no Arquipélago de Fernando de Noronha desde o início da pandemia da COVID-19<sup>13</sup>. Fernando de Noronha é um arquipélago brasileiro do estado de Pernambuco, sendo formado por 21 ilhas, ocupando uma área total de 26 km<sup>2</sup>, com uma população estimada pelo IBGE de 3.140 habitantes e uma densidade demográfica de 154,55 habitantes por quilômetro quadrado<sup>14</sup>. É uma população fixa e com baixa mobilidade, mas submetida a um processo elevado de exposição devido ao grande fluxo de turistas de todo o mundo. Ainda assim, com essa exposição continuada ao fluxo de turistas o AFN conteve a cadeia de transmissão localmente<sup>15</sup>.

Além dessas características especiais do arquipélago, também é de fundamental relevância o fato de que 100% de seus habitantes encontram-se vacinados com ambas as doses da vacina contra o COVID-19, 86,5% com a 1ª dose de reforço, e que a campanha da 2ª dose de reforço foi iniciada no primeiro semestre de 2022<sup>16</sup>. Assim, considerando tais características, o AFN é o cenário ideal para a análise de como a titulação de IgG contra COVID-19 se comporta ao longo do tempo.

Os participantes foram selecionados na primeira fase por meio de amostra aleatória simples, com base no cadastro de famílias do Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB), realizado pela equipe da Estratégia Saúde da Família do Arquipélago, além de cadastros de assistência social da localidade, criados especialmente para auxiliar as famílias durante a pandemia, o que estimou uma população total de 4.632 indivíduos.

A amostra da coorte foi inicialmente constituída de 904 participantes da linha de base (primeira fase) em maio de 2020 e a oitava fase em maio de 2022. As fases para coleta de dados aconteceram em média a cada dois meses no ano de 2020 e a cada seis meses entre os anos de 2021 e 2022. Dos 904 indivíduos recrutados na linha de base da pesquisa, alguns indivíduos não participaram em todas as fases de coleta de dados.

A convocação dos indivíduos para a coleta de sangue ocorreu pelas mídias sociais da Administração do Arquipélago de Fernando de Noronha, contato telefônico, rádio e contato pessoal por meio das equipes de saúde da família.

Neste estudo, foram incluídos indivíduos com idade  $\geq 18$  anos, vacinados com o esquema primário de duas doses (CoronaVac ou AZD1222 da AstraZeneca) e que receberam a dose de reforço com vacina BNT162b2 da PfizerBiontech. Foram excluídos do estudo os indivíduos que não participaram das oito fases de seguimento da coorte, menores de 18 anos, que não tivessem participado da coleta sanguínea para investigação da dosagem de anticorpos IgG SARS-CoV-2 anti-S/RBD, aqueles sem o esquema vacinal completo para Sars-cov-2 com a terceira doses de reforço ou que tivessem recebido qualquer dose da vacina com menos de 14 dias no recrutamento da coleta sanguínea do teste sorológico.

A coleta de dados do material biológico (soro) para dosagem de anticorpos IgG SARS-CoV-2 anti-S/RBD ocorreu na fase Pré-vacinal, após a segunda dose do esquema vacinal primário e após a terceira dose de reforço.

Todos os participantes deste estudo foram imunizados com 2 doses de vacina adsorvida COVID-19 inativada (CoronaVac) ou vacina COVID-19 recombinante (AZD1222 da AstraZeneca), conforme critérios estabelecidos pelos órgãos públicos competentes.

Para análises de níveis de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2, foram coletadas amostras de sangue venoso em tubo sem anticoagulante. Em seguida, foi realizado uma centrifugação a 3000 RPM por 5 minutos em centrífuga refrigerada para separação do soro.

