



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**REATIVIDADE CRUZADA DE ANTICORPOS DESENVOLVIDOS APÓS A
VACINAÇÃO COM TRÍPLICE VIRAL (SCR) COM AS PROTEÍNAS DO SARS-CoV-2**

Ilza Cristina Madalena Pires Soares

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia)

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**REATIVIDADE CRUZADA DE ANTICORPOS DESENVOLVIDOS APÓS A
VACINAÇÃO COM TRÍPLICE VIRAL (SCR) COM AS PROTEÍNAS DO SARS-CoV-2**

Ilza Cristina Madalena Pires Soares

Orientador: Dr. Thiago Cardoso

Coorientador: Dr. Lucas Carvalho

**Dissertação de mestrado ao
colegiado do PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE, da faculdade de medicina da
Universidade Federal da Bahia, como
pré-requisito obrigatório para obtenção de
grau de Mestre em Ciências da Saúde, da
área de concentração em Imunologia e
Doenças Infecciosas.**

Salvador (Bahia)

2024

Ficha catalográfica
Bibliotheca Gonçalo Moniz
Sistema Universitário de Bibliotecas
Universidade Federal da Bahia

Soares, Ilza Cristina Madalena Pires.

S676 Reatividade cruzada de anticorpos desenvolvidos após a vacinação com tríplice viral (SCR) com as proteínas do SARS-CoV-2 / Ilza Cristina Madalena Pires Soares – Salvador, 2024.

57 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Cardoso.

Coorientador: Prof. Dr. Lucas Carvalho.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Salvador, 2024.

Inclui anexo.

1. SARS-CoV-2. 2. Vacinas contra COVID-19. I. Cardoso, Thiago. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU (2007): 616

Elaboração (Resolução CFB nº 184/2017):
Ana Lúcia Albano, CRB-5/1784



ILZA CRISTINA MADALENA PIRES SOARES

Reatividade Cruzada de Anticorpos Desenvolvidos Após a Vacinação com Tríplex Viral com as Proteínas do SARS-CoV-2.

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em: 30/10/2024

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
THIAGO MARCONI DE SOUZA CARDOSO
Data: 07/11/2024 15:57:36-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof. Dr. Thiago Marconi de Souza Cardoso
Doutor em Imunologia/ UFBA
Professor Permanente PPGCS/ UFBA(Presidente/ Orientador);

Documento assinado digitalmente
AUGUSTO MARCELINO PEDREIRA DE CARVALHO
Data: 07/11/2024 14:37:26-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof. Dr. Augusto Marcelino Pedreira de Carvalho
Doutor em Ciências da Saúde/ UFBA
Professor Permanente PPGCS e Pesquisador/ FIOCRUZ

Documento assinado digitalmente
RUBIA SUELY SANTANA COSTA
Data: 11/11/2024 10:01:14-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Profa. Dra. Rúbia Suely Santana Costa
Doutora em Ciências da Saúde/ UFBA
Pesquisadora externo Pós-Doc/ INCT-DT.



ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DE DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE.

1 Ao trigésimo dia do mês de outubro de 2024, no horário das 14:00 horas, de forma remota na Plataforma do
2 Google Meet, deu-se início à sessão pública para arguição e defesa da dissertação intitulada “Reatividade
3 Cruzada de Anticorpos Desenvolvidos Após a Vacinação com Tríplice Viral com as Proteínas do SARS-CoV-
4 2” apresentada pela pós-graduanda **Ilza Cristina Madalena Pires Soares**. A Comissão Examinadora
5 aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, conforme o que estabelecem o
6 Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação da Universidade Federal da Bahia e o Regimento do
7 Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia, foi composta por:
8 Prof. Dr. Thiago Marconi de Souza Cardoso, Doutor em Imunologia/UFBA, Professor Permanente
9 PPgCS/UFBA (Presidente/Orientador); Prof. Dr. Augusto Marcelino Pedreira de Carvalho, Doutor
10 em Ciências da Saúde/UFBA, Professor Permanente PPgCS e Pesquisador/FIOCRUZ; Profa. Dra.
11 Rúbia Suely Santana Costa, Doutora em Ciências da Saúde/UFBA, Pesquisadora Serviço e
12 Imunologia e FIOCRUZ e o Prof. Dr. Mauricio Teixeira Nascimento, Doutor em Ciências da Saúde/
13 UFBA, Colaborador Serviço de Imunologia (Suplente). Após a apresentação da dissertação, a Comissão
14 Examinadora realizou a arguição que foi respondida _____ (satisfatoriamente ou
15 insatisfatoriamente) pela mestranda. A dissertação apresentada foi considerada _____
16 (aprovada ou reprovada). E, para constar do processo de conclusão de curso e de colação de grau¹, a Comissão
17 Examinadora lavrou a presente Ata que é assinada por todos os seus membros. A Comissão Examinadora
18 aprova a dissertação:

19 () Com recomendações que devem ser incorporadas à versão final da dissertação.

20 () Sem recomendações de modificações da versão final.

21 Será dado prazo máximo de 60 (sessenta) dias para entrega da versão final de modo a ser concluído o processo
22 de outorga do título de mestre.

23 Assinaturas dos Membros da Banca Examinadora:

24
25 Thiago Marconi de Souza Cardoso (Presidente/orientador)

26
27
28 Augusto Marcelino Pedreira de Carvalho

29
30
31 Rúbia Suely Santana Costa

32
33
34 Mauricio Teixeira Nascimento (Suplente)

35
36
37 Ata Aprovada na Sessão do dia 30/10/2024

38
39 ¹ A emissão do diploma e do histórico escolar está condicionada à entrega, na Secretaria Acadêmica do
40 Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, via e-mail, do PDF da versão final da tese, com aprovação
41 do orientador, dos metadados, e do cadastro da tese pelo discente no Repositório Institucional da UFBA, no
42 prazo máximo de 60 dias.

FONTES DE FINANCIAMENTO

- **FAPESB** - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia
- **NIH** - National Institutes of Health
- **CNPq** - MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit N° 07/2020

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros titulares

Dr. Augusto Marcelino Pedreira de Carvalho - Professor permanente do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFBA. Pesquisador associado do Serviço de Imunologia - HUPES e do Laboratório de Pesquisas Clínicas - Fiocruz - Bahia.

Dra. Rubia Suely Santana - Biomédica - Universidade de Tecnologia e Ciências da Bahia, Doutora em Ciências da Saúde UFBA..Pesquisadora externa Pós-Doc INCT-DT - Fiocruz - BA.

Dr. Thiago Marconi Cardoso - Professor permanente de imunologia da UFBA, Pesquisador do Instituto Gonçalo Moniz - Fiocruz - BA, vice - coordenador e professor do Programa de Pós - graduação em Ciências da Saúde - UFBA.

MEMBRO SUPLENTE:

Dr. Maurício Teixeira Nascimento - Farmacêutico- Centro Universitário Estácio da Bahia, Doutor em Ciências da Saúde UFBA. Pesquisador do Instituto Gonçalo Moniz - Fiocruz - BA

“Na natureza, nada se cria, nada se perde, tudo se transforma”

Antoine-Laurent de Lavoisier

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todos que se dispuseram a colaborar para que tenhamos êxito na pesquisa científica

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, essa força maior, que me guia e ilumina meus pensamentos e passos para que eu desenvolva minha luz.

À minha mãe, Gilza Madalena de Sá Pires, uma mulher de fibra que sempre nos incentivou a estudar.

Ao Prof. Dr. Thiago Marconi Cardoso de Souza, pela confiança, paciência, incentivo, e excelente orientação, que me concedeu a oportunidade de crescimento acadêmico e profissional.

Ao Prof. Dr. Lucas Carvalho, por me conceder a oportunidade de fazer parte da equipe do Laboratório de Pesquisa Clínica.

Ao Prof. Dr. Edgar Marcelino, chefe do Laboratório de Pesquisas Clínicas do Instituto Gonçalo Moniz- FIOCRUZ- Bahia, por conduzir nosso trabalho com estima.

Ao meu falecido esposo, Cícero José Soares dos Santos, que não está mais entre nós fisicamente, mas esteve presente até certo momento.

Aos meus filhos, Levi Pires Soares Dos Santos, Luigi Pires Soares Dos Santos, Vítor Afonso Pires Amorim, por estarem sempre ao meu lado, e por me incentivar a ir mais fundo em meus estudos, e a realizar meus sonhos profissionais.

Às minhas irmãs Marli De Sá Pires, Perla De Sá Pires, pelo apoio e incentivo a não desistir dos meus sonhos.

Aos meus amigos Alan Rocha Dos Santos, Camila Pimentel, Daniela Da Silva Barbosa, pela colaboração, apoio, motivação e por sempre estarem rentes comigo nessa caminhada da vida científica.

A minha amiga e nora Valéria Costa Rodrigues de Souza, que me deu forças estando sempre presente na minha jornada acadêmica, profissional e pessoal.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	10
ÍNDICE DE ABREVIACÕES	11
RESUMO	13
ABSTRACT	14
OBJETIVO	15
INTRODUÇÃO	16
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
CASUÍSTICAS MATERIAIS E MÉTODOS	31
MÉTODOS EXPERIMENTAIS	32
RESULTADOS	34
DISCUSSÃO	42
CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Taxonomia do Coronavírus.

Figura 2: Representação gráfica do SARS-CoV-2 destacando suas principais estruturas virais.

Figura 3: Ciclo de Replicação do SARS-CoV-2.

Figura 4: Filha de Hilleman sendo vacinada com a SCR.

