

RESPOSTA HUMORAL AO SARS-COV-2 EM ESTUDANTES E PROFISSIONAIS DE SAÚDE VACINADOS DA BAIXADA FLUMINENSE: INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO DE INFECÇÃO

HUMORAL RESPONSE TO SARS-CoV-2 IN VACCINATED STUDENTS AND HEALTHCARE PROFESSIONALS FROM THE BAIXADA FLUMINENSE REGION: INFLUENCE OF INFECTION HISTORY

Carolina Santana da Silva¹; Maria Julia Fialho de Andrade¹; Sergian Vianna Cardozo¹

¹ **Universidade do Grande Rio (Afya-UNIGRANRIO), Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.**

Autor correspondente: Carolina Santana da Silva

E-mail: carolinasantana3108@gmail.com

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

A pandemia de COVID-19 impulsionou avanços significativos no desenvolvimento de vacinas e estratégias de controle da doença; entretanto, permanecem questionamentos acerca da magnitude e da persistência da resposta humoral, especialmente diante do tempo decorrido desde a vacinação, do histórico de infecção e do surgimento de variantes do SARS-CoV-2 com capacidade de escape imunológico. Este estudo tem como objetivo avaliar a resposta humoral ao SARS-CoV-2 em estudantes e profissionais da área da saúde da Baixada Fluminense previamente vacinados, considerando o histórico de infecção por COVID-19. Trata-se de um estudo transversal, com amostra não probabilística e recrutamento por conveniência. Serão coletadas informações sociodemográficas, clínicas e vacinais por meio de inquérito epidemiológico, além de amostras sanguíneas para obtenção de soro. As análises sorológicas serão realizadas por imunoensaio enzimático de microarranjo *in vitro*, utilizando o SARS-CoV-2 NT Chip® Test Kit, para avaliação qualitativa e quantitativa de anticorpos IgG específicos, anticorpos anti-nucleocapsídeo e capacidade de neutralização frente às cepas Wuhan, Delta e Ômicron (BA.1, BA.2 e BA.5). Espera-se caracterizar o perfil da resposta humoral e analisar sua associação com fatores clínicos, sociodemográficos e vacinais. A investigação poderá contribuir para ampliar o conhecimento sobre a persistência e a amplitude da imunidade humoral ao SARS-CoV-2, subsidiando futuras pesquisas, estratégias de vigilância imunológica e ações de vacinação.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Anticorpos. Vacinação. Imunidade humoral.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has driven significant advances in the development of vaccines and disease control strategies; however, questions remain regarding the magnitude and persistence of the humoral immune response, particularly considering the time elapsed since vaccination, history of infection, and the emergence of SARS-CoV-2 variants capable of immune escape. This study aims to evaluate the humoral immune response to SARS-CoV-2 in previously vaccinated students and healthcare professionals from the Baixada Fluminense region, considering their history of COVID-19 infection. This is a cross-sectional study with a non-probability sample and convenience recruitment. Sociodemographic, clinical, and vaccination data will be collected through an epidemiological survey, along with blood samples for serum collection. Serological analyses will be performed using an *in*

vitro enzymatic microarray immunoassay with the SARS-CoV-2 NT Chip® Test Kit to qualitatively and quantitatively evaluate specific IgG antibodies, anti-nucleocapsid antibodies, and neutralizing capacity against the Wuhan, Delta, and Omicron (BA.1, BA.2, and BA.5) strains. The study is expected to characterize the humoral immune response profile and analyze its association with clinical, sociodemographic, and vaccination-related factors. This investigation may contribute to expanding knowledge regarding the persistence and breadth of humoral immunity to SARS-CoV-2, supporting future research, immune surveillance strategies, and vaccination initiatives.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Antibodies. Vaccination. Humoral Immunity.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), representou um dos maiores desafios para a saúde pública mundial, ocasionando expressivo número de casos e óbitos e produzindo impactos significativos sobre os sistemas de saúde. A rápida disseminação do vírus impulsionou uma mobilização científica sem precedentes, que possibilitou avanços na compreensão da biologia viral e no desenvolvimento de métodos diagnósticos, estratégias terapêuticas e, principalmente, vacinas contra a doença.¹ A vacinação consolidou-se como uma das principais estratégias de enfrentamento da COVID-19, contribuindo significativamente para a redução das formas graves da doença, hospitalizações e óbitos.²