Para dosagem de IgG anti-SARS-CoV-2 no soro dos participantes antes e após vacinação foi utilizado o kit SARS-CoV-2 IgG II Quant (Cód. 6S60B; ARCHITECT i System/Abbott). O ensaio SARS-CoV-2 IgG II Quant é um imunoenensaio 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 imunoenensaio automatizado, utilizando a tecnologia do imunoenensaio de micropartículas por quimiluminescência (CMIA).

Os resultados do teste sorológico para a proteína anti-S/RBS são expressos em unidades arbitrárias por mL (AU/mL). O ensaio utilizado neste estudo quantifica anticorpos igG específicos anti-S/RBS no intervalo de 7 AU a um limite máximo de 40.000 AU. O resultado pode ser considerado positivo para IgG-S/RBS, ou seja, com reatividade, quando apresentarem resultados  $\geq 50.0$  AU/mL .

Os dados colhidos foram organizados em arquivo padrão Excel e posteriormente transferido e analisado nos programas SPSS, versão 18.0 (SPSS, Chicago, IL).

Os achados descritivos serão apresentados como médias e desvios padrões ou medianas e intervalos interquartílicos (IQR) a depender do tipo de distribuição, quando as variáveis forem contínuas; e, quando as variáveis forem categóricas, os dados serão descritos em frequências absolutas e proporções.

O projeto foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS) (CAAE: 31291620.8.0000.5201; número do parecer: 4.036.919). A coleta de dados só ocorreu após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos participantes selecionados. 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.

## RESULTADOS

Na tabela 1, observam-se as características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no período analisado. No espaço amostral de 350 pessoas, destaca-se, no que tange à idade dos pacientes analisados, que 298 deles (85,1%) tinham idade entre 18 e 59 anos. Em relação ao sexo dos pacientes analisados, 204 (58,3%) eram do sexo feminino. Por fim, em relação à infecção prévia por Covid-19, 269 pessoas (76,9%) não tinham sido infectadas anteriormente pelo vírus. A respeito da vacinação com a primeira dose, 93 pessoas (27,6%) foram vacinadas com CoronaVac e 257 (73,4%) foram vacinadas com Astrazeneca.

### Tabela 1

Do grupo de 93 pessoas vacinadas com CoronaVac, 80 (86%) tinham entre 18 e 59 anos de idade. Ainda neste grupo de vacinados com CoronaVac, 64 pessoas (68,8%) eram do sexo feminino. No que tange à infecção prévia por Covid-19, no grupo de vacinados com CoronaVac 73 pessoas (78,5%) não haviam apresentado infecção prévia por Covid-19. Por sua vez no grupo de 257 vacinados com Astrazeneca 218 pessoas (84,8%) apresentavam idade entre 18 e 59 anos. Em relação ao sexo, do grupo de pessoas vacinadas com Astrazeneca, 140 (54,5%) eram do sexo feminino. No que tange à infecção prévia por Covid-19, 196 pessoas (76,3%) não haviam sido previamente infectadas.

As figuras 1 e figura 2 apresentam determinação quantitativa dos anticorpos IgG anti-SARS-Cov-2 anti-S/RBD no T0, que corresponde à fase pré-vacinal, e após realizar o esquema vacinal primário, independentemente do tipo de imunizante, por faixa de tempo entre a aplicação da segunda dose do esquema vacinal e a coleta sanguínea para o teste sorológico. De acordo com os resultados da figura 1, que retrata o grupo 1 (sem infecção prévia por covid-19). Observaram-se diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) no T14-30 dias, T31-45 dias e T46-60 dias na produção de anticorpos quando comparados a fase pré-vacinal (T0). Não houve significância estatística na produção de anticorpos entre indivíduos em que as amostras sanguíneas foram retiradas no T61-90 dias e T91-127 dias em comparação a fase pré-vacinal (T0).

### Figura 1, Figura 2

A comparação dos níveis de anticorpos IgG dos subgrupos e a fase pré-vacinal (T0) demonstrou diferença significativa ( $p < 0,05$ ) nos intervalos T14-30 dias, T31-45 dias e T46-60 dias (Figura 2).