Figura 5: Tabela Razão de chances e razão de verossimilhança do efeito protetor da vacinação com tríplice viral contra a infecção pelo SARS-CoV - 2 (comparação com o grupo não vacinado com tríplice viral)

Figura 6: Triagem sérica de anticorpos IgG com especificidade para as proteínas S1RBD e proteína-N do SARS-CoV - 2 contido no soro de indivíduos vacinados com tríplice viral comparado aos indivíduos não vacinados.

Figura 7: Concentração sérica de anticorpos IgG com especificidade para as proteínas S1, S1RBD, S2 e proteína-N do SARS-CoV - 2 contido no soro de indivíduos vacinados e não vacinados com tríplice viral após triagem para a infecção pelo SARS-CoV - 2.

Figura 8: Avaliação sérica da concentração de anticorpos IgG anti-S1RBD e correlação com idade e tempo de vacinação com tríplice viral.

LISTA DE ABREVIações

- ANF: Aspirado da Nasofaringe
- ANOVA: Análise da Variância
- BCG: Bacilo de Calmette e Guérin
- BRA: Bloqueadores do Receptor de Angiotensina
- CDRs: Regiões Determinantes Complementares
- COVID-19: Do inglês: Coronavírus Disease 2019 (Doença do Coronavírus 2019)
- ECA-2: Enzima Conversora de Angiotensina 2.
- ELISA: Ensaio de imunoabsorção enzimática).
- FDA: *Food and Drug Administration* (Administração de comidas e remédios)
- FiO₂: Fração de Oxigênio Inspirado
- FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz
- HUPES: Hospital Universitário Professor Edgar Santos
- ICTV: Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
- IECA: Inibidor da Enzima Conversora Angiotensina
- IgA: Imunoglobulina A
- IgD: Imunoglobulina D
- IgE: Imunoglobulina E
- IgG: Imunoglobulina G
- IgM: Imunoglobulina M
- IMR: Instituto Malaio de Pesquisa Médica
- Mers- Cov: Síndrome Respiratória do Oriente Médio
- NK: Células *Natural Killer*
- N-Protein: Proteína do núcleo capsídeo do SARS-CoV2

- OMS: Organização Mundial da Saúde
- OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde
- PaO₂: Pressão Parcial de Oxigênio no Plasma Arterial
- PCR: Reação em Cadeia da Polimerase
- RNA: Ácido Ribonucleico
- RT-PCR: Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
- S1-RBD: *Receptor-Binding Domain 1*
- SARA: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
- SARS-CoV-2: Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória
- SCR: Sarampo, Caxumba e Rubéola
- Spike protein S1: Proteína de Superfície 1
- Spike protein s2: Proteína de Superfície 2
- SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave
- TCD4⁺: Linfócitos T Auxiliares CD4+
- TCD8⁺: Linfócitos T Citolíticos CD8+
- UFBA: Universidade Federal da Bahia

I. RESUMO:

INTRODUÇÃO: O COVID-19 é a mais grave emergência de saúde mundial desde 2019. A possível reatividade cruzada de anticorpos provenientes da imunização com tríplice viral (SCR) e antígenos do SARS-CoV-2 pode ser um complemento vacinal alternativo às vacinas específicas para SARS-CoV-2. **OBJETIVO:** Investigar a aparente reatividade cruzada de anticorpos gerados pela vacina SRC com antígenos do SARS-CoV-2. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal que recruta 284 doadores, apresentando sorologia positiva e/ou negativa para SARS-CoV-2 e que possuem ou não assinatura sorológica de vacinação com SCR. O estudo foi desenvolvido utilizando como banco de dados profissionais do HUPES-UFBA e indivíduos da comunidade. Realizou-se sorologia para IgM e/ou IgG - SARS-CoV-2 bem como anticorpos IgG-SRC. **RESULTADOS:** Indivíduos vacinados com SCR tem menor razão de chances de contrair SARS-CoV-2, apresentando menor produção de anticorpos da classe IgG contra S1-RBD e proteína N em comparação com indivíduos não vacinados com SCR. O grupo vacinado com SCR foi, em sua maioria, assintomático para COVID-19 em comparação com o grupo não vacinado com SCR. **CONCLUSÃO:** A vacinação com SCR apresenta algum grau de proteção contra a infecção por SARS-CoV-2 e sintomas brandos de COVID-19.

Palavras-chaves: SARS-CoV-2. Reatividade cruzada.SCR. COVID-19

ABSTRACT

INTRODUCTION: COVID-19 was the world's biggest health emergency from 2019 to today. The possible cross-reactivity of antibodies generated by the MMR vaccine and the antigens of SARS-CoV2 could be an alternative to containing the disease and treating it. **Objective:** Investigate the protection promoted by MMR antibodies against SARS-CoV2 infection and severe forms of COVID-19. **METHODOLOGY:** This is a cross-sectional study in which professionals in health care and the general population present positive and/or negative serology for SARS-CoV2 and who have or do not have a MMR vaccination. Sera of subjects were tested for SARS-CoV2 to detect IgM and/or IgG antibodies by immunochromatography, as well as a history of MMR vaccination. ELISAs were performed to detect antibodies against S1, S1RBD, S2, and N-protein and to mumps, measles, and rubella. **RESULTS:** Individuals vaccinated with MMR had protection against severe forms of COVID-19, presenting a lower production of IgG-class antibodies against S1RBD and N-protein compared to MMR-unvaccinated subjects. These individuals vaccinated with MMR were asymptomatic for SARS-CoV2 compared to unvaccinated subjects. **CONCLUSION:** MMR-vaccinated subjects have remarkable protection against SARS-CoV2 infection or, when infected, have milder symptoms compared to unvaccinated individuals.

Keywords: SARS-CoV-2. Cross-reaction. MMR vaccine. COVID-19.

II. OBJETIVO

II.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a possível reatividade cruzada de anticorpos dirigidos aos determinantes antigênicos da SCRI com os determinantes antigênicos do vírus SARS-CoV-2.

II.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Calcular a razão de chances do indivíduo não vacinado pela SCR em desenvolver a doença pelo SARS-CoV-2;
2. Analisar se a SCR confere melhor prognóstico aos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2;
3. Determinar estatisticamente se a SCR confere menores ou maiores concentrações de anticorpos IgG (neutralizantes) dirigidos contra proteínas específicas SARS-CoV-2 associando essas concentrações ao prognóstico aos indivíduos infectados

III. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença viral causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, identificado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019 (WHO, 2019). Esse vírus pertence à família *Coronaviridae*, dividida em 4 gêneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus. Destes quatro, dois infectam mamíferos: Alphacoronavirus e Beta Coronavírus((CHEN; LIU; GUO, 2020; WU et al., 2020) são RNA vírus capazes de infectar animais como mamíferos e aves causando-lhes um quadro de infecção respiratória (FEHR; PERLMAN, 2015). Entre os os coronavírus capazes de infectar humanos, destacam-se os causadores de síndromes respiratórias graves, como o SARS-CoV-1 (2003) e o MERS-CoV (2012) (KAKODKAR; KAKA; BAIG, 2020). Em 9 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) confirmou o SARS-CoV-2 como o agente etiológico da COVID-19, e no final daquele mês, declarou a doença uma emergência internacional de saúde pública (WHO, 2019).

O SARS-CoV-2 apresenta em sua superfície proteínas denominadas *Spike glycoproteins* que formam três heterodímeros S1-S2 ligantes da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) (SONG et al., 2018; XU et al., 2020). Dessa forma o vírus tem a capacidade de infectar células humanas ao se ligar ao receptor da ECA-2 e esta enzima é amplamente expressa em tecidos como pulmões, coração, vasos sanguíneos e rins (CHEN et al., 2020; LU et al., 2020; YAN et al., 2020).

A entrada do vírus nas células alvo é facilitada pela clivagem da proteína Spike (S) pelo complexo enzimático chamado TMPRSS2, permitindo que o vírus entre nas células hospedeiras via endocitose. Uma vez dentro da célula, o RNA viral é utilizado para formar proteínas estruturais e não estruturais do vírus, como a enzima replicase,

que são essenciais para a replicação viral. O ciclo lisogênico culmina na montagem de novas partículas virais, que são liberadas por exocitose ou pela lise da célula (HARTENIAN et al, 2020; HANFF et al., 2020; WU et al., 2020).

A infecção desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada, frequentemente descrita como uma "tempestade de citocinas", caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios como IL-6, IL-1 β e TNF- α . Nos casos graves, isso pode levar à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e falência múltipla de órgãos (VITALE; RIBEIRO, 2007).

Diante a rápida disseminação global, a COVID-19 tornou-se uma das maiores emergências de saúde pública da história moderna, causando milhões de mortes e uma enorme sobrecarga nos sistemas de saúde. A busca por alternativas de controle e mitigação da infecção é uma prioridade mundial, além disso não havia, na época, tratamento antiviral eficaz ou vacina específica disponível. Assim, compreender outros possíveis mecanismos de proteção, como a reatividade cruzada com vacinas preexistentes, representava uma linha de pesquisa promissora (WHO, 2019).

A vacina da tríplice viral (SCR) é uma vacina que utiliza vírus atenuados do sarampo, da rubéola e da caxumba, oferecidas no calendário nacional brasileiro de vacinação, cujo esquema vacinal corresponde a duas doses para crianças de 12 meses até adultos de 29 anos de idade, e uma dose para adultos de 30 a 59 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; SBIm, 2023).

Alguns trabalhos já sugerem uma possível relação entre a vacinação com a SCR e o desfecho da COVID-19, pois a presença de proteínas homólogas às da SCR pode indicar um potencial carácter de imunização cruzada contra o SARS-CoV-2, além disso, o fato de haver anticorpos com essas características pode explicar uma menor

taxa de infecção, com um menor número de mortes nas faixas etárias abaixo dos 50 anos em países que sofreram imunização recente ou apresenta histórico de vacinação regular com a SCR (LINIGER et al., 2008; YOUNG et al., 2020).