Apesar dos resultados alcançados com a vacinação, a proteção imunológica contra o SARS-CoV-2 apresenta comportamento dinâmico e pode ser influenciada por diferentes fatores. Estudos demonstram que a magnitude e a duração da resposta humoral podem variar de acordo com a idade, o histórico de infecção pelo SARS-CoV-2, o esquema vacinal, o tempo decorrido desde a última dose da vacina e as características das variantes virais circulantes.^{3,4} Nesse contexto, o surgimento de variantes com alterações antigênicas, especialmente aquelas pertencentes à linhagem Ômicron, tornou-se particularmente relevante devido à maior capacidade de escape da resposta imunológica e à redução da atividade de anticorpos neutralizantes frente a variantes geneticamente distintas da cepa original.^{3,5}

A avaliação da resposta humoral constitui, portanto, uma importante ferramenta para compreender a persistência da imunidade ao SARS-CoV-2 e o impacto da evolução viral sobre a proteção conferida pela vacinação e pela infecção natural. A quantificação de anticorpos específicos, particularmente aqueles direcionados à proteína Spike, associada à avaliação de sua capacidade neutralizante, permite caracterizar a resposta imunológica e investigar diferenças na neutralização entre variantes do SARS-CoV-2.^{6,7} A pesquisa de anticorpos contra o nucleocapsídeo também pode contribuir para a caracterização do perfil imunológico dos indivíduos quando considerada em conjunto com o histórico de vacinação e de infecção.

No cenário atual, caracterizado por ampla exposição da população à vacinação e pela circulação contínua do SARS-CoV-2 e de suas variantes, ainda permanecem questões relacionadas à magnitude e à persistência da resposta humoral e à capacidade de neutralização frente a diferentes variantes.⁴ A investigação desses aspectos em estudantes e profissionais da área da saúde da Baixada Fluminense apresenta relevância adicional pelo maior potencial de exposição ao SARS-CoV-2 associado às atividades acadêmicas e profissionais desenvolvidas em ambientes de assistência à saúde.¹ Além disso, a avaliação dessa população permite investigar a influência de fatores clínicos, sociodemográficos e vacinais sobre a resposta imunológica, gerando informações que poderão contribuir para a vigilância imunológica e para o aprimoramento das estratégias de vacinação.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar a resposta humoral ao SARS-CoV-2 em estudantes e profissionais da área da saúde da Baixada Fluminense previamente vacinados, por meio da análise qualitativa e quantitativa de anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2, inferindo a capacidade de neutralização frente às cepas Wuhan, Delta e Ômicron (BA.1, BA.2 e BA.5), considerando o histórico de infecção por COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, com amostra não probabilística, composta por aproximadamente 300 participantes, entre estudantes e profissionais da área da saúde da Baixada Fluminense, recrutados por conveniência em instituições de ensino superior e serviços de saúde da região. O recrutamento dos participantes e a coleta das amostras serão realizados ao longo de três semestres consecutivos, com início previsto para setembro de 2026. Serão considerados elegíveis indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, pertencentes ao público-alvo do estudo e previamente vacinados contra a COVID-19, considerando-se também o histórico de infecção pelo SARS-CoV-2. Serão excluídos indivíduos menores de 18 anos, aqueles que não pertencerem ao público-alvo, que não assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou cujas amostras biológicas não forem obtidas ou processadas adequadamente. Após o recrutamento, os participantes serão encaminhados ao Laboratório de Genética (LABGEN) da Afya-UNIGRANRIO, onde receberão esclarecimentos sobre a pesquisa, assinarão o TCLE e responderão a um inquérito epidemiológico. Serão coletadas informações sociodemográficas e clínicas, incluindo sexo, idade, altura, peso, hábitos tabagísticos e condições de saúde, além de dados referentes ao histórico de infecção pelo SARS-CoV-2 e à vacinação contra a COVID-19, como tipo de imunizante, número de doses recebidas e datas de vacinação.