A figura 3 mostra o quantitativo de anticorpos IgG anti-SARS-Cov-2 após a segunda dose do esquema vacinal primário em comparação aos níveis de anticorpos IgG após o booster da dose de reforço em um esquema heterólogo com o imunizante BNT162b2 mRNA, por faixa de tempo entre a aplicação da terceira dose de reforço e a coleta sanguínea para o teste sorológico. Constatou-se que os títulos de anticorpos em todos os subgrupos de indivíduos que realizaram coleta sanguínea nos diferentes intervalos de tempo são significativamente mais elevados ( $p < 0,001$ ) após a dose de reforço quando comparados as titulações obtidas após a segunda dose do esquema vacinal primário.

### **Figura 3**

## DISCUSSÃO

As características sociodemográficas de sexo (52,3% feminino) e idade (média  $44,7 \pm 11,64$  anos) da amostra que compõe esta pesquisa são semelhantes as características dos 3381 indivíduos que compuseram a coorte; porém o número de indivíduos avaliado na coorte está acima do descrito pelo IBGE em 2022 que informa que a população oficial era de 3.167<sup>14</sup>; ainda que a população turística concorrente é aproximadamente o dobro da população residente, tendo-se uma população flutuante muito alta, mas essa população flutuante foi controlada parcialmente entre março e outubro de 2020 quando o ingresso e saída da ilha era restrito pelas medidas adotadas para o controle da doença (lockdown).

As vacinas que provocam respostas imunes protetoras são essenciais para prevenir e mitigar a morbidade e a mortalidade causadas pela infecção por SARS-CoV-2<sup>17</sup>. No presente estudo, buscamos analisar a produção de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 quando comparamos os níveis antes, após a segunda dose do esquema homologado com CoronaVac e AstraZeneca e depois do primeiro reforço heterólogo com Pfizer na população adulta ( $\geq 18$  anos).

Dados sobre a associação dos níveis de anticorpos obtidos após a imunização contra o SARS-CoV-2 das diferentes vacinas aplicadas no Brasil e no mundo são limitadas, como afirma estudo realizado na Grécia<sup>18</sup>; adicionalmente a compreensão da imunidade induzida pela vacina versus a induzida pelo vírus contribuiu para ajustar as estratégias de dosagem da vacina e acelerar os esforços de vacinação<sup>19</sup>, aspecto de vital importância no cenário Brasileiro.

No presente estudo verificamos que os participantes do grupo G2 (expostos ao SARS-CoV-2 antes da vacinação), apresentam maiores níveis de anticorpos (IgG anti-SARS-CoV-2) quando comparados com o grupo G1 (sem contato com o SARS-CoV-2). Os indivíduos do Grupo G2 apresentaram nos primeiros 14 a 30 dias um aumento estatisticamente significativo dos níveis de IgG anti-SARS-CoV-2, com posterior queda nos Boosters consecutivos, mas mantendo os níveis aceitáveis por espaço de 125 dias. O mesmo não ocorreu com o Booster que compõe o Grupo G1; achados que são similares ao estudo de Lo Sasso et al (2021)<sup>20</sup> que encontrou mudanças nos níveis de anticorpos ao longo dos dias depois da vacinação e ao estudo de Yalçın *et al* (2021)<sup>21</sup> quem detectou títulos mais altos de anticorpos entre os participantes previamente infectados, em comparação com não infectados anteriormente.

Na Figura 2 entre os tempos T35-45, T46-60 e T61-125 não nos deparamos com nenhuma queda significativa nos títulos de anticorpos ( $p = 0,404$ ). Este resultado pode significar

que, 4 meses após a segunda dose, o título de anticorpo é quase inalterado em comparação com há dois meses anteriores. O que não se pode afirmar categoricamente, pois muitas variáveis e aspectos ainda deverão ser esclarecido por meio do desenvolvimento de estudo longitudinais. No entanto, podemos afirmar que a decisão tomada pelo Ministério da Saúde Brasileiro em realizar o reforço após 4 meses dos esquemas completos primários, seja pelos esquemas homólogos de CoronaVac ou AstraZeneca, foi acertada como corrobora o estudo de Costa Clemens <sup>22</sup>.E pode-se confirmar com os achados descritos a continuação.