Visto isso, nossa hipótese é de que anticorpos dirigidos contra determinantes antígenos contidos na vacina SCR, semelhantes aos do vírus SARS-CoV-2, podem neutralizar os vírions diminuindo a infecção de células alvo e conseqüentemente a carga viral. A premissa de que a prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser realizada por meio de uma vacina já estabelecida, amplamente testada e segura que pode ser utilizada como adjuvante para as vacinas específicas para o SARS-CoV-2 é a hipótese testada neste trabalho..

IV. REVISÃO DE LITERATURA

IV.1.1 ETIOLOGIA

Os coronavírus são vírus da ordem dos *Nidovirales*, pertencentes à família *Coronaviridae*, conhecidos por sua ampla diversidade e capacidade de causar doenças em humanos e outros animais. Esses vírus apresentam uma estrutura genética composta por RNA de fita simples, senso positivo, envoltos por uma membrana lipídica, e destacam-se pela presença de proteínas Spike (S) que formam uma característica aparência de coroa. Esse grupo viral engloba quatro gêneros principais : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus. Destes quatro, apenas dois são responsáveis por infectar mamíferos: o Alphacoronavirus e o Beta Coronavírus (CHEN; LIU; GUO, 2020; WU et al., 2020a).

Entre os que acometem humanos temos na família dos Alphacoronavirus os vírus HCoV-NL63 e HCoV-229E que embora de modo geral esteja associado a doenças

respiratórias leves, eles compartilham semelhanças com os Betacoronavírus como a utilização do receptor ECA-2. Já entre os Betacoronavírus, temos os coronavírus SARS-CoV-1, MERS-CoV, HCoV-HKU1 e SARS-CoV-2. Embora tenham diferenças em sua epidemiologia, patogenicidade e gravidade clínica, eles compartilham características estruturais e modos de infecção.(UMAKANTHAN et al., 2020; CHEN; LIU; GUO, 2020; WU et al., 2020). Para melhor compreensão mostramos a seguir na figura 1 um fluxograma da taxonomia do Coronavírus.

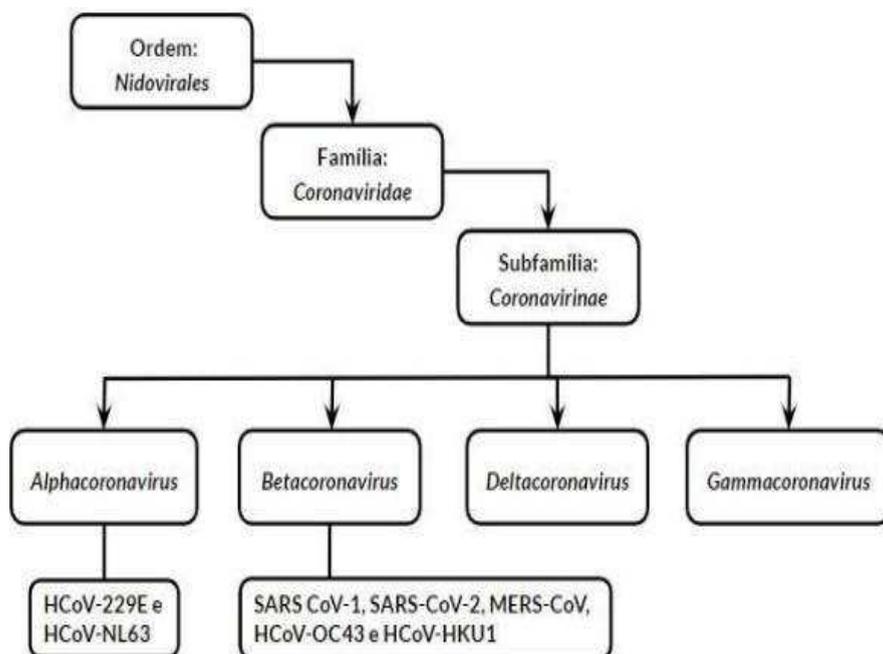


FIGURA 1: Fluxograma da taxonomia do coronavírus: HCoV-229 (Coronavírus Humano 229), HCoV-NL63 (Coronavírus Humano NL63), SARS CoV-1 (Coronavírus Associado a Síndrome Respiratória Aguda Severa), SARS-CoV-2 (Coronavírus Associado a Síndrome Respiratória Aguda Severa Tipo 2), MERS-CoV (Coronavírus Associado a Síndrome Respiratória do Oriente Médio) e HCoV-HKU1 (Coronavírus humano HKU1).

IV.1.2 FISIOPATOLOGIA

O SARS-CoV-2, agente causador da COVID-19, possui uma fisiopatologia complexa que envolve múltiplos sistemas do corpo humano e que não está totalmente esclarecida. No entanto foi confirmado que o SARS-CoV-2 se liga ao receptor ECA-2 em humanos, o que sugere uma patogênese semelhante à SARS (doença causada pelos MERS-CoV, HCoV-HKU1 e SARS-CoV-1) porém com uma característica estrutural particular no domínio de ligação ao receptor da glicoproteína S1 (responsável pela penetração do vírus nas células hospedeiras), a qual confere uma afinidade de ligação potencialmente maior para a ECA-2 nas células hospedeiras (CHEN et al., 2020; LU et al., 2020; YAN et al., 2020).

Na figura 2 mostra uma representação gráfica do vírus SARS-CoV-2 destacando suas principais estruturas.

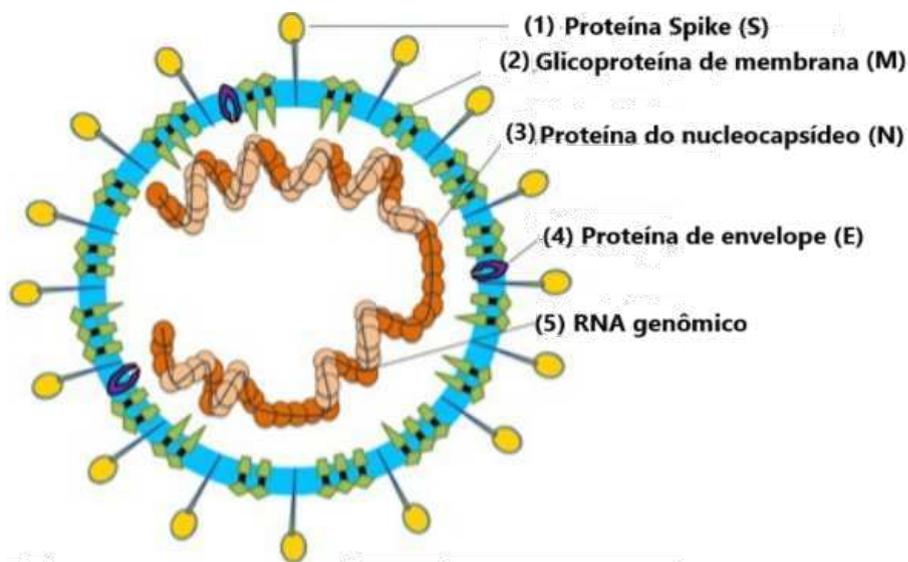


FIGURA 2: Representação gráfica do SARS-CoV-2 destacando suas principais estruturas virais adaptada de LI et al., 2020.: (1) Proteína Spike (S), (2) Glicoproteína de membrana (M), (3) Proteína do nucleocapsídeo (N), (4) Proteína de envelope (E) e (5) RNA genômico.

A transmissão do coronavírus entre humanos ocorre, majoritariamente, por meio de gotículas respiratórias (perdigotos), superfícies contaminadas e em algumas

circunstâncias aerossóis. Uma vez em contato com as células hospedeiras (células alvo) a replicação do SARS-CoV-2 ocorre em um processo altamente organizado.

Primeiramente ocorre a entrada do vírus nas células hospedeiras, seu principal alvo são células do trato respiratório ao se ligar ao receptor ECA-2 presente na membrana celular, posteriormente, a proteína Spike (proteína S) do vírus sofre uma clivagem pela protease celular TMPRSS2, permitindo a fusão do envelope (E) viral com a membrana plasmática.este é o modo canônico, em alguns casos, o vírus pode entrar por endocitose mediada por clatrina (LI *et al.*, 2020; HARTENIAN *et al*, 2020).

Posteriormente ocorre a liberação do RNA viral no interior da célula e o genoma viral, composto por RNA de fita simples positiva (+ssRNA) é liberado no citoplasma. Por sua vez esse RNA funciona diretamente como um RNA mensageiro (mRNA) para a tradução das proteínas virais ocorrendo a tradução das proteínas virais iniciais, onde o RNA genômico que contém duas grandes regiões abertas de leitura (ORF1a e ORF1b) , são traduzidas pelos ribossomos da célula hospedeira, culminando na produção de duas poliproteínas, pp1a e pp1ab. Essas poliproteínas são clivadas por proteases virais (protease principal Mpro e protease semelhante à papaína PLpro) em proteínas funcionais, incluindo as responsáveis pela replicação e transcrição (HARTENIAN *et al*, 2020; CHEN *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020 YAN *et al.*, 2020;).

Em seguida, inicia-se a formação do complexo de replicação e transcrição levando à síntese de RNA viral a partir do +ssRNA original, gerando uma fita complementar negativa (-ssRNA). Essa fita negativa serve como molde para produzir novas fitas positivas de RNA genômico (HARTENIAN *et al*, 2020; LU *et al.*, 2020 YAN *et al.*, 2020;)

Por fim a célula hospedeira realiza a montagem do vírus, onde o RNA genômico recém-sintetizado é encapsulado pela proteína N associadas a lipídios para a formação do nucleocapsídeo que por sua vez associa-se às proteínas do envelope (S, E, M) nas

membranas do complexo de Golgi. Novos vírions são montados e exocitados das células alvo, marcando o início de novos ciclos de infecção em outras células do hospedeiro que apresentem o receptor viral ACE-2 (HARTENIAN et al, 2020; CHEN et al., 2020; LU et al., 2020 YAN et al., 2020;). Na figura 3 mostramos mostramos o ciclo da replicação do SARS-CoV-2.