Para obtenção das amostras biológicas, serão coletados de 10 a 15 mL de sangue total por venipuntura, utilizando sistema de coleta a vácuo. As amostras serão acondicionadas em tubos sem anticoagulante e centrifugadas para obtenção do soro, que será aliquotado e armazenado a -20 °C até a realização das análises sorológicas. Os ensaios serão realizados por imunoenensaio enzimático de microarranjo *in vitro*, utilizando o SARS-CoV-2 NT Chip® Test Kit (Viramed Laboratory Diagnostics), para avaliação de anticorpos IgG específicos e da capacidade de neutralização frente às cepas Wuhan, Delta e Ômicron (BA.1, BA.2 e BA.5). Também serão avaliados anticorpos IgG direcionados à proteína nucleocapsídeo, contribuindo para a identificação de evidências sorológicas de infecção prévia pelo SARS-CoV-2.

Os dados do inquérito epidemiológico e das análises sorológicas serão submetidos à análise estatística. A distribuição das variáveis contínuas será avaliada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas serão descritas por medidas de tendência central e dispersão, conforme sua distribuição, e as categóricas por frequências absolutas e relativas. Para comparação entre grupos, serão empregados testes paramétricos ou não paramétricos, conforme a distribuição dos dados, incluindo os testes t de Student ou Mann-Whitney para variáveis quantitativas e qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas. As análises serão realizadas no IBM SPSS Statistics, versão 23, enquanto análises exploratórias, de correlação e de componentes principais serão realizadas utilizando a linguagem R, versão 4.3.2, e o RStudio. Será adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Grande Rio (CEP/Afya-UNIGRANRIO), sob CAAE nº 77130623.4.0000.5283, em conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se que a quantificação de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 e a avaliação da capacidade de neutralização frente às cepas Wuhan, Delta e Ômicron (BA.1, BA.2 e BA.5) permitam caracterizar o perfil da resposta humoral de estudantes e profissionais da área da saúde da Baixada Fluminense previamente vacinados, considerando o histórico de infecção por COVID-19.

Os resultados poderão possibilitar a análise da associação entre os níveis de anticorpos, a capacidade de neutralização e variáveis clínicas, sociodemográficas e vacinais, incluindo idade, sexo, esquema vacinal, tipo de imunizante administrado, tempo decorrido desde a última dose da vacina e histórico de infecção pelo SARS-CoV-2. A avaliação de anticorpos IgG dirigidos contra a proteína nucleocapsídeo poderá contribuir para a identificação de evidências sorológicas de infecção prévia e para a caracterização do perfil imunológico dos participantes.

Espera-se, ainda, obter informações sobre a persistência da resposta humoral e o comportamento da capacidade de neutralização frente às diferentes variantes analisadas, bem como sobre a adesão do público-alvo à completude do esquema vacinal. Esses achados poderão contribuir para ampliar o conhecimento acerca da imunidade humoral ao SARS-CoV-2 em uma população com maior potencial de exposição, fornecendo subsídios para futuras investigações, para a vigilância imunológica e para o aprimoramento das estratégias de vacinação.

DISCUSSÃO

A avaliação da resposta humoral ao SARS-CoV-2 permanece relevante diante da heterogeneidade das exposições imunológicas acumuladas pela população ao longo dos últimos anos. A vacinação, o número de doses recebidas, o tempo decorrido desde a última dose e a ocorrência de infecção prévia constituem fatores capazes de influenciar a magnitude e a persistência da resposta de anticorpos.^{3,4} Nesse contexto, a análise conjunta dessas variáveis poderá contribuir para uma compreensão mais ampla do perfil imunológico dos participantes, especialmente em uma população formada por estudantes e profissionais da área da saúde, potencialmente mais exposta ao SARS-CoV-2 em razão de suas atividades acadêmicas e profissionais.¹