Os títulos de anticorpos depois da terceira dose de reforço com BNT162b2 mRNA COVID-19 vacina (Pfizer-BioNTech) apresentaram aumento ao dobro dos valores (10000 AU/mL) da soroconversão, quando comparamos ao esquema de vacinação primário homólogo completo; como descrito por Lusting <sup>23</sup> e Franzese (2022)<sup>24</sup> que afirmam que a vacina BNT162b2 induz uma resposta rápida sendo robusta e prolongando-se no tempo.

No presente estudo encontramos um aumento maior entre os participantes que tomaram recombinante Astrazeneca quando comparados com a vacina inativada Coronavac; o que reforça a necessidade de reforço heterólogo na população que teve esquema vacinal homólogo com CoronaVac. Essas observações são apoiadas por dados de imunogenicidade que mostraram respostas de anticorpos de ligação mais de duas vezes maiores aos participantes vacinados por recombinante Astrazeneca no estudo de Voysey et al (2021)<sup>25</sup>, realizado com dados de pacientes que tomaram o esquema de vacinação na Inglaterra, Brasil e África do Sul.

Adicionalmente como descrito em ensaio clínico realizado no Brasil<sup>22</sup>, as concentrações de anticorpos nos pacientes que tomaram esquema completo homólogo com Coronavac eram baixas antes da administração da dose de reforço. Da linha de base até o dia 28 após a vacina de reforço, todos os grupos tiveram um aumento substancial nas concentrações de anticorpos IgG: o aumento geométrico foi de 77 (95% CI 67-88) para Ad26.COV2-S, 152 (134-173) para BNT162b2, 90 (77-104) para ChAdOx1 nCoV-19 e 12 (11-14) para CoronaVac. Nesse estudo, mostramos que um terceiro impulsor das quatro vacinas testadas fornece um aumento substancial nas respostas de anticorpos após duas doses de CoronaVac, quando administradas cerca de 6 meses após a segunda dose. As concentrações de anticorpos neutralizantes muito baixas foram detectadas aos 6 meses após duas doses da vacina inativada, CoronaVac<sup>22</sup>.

Atualmente, não contamos com dados claros sobre a duração e tempo de permanência da imunidade, tampouco há resultados definitivos nível de proteção com a aplicação dos reforços e não conhecemos o quanto deveremos reforçar a imunização para manter os níveis de anticorpos em níveis adequados; o que corrobora Sharif et al (2021)<sup>26</sup>, quando afirma que não contamos ainda com estudos sobre a prevalência a longo prazo de anticorpos contra SARS-CoV-2 na população vacinada, informações que avaliamos com o presente estudo.

Apesar da quantidade de estudos envolvendo os diferentes imunizantes, ainda há uma predominância de estudos quanto à imunidade humoral e ausência de conhecimento acerca da resposta celular, fatos que limitam suas conclusões no que se refere à suficiência de uma única dose em pacientes previamente infectados, bem como à necessidade de terceira dose<sup>26</sup>. Faz-se necessário a realização de estudos com objetivo de identificar o marcador imunológico mais intimamente associado a eficácia das vacinas, detalhando quanto à imunidade celular- linfócito T e B.<sup>22</sup>

## CONCLUSÃO

A ampliação e a continuidade da vacinação são medidas essenciais para a mitigação e o controle da propagação da doença na COVID-19. A compreensão quanto à cinética da imunidade humoral é valiosa para entender a eficácia das vacinas e a duração da imunidade, além de permitir que os tomadores de decisão nos sistemas de saúde adequem a estratégia ideal de vacinação, sobretudo em um cenário no qual ainda não existem dados precisos acerca da permanência da imunidade.