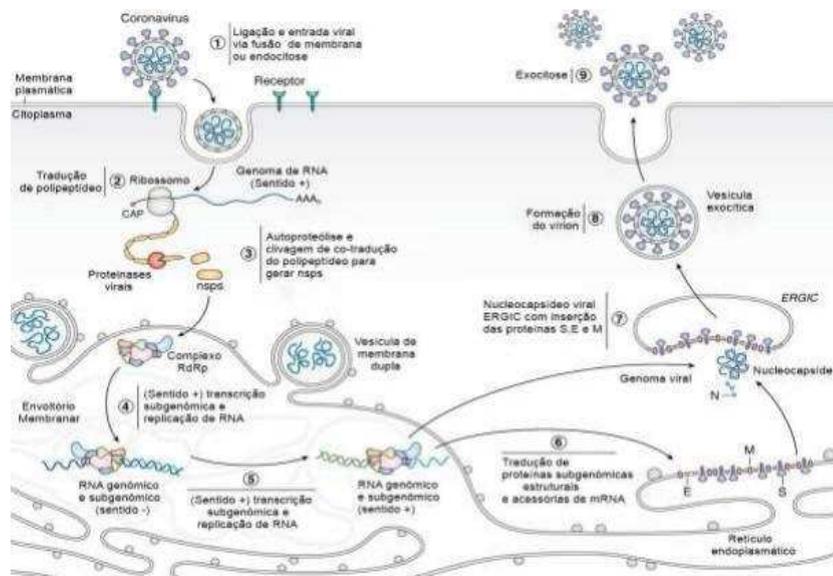


FIGURA 3: Ciclo de replicação do SARS-CoV-2. Figura adaptada de HARTENIAN et al, 2020

IV.1.3 IMUNOPATOGÊNESE DO SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é o vírus causador da COVID-19, doença viral das vias aéreas que afeta principalmente as células epiteliais alveolares e endoteliais, resultando na descamação de pneumócitos, presença de membrana hialina, inflamação intersticial com infiltração de linfócitos (SHI et al., 2020). Esse processo induz à resposta inflamatória local com a presença de leucócitos, plaquetas e fibrina, a qual contribui para a formação de membrana hialina e subsequente fibrose alveolar (MEDURI et al., 2009; ROCCO; DOS SANTOS; PELOSI, 2009). As células ciliadas dos alvéolos param de realizar sua atividade normal, a qual consiste em limpar as vias aéreas, originando, conseqüentemente, um acúmulo progressivo de fluidos nos pulmões. A SARS resulta de uma intensa resposta inflamatória aguda nos alvéolos, impedindo a troca gasosa fisiológica de oxigênio e gás carbônico (WHYTE et al., 2020). Nesta situação, ocorrem os sintomas como intensa dispneia e baixa saturação de O₂ sanguíneo, característicos de uma síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (WHYTE et al., 2020).

Os espectros imunopatogênicos do SARS-CoV-2 envolvem mecanismos imunológicos e inflamatórios desencadeados pelo vírus que contribuem tanto para a proteção quanto para a gravidade da doença e esse mecanismo envolve a interação entre a resposta imunológica do hospedeiro e as características do vírus, que podem levar a uma ampla gama de manifestações clínicas. Nas formas graves de COVID-19, a cascata inflamatória resultante pode levar a uma “tempestade de citocinas”, os quais mostram a elevação dos níveis séricos de citocinas. Tal evento inclui aumento de IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF- α , uma citocina que tem função de promover a resposta imune inflamatória através do recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção (VITALE; RIBEIRO, 2007). A partir disso, acredita-se que a tempestade de

citocinas possui notável importância na progressão da SARS na COVID-19 (BUONAGURO; PUZANOV; ASCIERTO, 2020; WHYTE et al., 2020).

IV. 1.4 SINTOMATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DO COVID-19

As características clínicas da COVID-19 variam entre a doença leve ou moderada até a doença grave e fatal. Os sintomas mais comuns da COVID-19 leve são inespecíficos e variáveis e incluem febre, tosse, mialgia, dor de garganta, dor de cabeça, calafrios, náusea ou vômito, diarreia, perda completa do paladar, e congestão conjuntival. Já na doença grave os sintomas se intensificam, como a dispnéia, frequência respiratória acima de 30 inspirações por minuto, saturação de oxigênio menor que 93%, razão PaO_2 e FiO_2 menor que 300 e ou infiltrados pulmonares em mais de 50% do campo pulmonar em 24 a 48 horas cursando com crítica insuficiência respiratória, choque séptico, disfunção ou insuficiência de múltiplos órgãos, podendo levar ao óbito (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o diagnóstico padrão ouro para identificação do vírus SARS-CoV-2 é realizado por meio das técnicas de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa com amplificação em tempo real (RT-PCR) e sequenciamento parcial ou total do genoma viral. As amostras para esta análise podem ser obtidas por meio do aspirado nasofaríngeo (ANF), *swab* nasal e oral, bem como pela secreção respiratória do trato inferior, como escarro, lavado traqueal ou lavado broncoalveolar. O ideal é que a coleta seja realizada após o surgimento dos sintomas, entre o terceiro e o quinto dias, e, no mais tardar, até dez dias após o ocorrido (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

A RT-PCR é atualmente o padrão ouro para detecção de SARS-Cov-2 devido à sua capacidade de aferir diretamente as partes genômicas virais em vez de biomarcadores secundários, como antígenos ou anticorpos. O Instituto Malaio de Pesquisa Médica (IMR) anunciou os primers e sondas RT-PCR específicos para SARS-CoV-2 em 11 de janeiro de 2020 (YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021). Outra forma de diagnóstico são os testes rápidos, com a detecção de anticorpos IgG e IgM por metodologia imunocromatográfica.

Os testes indiretos baseados na detecção de anticorpos específicos baseiam-se na especificidade determinada por regiões determinantes complementares (CDRs), localizadas na região N-terminal do anticorpo. IgM é o primeiro anticorpo produzido durante uma infecção, enquanto o IgG é o mais comum e abundante no soro. Os anticorpos são secretados na mucosa e no sangue, eles neutralizam patógenos ligando-se e inativando antígenos (YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021).

IV. 1.5 VACINAS COVID-19

Este estudo foi realizado durante o período quando ainda não havia vacinas específicas para o SARS-CoV-2, mas atualmente há disponibilidade de dez vacinas aprovadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), para as quais foram emitidas recomendações de uso e que são produzidas pelos seguintes fabricantes: Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford, Janssen, Moderna, Sinopharm, Sinovac, Bharat, Novavax, Casino e Valneva. A OMS continua a avaliar outras vacinas em testes clínicos e pré-clínicos. Além disso, as autoridades reguladoras nacionais (ARN) de alguns países autorizaram o uso de outras vacinas contra a COVID-19 em seus respectivos territórios (OPAS, [s.d.]).

IV.2 TRÍPLICE VIRAL (SCR)

IV.2.1 HISTÓRIA DA SCR

A vacina SCR, conhecida popularmente como vacina tríplice viral é uma das vacinas oferecidas no Calendário Nacional Brasileiro de Vacinação, cujo esquema vacinal corresponde a duas doses para crianças de 12 meses até 29 anos de idade, e uma dose para adultos de 30 a 59 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Esse imunizante protege contra o sarampo, a caxumba e a rubéola, doenças altamente infecciosas que podem causar sequelas graves e foram responsáveis por epidemias no passado. No caso do sarampo, o Brasil é um dos poucos países do mundo que não enfrenta epidemia atualmente. “É por isso que retomar as altas coberturas vacinais é tão importante. Queremos manter nossas crianças e jovens seguros sem as sequelas desta grave infecção, como ocorre em países da Europa e Estados Unidos, por exemplo” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Em adultos de até 29 anos sem vacinação e profissionais de saúde (de qualquer idade) recomenda-se duas doses da vacina SCR, com intervalo de 30 dias. Já em indivíduos entre 30 a 59 anos, recomenda-se apenas uma dose. Após a aplicação da vacina, é aconselhável não engravidar por um período de 30 dias subsequentes. Os indivíduos que tiverem esquema vacinal completo, independentemente da idade em que foram vacinadas, não precisam receber doses adicionais (SI-PNI, 2023).

A SCR é uma vacina que utiliza vírus atenuados, contendo vírus vivos “enfraquecidos” do sarampo, da rubéola e da caxumba; aminoácidos; albumina humana; sulfato de neomicina; sorbitol e gelatina. Contém também traços de proteína do ovos de galinha, usados no processo de fabricação da vacina. No Brasil, uma das vacinas

utilizadas na rede pública contém também traços de lactalbumina (proteína do leite de vaca) (SBIm, 2023)

A vacina SCR foi desenvolvida pelo norte-americano Maurice R. Hilleman em 1968, que inicialmente produziu uma vacina contra o sarampo utilizando o vírus atenuado, derivada do vírus isolado por John Enders em 1962, que ainda é usada hoje. A vacina Hillman contra a rubéola também utiliza vírus atenuado, que mesmo tendo menor probabilidade de causar a doença, ainda induz produção de anticorpos e seu uso ainda remonta aos dias atuais. Em 1963, Hilleman isolou o vírus da caxumba de um esfregaço de garganta de sua filha de cinco anos e desenvolveu uma nova vacina, que foi licenciada em 1967 e recebeu oficialmente o nome de “Jeryl Lynn” em homenagem a ela. A icônica vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola de Hilleman foi licenciada pelo FDA em 1971 e é usada em todo o mundo (NEWMAN, 2005). Na figura 4 podemos observar a filha de Hilleman sendo vacinada com a SCR, numa demonstração de confiabilidade da vacina.