Outro aspecto relevante refere-se à evolução viral e ao consequente escape imunológico. Embora a vacinação permaneça associada à proteção contra formas graves da COVID-19, variantes geneticamente distintas da cepa original podem apresentar diferentes graus de susceptibilidade à neutralização por anticorpos.^{3,5} Esse fenômeno tem sido particularmente observado para variantes da linhagem Ômicron, cujas alterações antigênicas podem reduzir o reconhecimento por anticorpos induzidos por exposições anteriores. Dessa forma, a comparação da capacidade de neutralização frente às cepas Wuhan, Delta e às subvariantes Ômicron BA.1, BA.2 e BA.5 poderá fornecer informações relevantes sobre a amplitude da resposta humoral presente na população estudada. O histórico de infecção pelo SARS-CoV-2 também deverá ser considerado na interpretação dos resultados, uma vez que a combinação entre vacinação e infecção natural pode modificar o perfil da resposta humoral. A avaliação de anticorpos contra a proteína Spike, associada à pesquisa de anticorpos IgG dirigidos contra a proteína nucleocapsídeo, poderá contribuir para a caracterização das diferentes exposições imunológicas dos participantes e para a análise da influência da infecção prévia sobre os níveis de anticorpos e a capacidade de neutralização.

Além disso, a avaliação do tempo decorrido desde a última dose da vacina poderá contribuir para investigar a persistência da resposta humoral. Evidências disponíveis demonstram que os níveis de anticorpos neutralizantes podem diminuir ao longo do tempo e que a intensidade dessa resposta pode variar conforme o histórico imunológico e a variante analisada.^{4,6} Assim, a análise integrada dos dados sorológicos, clínicos, sociodemográficos e vacinais poderá fornecer informações relevantes sobre os fatores associados à resposta humoral ao SARS-CoV-2 e contribuir para o monitoramento da imunidade em diferentes contextos epidemiológicos.

Por se tratar de uma pesquisa em andamento, ainda não é possível estabelecer a magnitude das associações entre as variáveis investigadas nem determinar o padrão de neutralização que será observado entre as diferentes variantes. Os resultados obtidos permitirão verificar se os padrões descritos na literatura também são observados na população estudada, podendo contribuir para ampliar o conhecimento sobre a persistência e a amplitude da imunidade humoral ao SARS-CoV-2 e fornecer subsídios para futuras pesquisas e estratégias de vigilância imunológica.

CONCLUSÃO

A avaliação da resposta humoral ao SARS-CoV-2 em estudantes e profissionais da área da saúde da Baixada Fluminense poderá ampliar a compreensão sobre a persistência e a amplitude da imunidade em indivíduos previamente vacinados, considerando diferentes históricos de infecção e exposição imunológica. A análise conjunta dos níveis de anticorpos específicos, da presença de anticorpos anti-nucleocapsídeo e da capacidade de neutralização frente às cepas Wuhan, Delta e Ômicron (BA.1, BA.2 e BA.5) permitirá caracterizar de forma mais abrangente o perfil da resposta humoral da população estudada.

Espera-se que os resultados contribuam para identificar fatores clínicos, sociodemográficos e vacinais associados à resposta humoral e para compreender possíveis diferenças na capacidade de neutralização entre as variantes avaliadas. Dessa forma, o estudo poderá fornecer evidências relevantes para o monitoramento da imunidade ao SARS-CoV-2, subsidiar futuras investigações e contribuir para o fortalecimento das estratégias de vigilância imunológica e vacinação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steiner S, et al. SARS-CoV-2 biology and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2024;22(4):206-225. doi:10.1038/s41579-023-01003-z.
2. Lin DY, Du Y, Xu Y, Paritala S, Donahue M, Maloney P. Durability of XBB.1.5 vaccines against Omicron subvariants. *N Engl J Med.* 2024;390(22):2124-2127. doi:10.1056/NEJMc2402779.
3. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J, de Silva TI, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):162-177. doi:10.1038/s41579-022-00841-7.
4. Lapuente D, Winkler TH, Tenbusch M. B-cell and antibody responses to SARS-CoV-2: infection, vaccination, and hybrid immunity. *Cell Mol Immunol.* 2024;21(2):144-158. doi:10.1038/s41423-023-01095-w.
5. Cobey S. Vaccination against rapidly evolving pathogens and the entanglements of memory. *Nat Immunol.* 2024;25(11):2015-2023. doi:10.1038/s41590-024-01970-2.
6. Röltgen K, Boyd SD. Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination: the end of the beginning. *Annu Rev Pathol.* 2024;19:69-97. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042754.

6. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(7):1205-1211. doi:10.1038/s41591-021-01377-8.