Considerando que o Brasil registra atualmente um total de mais de 37 milhões de casos de COVID-19, com mais de 700 mil mortes<sup>3</sup>, e que observou-se um aumento no número de casos da doença a nível mundial<sup>27</sup>, constata-se, portanto, a relevância dos dados levantados pelo presente estudo, uma vez que demonstram a redução dos níveis de anticorpos em um curto período após o esquema vacinal primário homólogo com duas doses, apontando para a importância do reforço na imunização com uma terceira dose heteróloga, medida que proporciona uma elevação nos níveis de anticorpos nos indivíduos vacinados.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus - Notícia - UNA-SUS. <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus>.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Coronavírus Brasil. <https://covid.saude.gov.br/>.
4. Adamczuk, J. *et al.* Analysis of Clinical Course and Vaccination Influence on Serological Response in COVID-19 Convalescents. *Microbiol Spectr* 10, (2022).
5. Vacinação contra Covid-19 no Brasil completa 1 ano com grande impacto da CoronaVac na redução de hospitalizações e mortes - Instituto Butantan. <https://butantan.gov.br/noticias/vacinacao-contr-covid-19-no-brasil-completa-1-ano-com-grande-impacto-da-coronavac-na-reducao-de-hospitalizacoes-e-mortes>.
6. Decru, 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* 13, (2022).
7. Min, L. & Sun, Q. Antibodies and Vaccines Target RBD of SARS-CoV-2. *Front Mol Biosci* 8, (2021).
8. Dickerson, J. A. *et al.* Higher Antibody Concentrations in U.S. Health Care Workers Associated with Greater Reactogenicity Post-Vaccination. *Vaccines (Basel)* 10, (2022).
9. Mahase, E. Covid-19: Vaccine brands can be mixed in 'extremely rare occasions,' says Public Health England. *BMJ* 372, n12 (2021).
10. Lu, S. Heterologous prime-boost vaccination. *Curr Opin Immunol* 21, 346–351 (2009).
11. Yue, L. *et al.* Antibody response elicited by a third boost dose of inactivated SARS-CoV-2 vaccine can neutralize SARS-CoV-2 variants of concern. *Emerg Microbes Infect* 10, 2125–2127 (2021).
12. Cerqueira-Silva, T. *et al.* Vaccine effectiveness of heterologous CoronaVac plus BNT162b2 in Brazil. *Nature Medicine* 2022 28:4 28, 838–843 (2022).
13. Pesquisadores coletam sangue de moradores de Noronha para avaliar imunidade após vacina contra Covid | Viver Noronha | G1. <https://g1.globo.com/pe/pernambuco/blog/viver-noronha/post/2022/04/27/pesquisadores-coletam-sangue-de-moradores-de-noronha-para-avaliar-imunidade-apos-vacina-contr-covid.ghtml>.
14. Fernando de Noronha (PE) | Cidades e Estados | IBGE. <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pe/fernando-de-noronha.html>.
15. Júlio, M. *et al.* Fernando de Noronha: how an island controlled the community transmission of COVID-19 in Brazil. doi:10.1101/2020.10.22.20216010.