FIGURA 4: Filha de Hilleman sendo vacinada com a SCR, Robert Weibel, MD, vacinando a filha de Hilleman, Kirsten, enquanto sua meia-irmã, Jeryl Lynn, observa.

IV 2.2 SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA

O sarampo é uma doença exantemática contagiosa, causada pelo vírus do sarampo, é um morbillivirus da família *Paramyxoviridae*, gênero *Morbillivirus*, ordem *Mononegavirales*, com distribuição mundial. A transmissão ocorre de forma direta, por meio de secreções nasofaríngeas expelidas ao tossir, espirrar, falar ou respirar, por dispersão de aerossóis com partículas virais dispersas no ar em ambientes fechados. A doença cursa com quadro clínico de hipertermia, manchas vermelhas, geralmente associado à tosse, coriza, conjuntivite e às manchas de Koplik na mucosa oral, após manifestações prodrômicas de dois a quatro dias, podendo evoluir com complicações graves. Não existe tratamento específico sendo a vacinação o melhor modo de prevenção (MORAES et al., 2020). O diagnóstico é realizado mediante detecção de anticorpos no sangue, na fase aguda da doença, desde os primeiros dias até quatro semanas após o aparecimento das erupções (SECRETARIA DA SAÚDE, [s.d.]

A caxumba, também conhecida como papeira ou parotidite, tem um período de incubação de duas a três semanas. Seus primeiros sintomas são febre, calafrios, dores de cabeça, dores musculares, dores ao mastigar ou engolir, além de fraqueza (Manual Bio-Manguinhos/Fiocruz , 2022). O diagnóstico da caxumba é basicamente clínico, pois é necessário avaliar as glândulas parótidas. Para confirmar a doença o clínico pode solicitar uma amostra de sangue para a confirmação da presença do vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]

A rubéola é uma doença aguda, de alta contagiosidade, que é causada pelo vírus do gênero *Rubivirus*, da família *Togaviridae*. É também conhecida como sarampo alemão. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]). Após um período de incubação que varia de duas a três semanas, a doença mostra seus primeiros sinais que consistem em febre baixa, surgimento de gânglios linfáticos e de manchas rosadas, que se espalham primeiro pelo

rosto e depois pelo restante do corpo (BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ, [s.d.]). Para o diagnóstico é realizado exames laboratoriais como detecção e titulação de anticorpos IgM e IgG para rubéola (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]

IV 2.3 REATIVIDADE CRUZADA

A declaração da pandemia de COVID-19 expôs o dilema da ausência de tratamentos eficazes e vacinas específicas contra o vírus SARS-CoV-2. Além disso, a busca por alternativas para o manejo da população exposta revelou-se um dos maiores desafios da medicina no século XXI (KAKODKAR; KAKA; BAIG, 2020). Nesse contexto, alternativas já existentes passaram a ser uma esperança para mitigar os impactos da pandemia. Por isso, tornou-se necessário investigar a possibilidade de reatividade cruzada entre os anticorpos contra o SARS-CoV-2 e vacinas previamente desenvolvidas.

Estudos têm apontado para a homologia entre as proteínas S1, a subunidade RBD e S2 do SARS-CoV-2 e proteínas de outros vírus, como os causadores de sarampo, rubéola, caxumba e o SARS-CoV (ESCRIOU et al., 2014; XU et al., 2020; LINIGER et al., 2008). Há relatos que sugerem que diversas vacinas amplamente reconhecidas como seguras, incluindo as contra poliomielite, *Haemophilus influenzae* tipo B, SCR (sarampo, caxumba e rubéola) e pneumocócica, podem oferecer proteção significativa contra a COVID-19 por meio de uma imunidade inata. Contudo, essas observações podem refletir, em parte, uma resposta imunológica desencadeada pela vacinação SCR, que frequentemente é administrada em conjunto com essas outras vacinas (ASHFORD et al., 2021; CARRYN et al., 2019).

Especificamente, há evidências de que o vírus da rubéola apresenta 29% de homologia com as proteínas de superfície do SARS-CoV-2. Assim, o componente da

vacina SCR contra a rubéola pode conferir, em parte, uma proteção específica contra a COVID-19. Esses achados sugerem que a vacina SCR pode ser uma alternativa promissora para proteger indivíduos de alto risco, como idosos com comorbidades, profissionais de saúde e socorristas que atendem pacientes com COVID-19, especialmente aqueles que vivem ou trabalham em instituições de cuidados prolongados (ASHFORD et al., 2021).

Além disso, outros autores observaram um declínio na concentração de anticorpos IgG contra o sarampo após 10 anos da imunização, o que pode estar relacionado ao elevado número de infectados e mortos por COVID-19 em determinadas regiões do mundo como a Itália, Espanha e Alemanha (CARRYN et al., 2019). A presença de proteínas homólogas às da vacina SCR sugere um potencial de imunização cruzada contra o SARS-CoV-2, conforme evidenciado preliminarmente por outros estudos (YOUNG et al., 2020).

Essa reatividade cruzada mediada por anticorpos pode, em parte, explicar as menores taxas de infecção e mortalidade por COVID-19 em faixas etárias abaixo dos 50 anos em países que mantêm um histórico recente de imunização regular com a SCR (LINIGER et al., 2008).

No momento em que este trabalho foi proposto, ainda não existiam vacinas ou tratamentos específicos para a COVID-19, tornando a busca por alternativas uma necessidade urgente. Diante disso, levantamos a hipótese de que anticorpos direcionados contra determinantes antigênicos presentes na vacina SCR, semelhantes aos do SARS-CoV-2, poderiam neutralizar partículas virais, reduzindo a infecção de células-alvo e, conseqüentemente, a carga viral. Essa premissa sugere que a prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser alcançada por meio de uma vacina já estabelecida, amplamente testada e segura, que poderia atuar como um adjuvante às

vacinas específicas contra o SARS-CoV-2.

V. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

V.1 DESENHO DO ESTUDO

Este trabalho é um estudo de corte transversal prospectivo onde a seleção dos participantes ocorreu em um só momento, que visa investigar por meio de inferência estatística, o grau de proteção conferido pela vacinação SCR contra a infecção por SARS-CoV 2 e formas graves de COVID-19.

V.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Foram convidados 243 indivíduos para a obtenção do soro. Entre esses indivíduos foram convidados profissionais de saúde do HUPES-UFBA e da população em geral (amostra por conveniência) com a aplicação do questionário padronizado (Anexo II). mediante aceitação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I).

V.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram convidados para este estudo indivíduos com idade entre 18 até 80 anos de ambos os sexos, com sorologia positiva e/ou negativa para SARS-CoV-2 e com ou sem histórico de vacinação com SCR.

V.4 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

Não foram incluídos pacientes ou indivíduos gestantes, portadores de outras doenças infecciosas ou autoimunes, idosos acima dos 80 anos e crianças.

V.5 DEFINIÇÃO DOS GRUPOS

Os indivíduos foram divididos em quatro grupos, sendo eles: SARS-CoV-2 (+) SCR (+), SARS-CoV-2 (-) SCR (+), SARS-CoV-2 (+) SCR (-) e por fim SARS-CoV-2 (-) SCR (-). Foi feita sorologia para confirmar positivo ou negativo para SARS-CoV-2 e confirmação da vacinação com a SCR.

V.6 OBTENÇÃO DO SORO

Os participantes foram submetidos à coleta de 30 ml de sangue venoso periférico em tubos Vacutainer (BD Bioscience), contendo ativador de coagulação e gel separador. O soro foi obtido através da centrifugação do sangue a 2000 RPM por 10 minutos em temperatura 25 ° C. As amostras de soro obtidas foram aliqüotadas em eppendorfs, devidamente identificadas e armazenadas em freezer a -70 C°.

V.7 TRIAGEM IMUNOCROMATOGRÁFICA

Para validar as informações obtidas por meio do questionário padronizado, foram realizados testes para confirmar o histórico de vacinação com SCR e a ocorrência ou não de infecção por SARS-CoV-2 nos indivíduos. Para isso, utilizou-se kits diagnósticos específicos (Novel Coronavirus IgM and IgG antibody detection kit SARS-CoV-2-Abcam) para a detecção de anticorpos das classes IgM e IgG direcionados contra os vírus

presentes na vacina SCR e contra o SARS-CoV-2.

V.8 QUANTIFICAÇÃO DE ANTICORPOS ESPECÍFICOS

As concentrações dos anticorpos das classes IgM e IgG específicos contra as proteínas S1, S1RBD, S2 e Proteína-N foram determinadas através da técnica de ELISA, todas utilizando os kits comerciais da Abcam (Novel Coronavirus IgM and IgG antibody detection kit S1/S1RBD, S2, and N-protein, Abcam) em amostras de soro dos indivíduos. Todos os ensaios foram realizados segundo as recomendações dos fabricantes.

V.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados e analisados para verificar a inferência de proteção utilizando análise de contingência (teste de Fisher), com o objetivo de determinar a razão de chances de indivíduos vacinados com a SCR serem infectados pelo SARS-CoV-2. Para comparações múltiplas entre os grupos assintomáticos, sintomáticos leves e sintomáticos graves, foram aplicados os pós-testes ANOVA e Bonferroni.

O teste t pareado foi utilizado para avaliar as diferenças na produção de anticorpos IgM e IgG específicos contra as proteínas do vírus SARS-CoV-2 em indivíduos previamente vacinados e não vacinados com a SCR. Todas as análises foram realizadas com intervalo de confiança de 95% e o nível de significância estatística foi definido como $p \leq 0,05$.

As análises estatísticas e a geração de gráficos foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

VI RESULTADOS

VI.1 PROTEÇÃO CONTRA A INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS SARS-CoV-2 EM INDIVÍDUOS VACINADOS COM SCR

Em meio à emergência global causada pela COVID-19 e à escassez de informações bem como recursos disponíveis na época, a possibilidade da reação cruzada entre os anticorpos gerados pela vacina SCR e o SARS-CoV-2 emergiu como uma hipótese promissora para mitigar os impactos da pandemia.

Para melhor entender a nossa população de estudo, foi feita a análise dos dados obtidos no questionário padrão que em seguida foi confirmado com teste cromatográficos e determinamos a razão de chances do indivíduo não vacinado pela tríplice viral em desenvolver a doença pelo SARS-CoV-2.

inicialmente os dados de 243 indivíduos participantes da pesquisa, sendo 127 com sorologia negativa para SARS-CoV-2, e 116 indivíduos com sorologia IgM e/ou IgG positiva para SARS-CoV-2 foram utilizados como grupo controle para a infecção causada pelo novo coronavírus. Com os dados obtidos na triagem foi realizada análise estatística utilizando quatro subgrupos compostos por 57 indivíduos SCR(+) SARS-CoV-2(+), 59 indivíduos SCR(-) SARS-CoV-2(+), 97 indivíduos SCR(+) SARS-CoV-2(-) e 30 indivíduos SCR(-) (-) SARS-CoV-2(-). A idade média de todos os indivíduos testados foi de 39 ± 3 anos, e a distribuição por gênero foi de 53% de homens e 47% de mulheres.

Após a determinação dos quatro grupos, os dados foram testados para avaliar a razão de chances de indivíduos vacinados com SCR adquirirem a infecção por SARS-CoV-2. Após realização de análise de contingência por meio do teste de Fisher,

observou-se que há odds ratio de 5,3 com $p < 0,0001$ utilizando indivíduos sabidamente vacinados com SCR e negativos para SARS-CoV-2. Este dado revela que existe um fator protetor contra a infecção em indivíduos vacinados com SCR, como mostrado na tabela da figura 5.

MMR/SASR-CoV2	Nº	Mele/Female	Age	O.R S1	Likelihood Ratio	p value	O.R N-pt	Likelihood Ratio	p value
+/-	97	52/45	32 ± 10	0,2645*	5,342	0.0001*	0,2742**	5,161	0.0001**
+/+	57	20/37	28 ± 16	-	-	-	-	-	-
-/-	30	10/20	37 ± 11	-	-	-	-	-	-
-/+	59	37/22	48 ± 12	-	-	-	-	-	-
Total	243	119/124	39 ± 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Figura 5: Tabela Indivíduos vacinados com SCR apresentam odds ratio de 0,26 com razão de verossimilhança de 5,3 para IgG anti-S1 e razão de chances de 0,27 com razão de verossimilhança de 5,1 para IgG anti-proteína N contra infecção por SARS-CoV-2. Número de indivíduos testados n=248. Programa estatístico: ©2021 MedCalc Software Ltd. Nível de significância estatística IC 95% e $p \leq 0,05$.

Utilizando o teste exato de Fisher, evidenciou-se que a probabilidade de indivíduos SCR(-) apresentarem sorologia IgG positiva para SARS-CoV-2 foi de 89,0% ($p < 0,05$). Embora não significativa, a probabilidade de SCR(-) apresentarem sorologia IgM positiva para SARS-CoV-2 foi de 90,9%, enquanto a probabilidade de SCR(-) apresentarem sorologia IgG positiva para SARS-CoV-2 foi de 77,4%. Por outro lado, a probabilidade de indivíduos SCR(+) apresentarem sorologia IgG positiva para SARS-CoV-2 foi significativamente menor, de 18,9% ($p < 0,001$).

A probabilidade de indivíduos SCR(+) apresentarem sorologias positivas tanto para IgM quanto para IgG contra SARS-CoV-2 foi de 89,6%, em contraste com 42,1% nos indivíduos SCR(-), diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Quanto às manifestações da doença causada pelo SARS-CoV-2, a probabilidade de indivíduos SCR(-) desenvolverem a doença COVID-19 foi de 76,4%, enquanto para aqueles SCR(+) foi de 80%, com $p < 0,05$.

VI.2 HÁ UMA MENOR CONCENTRAÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA AS PROTEÍNAS S1-RBD E N-PROTEÍNA DO SARS-CoV-2 EM INDIVÍDUOS INFECTADOS VACINADOS COM SCR

Para determinar estatisticamente se a SCR confere melhor prognóstico aos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, primeiro determinamos através do ensaio de ELISA as concentrações dos anticorpos contra as proteínas S1-RBD e proteína N do SARS-CoV-2 nos indivíduos vacinados com SCR que foram infectados com SARS-CoV-2.

Os soros de indivíduos vacinados e não vacinados com SCR foram avaliados quanto à concentração de anticorpos da classe IgG anti-proteína S1-RBD (Figura 6 A) e anti-proteína N (Figura 6B). Uma menor concentração de anticorpos para S1-RBD (2.675 ± 4.081 pg/mL) foi observada em indivíduos vacinados com SCR ($n = 47$) em comparação com indivíduos não vacinados ($n = 61$) (4.696 ± 3.823 pg/mL) ($p = 0,035$).

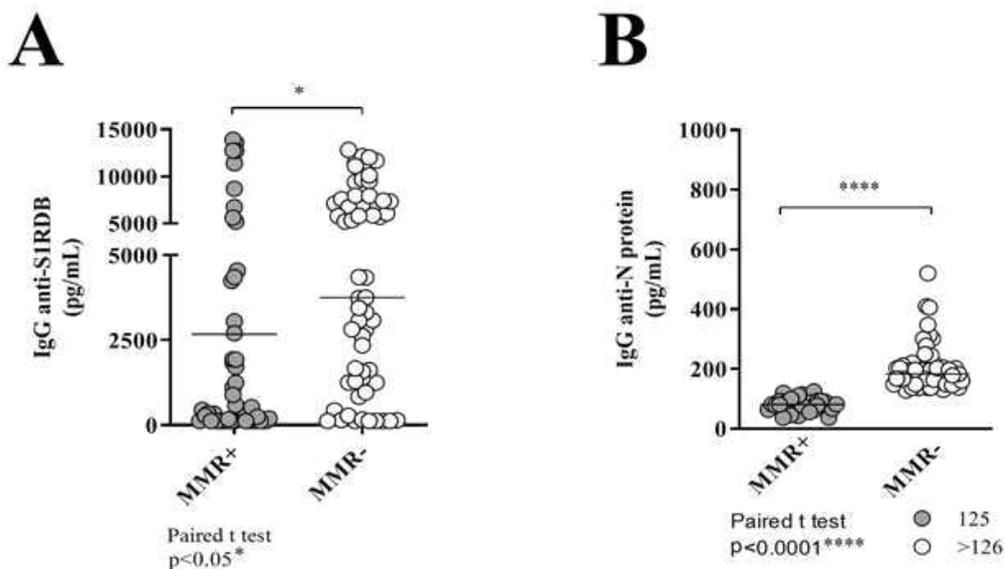


Figura 6A: quantificação da proteína IgG anti-S1RBD em indivíduos vacinados com SCR (n = 47) e não vacinados (n = 61). **Figura 6B** quantificação da proteína IgG anti-Proteína-N em indivíduos vacinados com SCR (n = 47) e não vacinados (n = 61). Os dados estão demonstrados em mediana utilizando IC de 95%, testado pelo teste t de Pareado com nível de significância $p \leq 0,05$.

VI.3 INDIVÍDUOS VACINADOS COM SCR APRESENTARAM MENOR CONCENTRAÇÃO DE ANTICORPOS IgG DIRIGIDOS ÀS PROTEÍNAS S1-RBD, S2 E N-PROTEIN COMPARADOS COM INDIVÍDUOS NÃO VACINADOS

Para avaliar se a vacina tríplice viral (SCR) confere um melhor prognóstico aos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, foi utilizada a técnica de ELISA de alta sensibilidade para determinar a presença e a concentração de anticorpos dirigidos às proteínas S1, S1RBD, S2 e proteína N.

Primeiramente foi dosado anticorpos IgG anti-S1 no soro de indivíduos não vacinados com SCR (n = 30) comparados com os vacinados com SCR (n = 36) como mostrado no gráfico da figura 7A, apresentaram concentrações semelhantes de anticorpos IgG anti-S1 ($311 \pm 270,6$ pg/mL) para indivíduos não vacinados e $320,7 \pm 331,1$ pg/mL para os indivíduos vacinados.

Posteriormente também foram determinados no soro de indivíduos não vacinados com SCR (n=61) comparando com os dos indivíduos vacinados com SCR (n=47), anticorpos IgG anti-S1RBD. Como demonstrado na figura 7B observamos que os indivíduos vacinados com SCR apresentaram concentrações significativamente mais baixas de anticorpos IgG anti-S1RBD. A dosagem revelou valores de $2.675 \pm 595,3$ pg/mL para indivíduos vacinados com SCR e $4.696 \pm 490,3$ pg/mL para indivíduos não vacinados com SCR.

Em relação aos anticorpos IgG anti-S2, os resultados demonstrados na figura 7C revelaram que os vacinados com SCR (n=85) apresentaram concentrações significativamente menores ($25,0 \pm 9,3$ pg/mL) em comparação com os não vacinados com SCR (n = 87), que apresentaram concentrações de $201,9 \pm 22,6$ pg/mL.