16. Noronha dispensa a apresentação de certificado de vacina para visitantes - FERNANDO DE NORONHA. <https://www.noronha.pe.gov.br/noronha-dispensa-a-apresentacao-de-certificado-de-vacina-para-visitantes/>.
17. Costa, P. R. *et al.* Humoral and cellular immune responses to CoronaVac assessed up to one year after vaccination. *medRxiv* 2022.03.16.22272513 (2022)  
doi:10.1101/2022.03.16.22272513.
18. Michos, A. *et al.* Association of total and neutralizing SARS-CoV-2 spike -receptor binding domain antibodies with epidemiological and clinical characteristics after immunization with the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> doses of the BNT162b2 vaccine. *Vaccine* 39, 5963–5967 (2021).
19. Trougakos, I. P. *et al.* Comparative kinetics of SARS-CoV-2 anti-spike protein RBD IgGs and neutralizing antibodies in convalescent and naïve recipients of the BNT162b2 mRNA vaccine versus COVID-19 patients. *BMC Med* 19, (2021).
20. Lo Sasso, B. *et al.* Evaluation of Anti-SARS-Cov-2 S-RBD IgG Antibodies after COVID-19 mRNA BNT162b2 Vaccine. *Diagnostics (Basel)* 11, (2021).
21. Yalçın, T. Y. *et al.* Immunogenicity after two doses of inactivated virus vaccine in healthcare workers with and without previous COVID-19 infection: Prospective observational study. *J Med Virol* 94, 279–286 (2022).
22. Costa Clemens, S. A. *et al.* Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *Lancet* 399, 521–529 (2022).
23. Lustig, Y. *et al.* BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med* 9, 999–1009 (2021).
24. Franzese, M. *et al.* SARS-CoV-2 antibody responses before and after a third dose of the BNT162b2 vaccine in Italian healthcare workers aged  $\leq 60$  years: One year of surveillance. *Front Immunol* 13, (2022).
25. Voysey, M. *et al.* Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 397, 881–891 (2021).
26. Sharif, N., Alzahrani, K. J., Ahmed, S. N. & Dey, S. K. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 12, (2021).
27. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 10 August 2023.  
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--10-august-2023>.

## TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Distribuição de característica demográfica e clínica da amostra do estudo. Fernando de Noronha- PE, Brasil. 2021.

Variáveis	Vacinação com Corona- vac (n= 93)		Vacinação com Astra- zeca (n= 257)		Total (n=350)	
	n	%	n	%	N	%
<b>Idade</b>						
<i>18-59 anos</i>	80	86,0	218	84,8	298	85,1
<i>&gt; 60 anos</i>	13	14,0	39	15,2	52	14,9
<b>Sexo</b>						
<i>Feminino</i>	64	68,8	140	54,5	204	58,3
<i>Masculino</i>	29	31,2	117	45,5	146	41,7
<b>Infecção prévia por Covid-19*</b>						
<i>Não</i>	73	78,5	196	76,3	269	76,9
<i>Sim</i>	20	21,5	61	23,7	81	23,1

\*Identificado por meio de teste sorológico

Figura 1. Teste de comparação múltipla da cinética de produção de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 entre a fase pré-vacinal (T0) e após a vacinação primária completa com Coronavac e Astrazeneca (2<sup>a</sup>. dose – Booster) em indivíduos sem infecção prévia por SARS-Cov-2 antes da imunização subgrupados por intervalos tempo em que foi realizado a coleta sanguínea após a imunização. Fernando de Noronha- PE, Brasil. 2021.

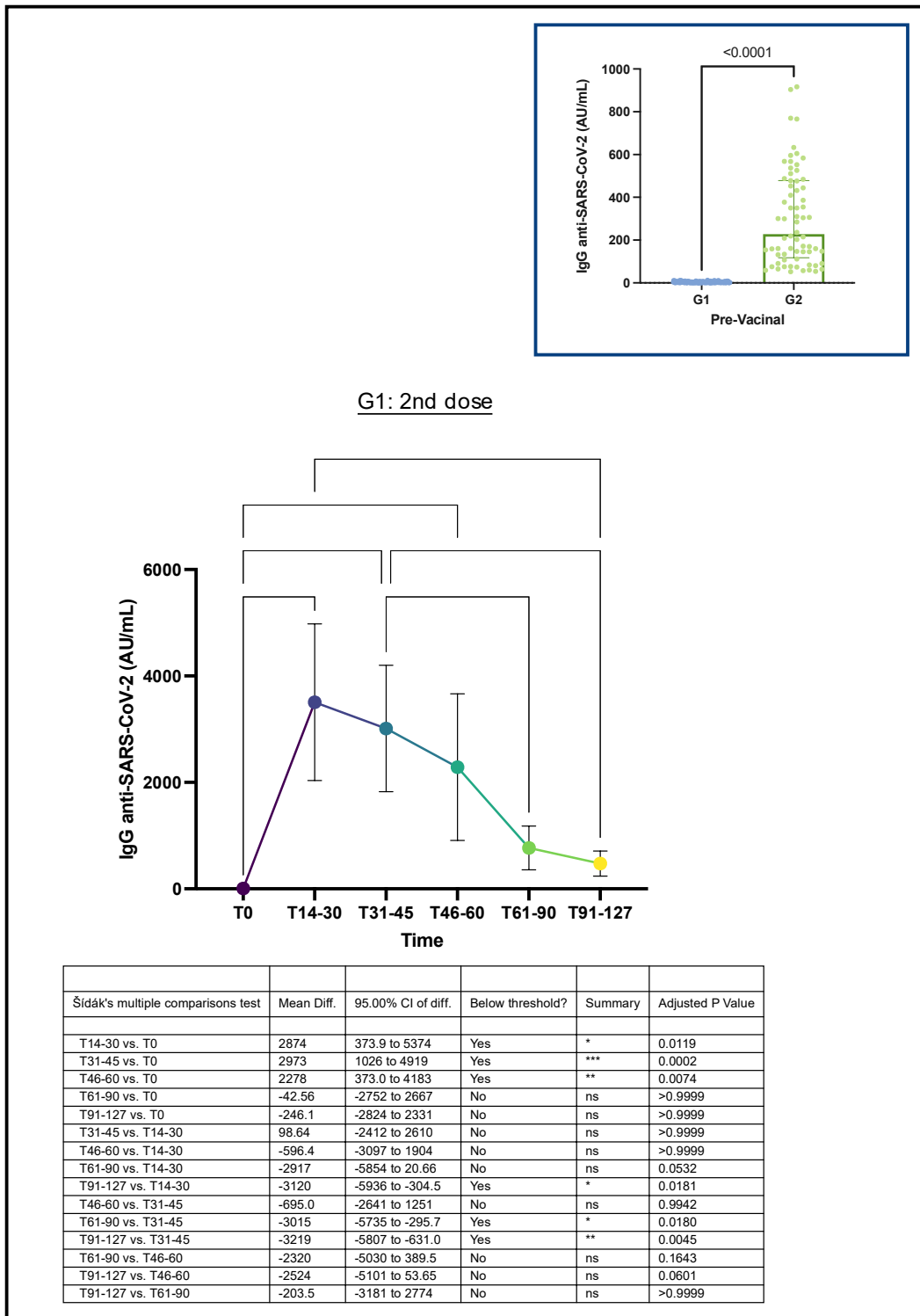


Figura 2. Teste de comparação múltipla da cinética de produção de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 entre a fase pré-vacinal (T0) e após a vacinação primária completa com Coronavac e Astrazeneca (2ª. dose – Booster) em indivíduos com infecção prévia por SARS-Cov-2 antes da imunização subgrupados por intervalos tempo em que foi realizado a coleta sanguínea após a imunização. Fernando de Noronha- PE, Brasil. 2021