Por fim, demonstramos que a dosagem de IgG anti proteína-N quando comparados indivíduos vacinados com SCR (n=32) e não vacinados com SCR (n=55) encontramos concentrações de anticorpos mais baixas nos indivíduos vacinados ($80,9 \pm 22,2$ pg/mL) em comparação aos não vacinados ($205,3 \pm 71,1$ pg/mL), como demonstrado na figura 7D.

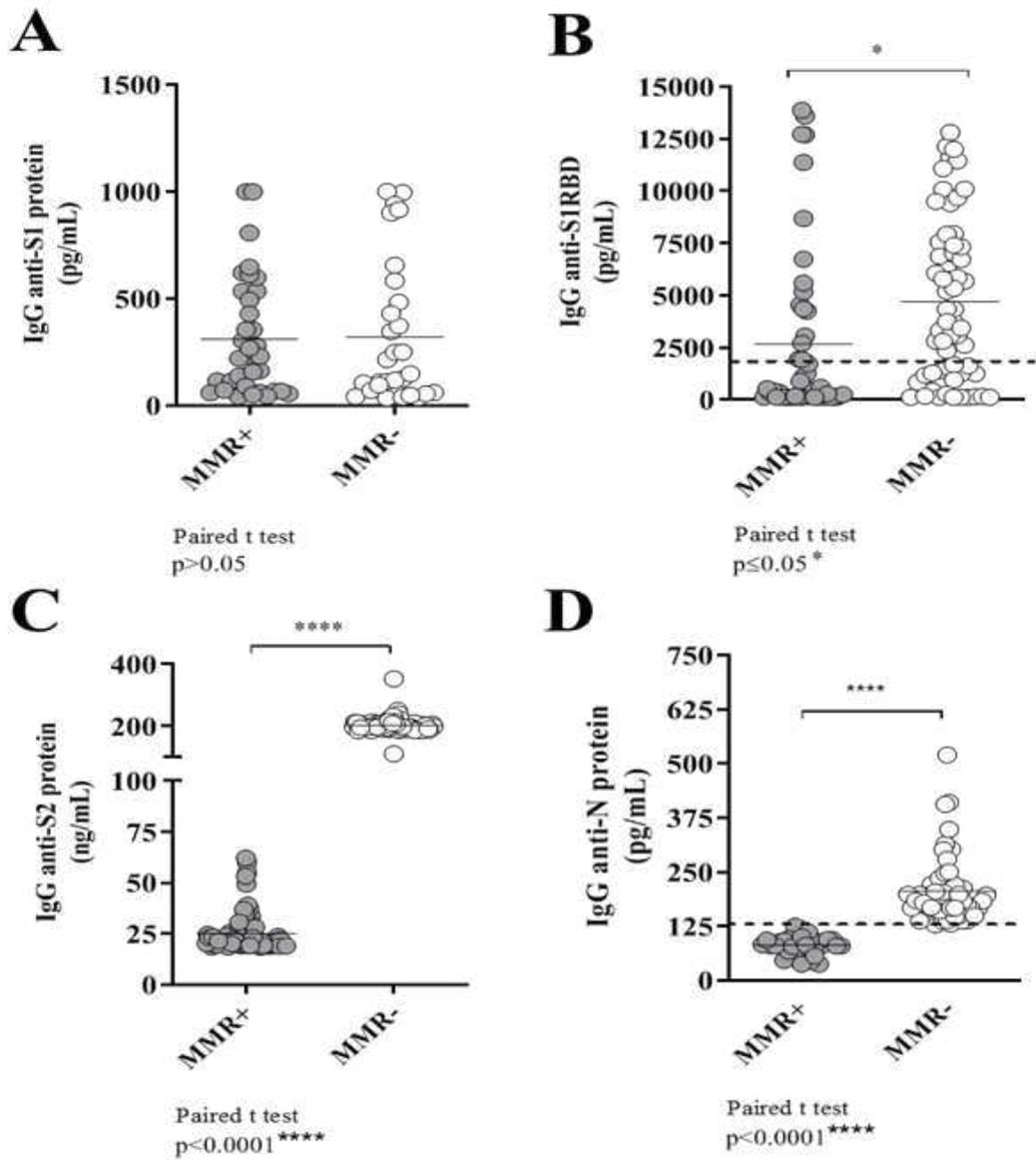


Figura 7.A: Níveis de IgG anti-S1RBD comparando indivíduos vacinados e não vacinados com SCR. **Figura 7.B:** Níveis de IgG anti-S1RBD comparando indivíduos vacinados e não vacinados com SCR. **Figura 7.C** Níveis de IgG anti-S2 comparando indivíduos vacinados e não vacinados com SCR. **Figura 7.D:** Níveis de IgG anti- proteína N comparando indivíduos vacinados e não vacinados com SCR . Os dados gráficos aqui expressos são a média, utilizando um I.C. de 95%, testados pelo teste t pareado a um nível de significância de $p \leq 0,05$

VI.4 INDIVÍDUOS VACINADOS COM SCR APRESENTAM NÍVEIS MAIS BAIXOS DE IgG ANTI-S1-RBD E SÃO ASSINTOMÁTICOS PARA A DOENÇA COVID-19

Para elucidar se os resultados obtidos por inferência estatística estavam relacionados com a idade, segregamos os indivíduos vacinados e não vacinados com SCR quanto a idade e vacinação pregressa (figura 8). Esses dados revelam que esses indivíduos apresentam idades semelhantes, evidenciando uma amostra de distribuição homogênea.

Posteriormente segregamos os dados dos indivíduos que foram infectados pelo COVID-19 em grupos de assintomáticos que foram vacinados pela SCR e os que apresentaram sinais de gravidade da COVID-19 que não foram vacinados com a SCR. As dosagens realizadas por ELISA mostraram que anticorpos IgG anti-S 1 RBD (figura 8B), quando comparadas as concentrações séricas dos indivíduos assintomáticos com os indivíduos com sintomatologia mais graves, observou-se uma maior concentração de IgG anti-S 1 RBD no soro de indivíduos com sintomas graves. Esses dados sugerem que a falta da vacinação da SCR confere uma pior sintomatologia da COVID-19.

Por fim, foram correlacionados os níveis de anticorpos IgG anti-S1RBD com a idade dos indivíduos vacinados com a SCR e os indivíduos não vacinados (figuras 8C e 8D). Evidenciou-se que não há correlação entre a concentração de IgG anti-S 1 RBD a idade e vacinação com SCR, sugerindo que independente da idade, a vacinação com SCR confere sintomatologia mais branda ou ausência de sintomas.

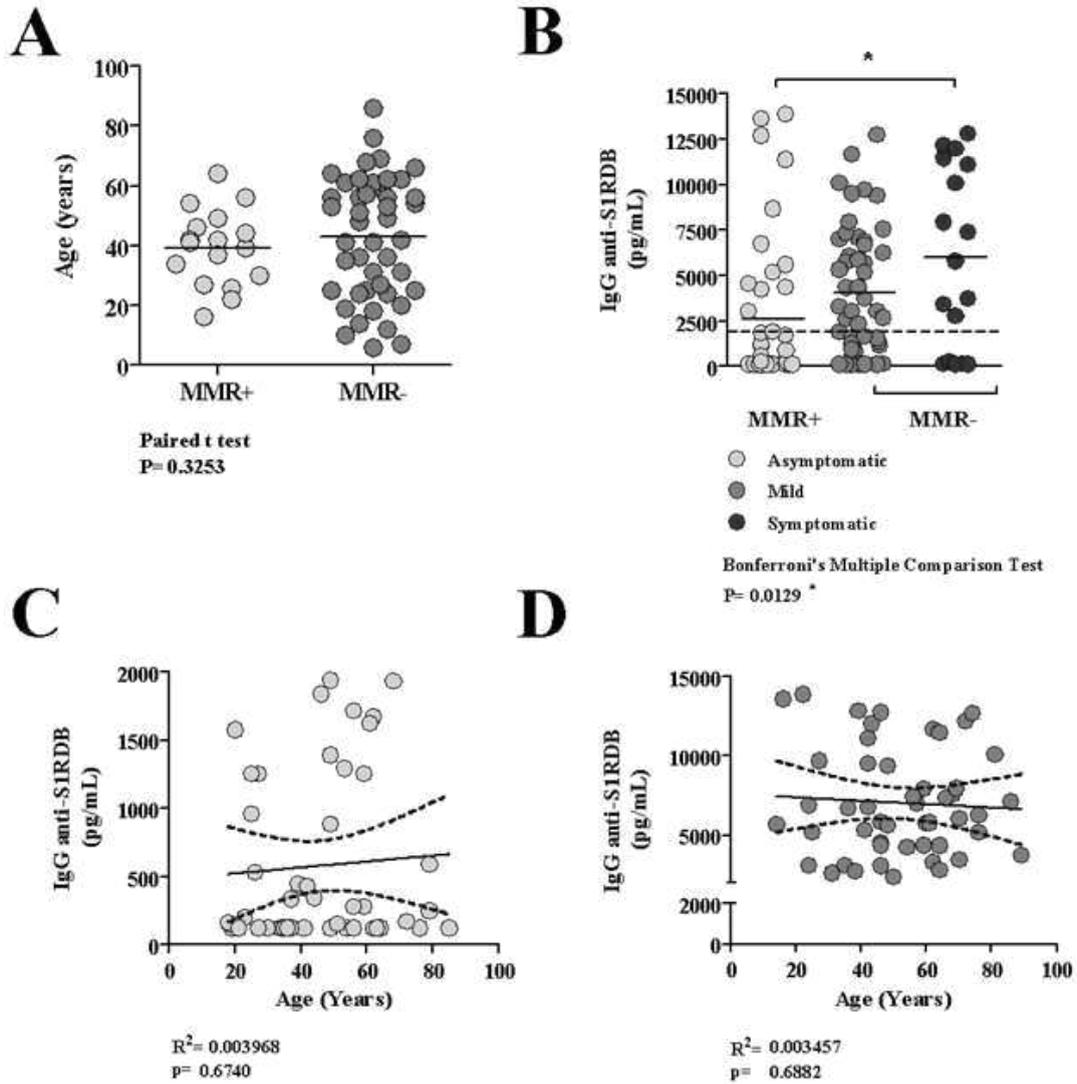


Figura 8.A: Comparação das idades entre os indivíduos vacinados e não vacinados com a SCR. Os resultados estão apresentados em média e os valores de p foram obtidos através do teste t pariado com nível de significância de $p \leq 0,05$. **Figura 8.B:** níveis de IgG anti-S1RBD em indivíduos vacinados e não vacinados com SCR infectados com COVID-19 estando assintomático, sintomas brandos e sintomas graves. **Figura 8.C** Correlação entre níveis de IgG anti-S1RBD