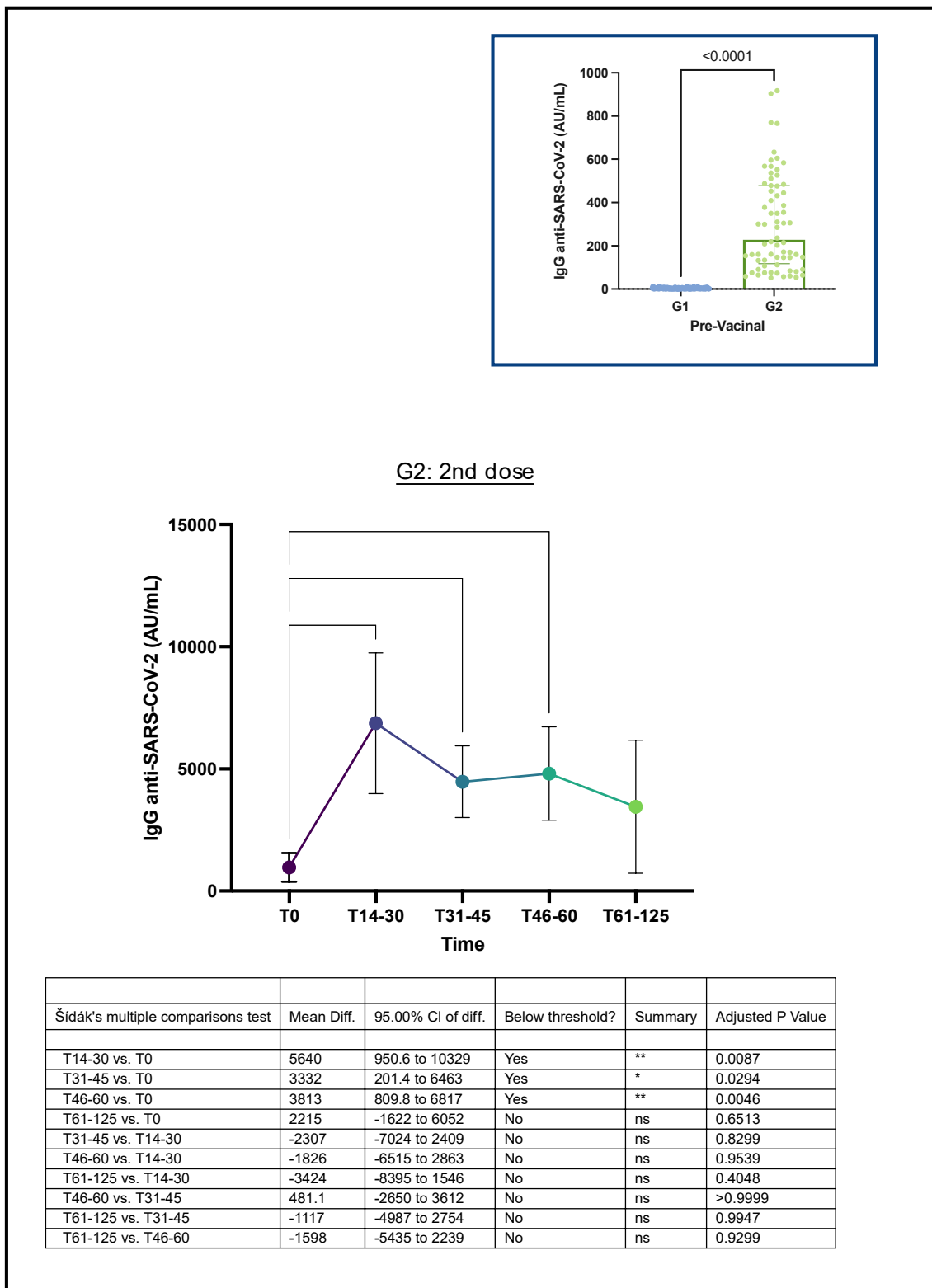


Figura 3. Teste de comparação múltipla da cinética de produção de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 após a vacinação primária completa com Coronavac e AstraZeneca (2<sup>a</sup>. dose) e a imunização com a dose de reforço (3<sup>a</sup>. dose – Booster) em indivíduos subgrupados por intervalos tempo em que foi realizado a coleta sanguínea após a imunização. Fernando de Noronha- PE, Brasil. 2021.