VII DISCUSSÃO

O grave problema de saúde enfrentado pelo mundo desde o final de 2019 deixou grandes perdas humanas e econômicas e sentiremos durante muitos anos os efeitos da pandemia causada pelo SARS-CoV-2. Os esforços da ciência para desenvolver vacinas específicas em tão pouco tempo foram únicos na história da imunologia. Alertas para a possibilidade de vírus semelhantes aos SARS-CoVs, que utilizam o receptor ECA-2 como ligantes, com potencial pandêmico, têm sido relatadas desde 2013 por vários pesquisadores e virologistas de múltiplos institutos de pesquisa (GE et al., 2013; MENACHERY et al., 2015).

Para melhor conhecer nossa população de estudos, calculamos as razões de chances de de indivíduos não vacinados com SCR em desenvolver COVID-19 e os resultados mostram que, através da análise de contingência por meio do teste de Fisher, odds ratio de 5,3 com $p < 0,0001$ e que por tanto há um fator protetor contra a infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos vacinados com SCR. Esses achados corroboram com estudo que demonstrou que o soro de pacientes convalescentes da infecção por SARS-CoV-2 apresentam anticorpos IgG com reatividade cruzada com determinantes antigênicos de outros vírus como hCoV, SARS-CoV-1, MERS-CoV, hCoV-OC43, hCoV-HKU1, hCoV-229E e hCoV-NL63 com alguma proteção contra a infecção pelo SARS-CoV-2 (GROBBEN et al., 2021).. Esses anticorpos são direcionados principalmente contra a proteína S2 do vírus SARS-CoV-2 (GROBBEN et al., 2021). Além disso, em outros trabalhos demonstram uma série de evidências de fortalecimento da imunidade inata e humoral, gerada por outros agentes biológicos e outros hCoVs, que podem contribuir para o combate à infecção pelo SARS-CoV-2 (IgG α -MERS-CoV com reatividade cruzada com o vírus SARS-CoV-2) em amostras pré-pandêmicas de

indivíduos em Serra Leoa (HU et al., 2015; BORREGA et al., 2021).

Uma vez que a subunidade S1-RBD é parte crucial das proteínas S, que se liga ao receptor ECA-2 nas células humanas, sendo a interação essencial para a entrada do vírus nas células, anticorpos com capacidade de ligar essas proteínas podem neutralizar partículas virais e diminuir a possibilidade de infecção. Quanto à proteína-N, ela é reconhecida pelo sistema imunológico e pode induzir respostas imunológicas, sendo também um alvo para a detecção de infecções pelo SARS-CoV-2 (JACKSON et al., 2022). Uma vez que indivíduos SCR (+) infectados pelo SARS-CoV-2, apresentam menor concentração de anticorpos IgG anti-S1-RBD e proteína-N comparados com os SCR(-) sugerem menor carga viral nos indivíduos SCR (+). Estudo similar demonstrou que menor concentração desses anticorpos em indivíduos infectados pelo vírus do sarampo e da caxumba, além de identificar uma similaridade na sequência de aminoácidos entre os macro-domínios do SARS-CoV-2 e o vírus da rubéola. Essa similaridade sugere que a vacinação com SCR pode conferir proteção parcial contra a infecção por COVID-19, embora não impeça a infecção (YOUNG et al., 2020).

De forma geral, nos coronavírus, a proteína S1 é responsável pelo reconhecimento e ligação ao receptor ECA-2 nas células do hospedeiro, por sua vez a S 1 RBD é a parte da proteína S1 que se liga especificamente ao ECA-2. É uma área altamente variável e o principal alvo de anticorpos neutralizantes. Já a proteína S2 é a subunidade que é responsável pela fusão da membrana viral com a membrana da célula do hospedeiro, facilitando a entrada do material genético do vírus no citoplasma da célula e por fim a proteína-N é responsável por encapsular o RNA viral, formando a nucleocapsídeo e desempenhando um papel crucial na replicação viral e no empacotamento do genoma viral (HU et al., 2015; SKEHEL; ELLEY, 2021; JACKSON et al., 2022). Sabendo que o mesmo ocorre com o SARS-CoV-2, achamos pertinente

averiguar se a vacinação com a SCR confere menores ou maiores concentrações de anticorpos IgG dirigidos contra proteínas específicas SARS-CoV-2, S1, S 1 RBD, proteína-N e S2, associando essas concentrações ao prognóstico aos indivíduos infectados vacinados e não vacinados com a SCR.

Os dados obtidos demonstraram concentrações semelhantes de anticorpos IgG anti-S1, apesar que estudo similares encontraram resultados divergentes, mencionam que as células T de memória geradas pela vacinação anterior com SCR podem ser re-ativadas por antígenos do SARS-CoV-2, incluindo a proteína S1. Os autores observam também que há uma forte correlação entre as respostas das células T a antígenos do SARS-CoV-2 e os antígenos da vacina SCR em indivíduos que se recuperaram do COVID-19 ou foram vacinados contra COVID-19 (MYSORE *et al.*, 2021). As concentrações de IgG anti-S1RBD, mais altas nos indivíduos que não receberam a vacina SCR, corrobora com os achados nos mostram que mutações nas proteínas S, especialmente na região RBD, sugerem que à evasão da neutralização pelos anticorpos IgG, resultam em maior carga viral(BATES *et al.*, 2021). Uma vez que anticorpos IgG anti-SCR podem apresentar reatividade cruzada, isso pode levar a uma menor carga viral e conseqüentemente a uma menor apresentação antigênica às células B de indivíduos vacinados com SCR.

Algo semelhante ocorre com os anticorpos IgG anti-S2 com maiores concentrações nos indivíduos que não receberam a vacina SCR. sugerindo que a vacinação com SCR pode estar relacionada a uma menor carga viral pelos mesmo motivos supracitados quanto aos anticorpos IgG anti-S1 e anti-S1RBD. Outros autores apresentam dados que indicam que pacientes infectados com SARS-CoV-2 tiveram níveis elevados de anticorpos IgG contra rubéola, o que pode sugerir uma resposta cruzada devido à homologia entre a sequência de aminoácidos da proteína S2 do SARS-CoV-2 (YOUNG

et al., 2020).

Por fim as maiores concentrações séricas de anticorpos IgG anti-proteína-N encontradas em indivíduos não vacinados corrobora com achados de outros autores uma vez que a homologia também entre a proteína N do SARS-CoV-2 e proteínas contidas na vacina SCR, pode induzir uma resposta imunológica que, segundo o autor poderia oferecer uma proteção cruzada contra a COVID-19 (MYSORE *et al.*, 2021). Uma vez que indivíduos vacinados com SCR apresentam, supostamente, menor carga viral e a proteína-N é apresentada ao sistema imune apenas após o ciclo viral completo, os possíveis efeito neutralizantes dos anticorpos IgG anti-S1RBD e S2 podem estar relacionados ao bloqueio de grande parte das partículas virais, explicando as menores concentrações de anticorpos anti-proteína-N encontrados no soro de indivíduos vacinados com SCR comparados com aqueles não vacinados infectados com o vírus SARS-CoV-2.

Apesar do Brasil ter uma excelente cobertura vacinal, da Silva *et al* demonstrou que houve uma redução significativa na média de doses aplicadas da vacina SCR entre abril de 2019 e setembro de 2020, especialmente nas regiões Norte, Nordeste e Sul do Brasil, hipotetizando que essa redução pode ser um efeito das medidas restritivas impostas devido à pandemia de COVID-19 (DA SILVA, et al., 2021) e consequentemente elevando o número de casos graves de COVID-19.

Os dados aqui apresentados quanto a redução da gravidade da COVID-19 em indivíduos vacinados com SCR corroboram com os resultados obtidos por Mysore *et al.* que correlacionou a vacinação prévia com SCR a redução na gravidade da COVID-19, com uma redução de 32% a 38% nas taxas de hospitalização e de 20% a 23% nas taxas de internação em UTI ou morte comparados aos indivíduos não vacinados com SCR com COVID-19 (MYSORE *et al.*, 2021).

Visto que a vacina da SCR é distribuída gratuitamente em todo território nacional sendo a aplicação amplamente recomendada em todas as faixas etárias (DA SILVA et al., 2021), sugere-se a ampliação da cobertura vacinal com a vacina SCR como medida profilática adjuvantes às vacinas específicas para o vírus SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

Indivíduos vacinados com SCR apresentam grau moderado de proteção contra a infecção pelo SARS-CoV-2 e elevada proteção contra o desenvolvimento de Covid-19 grave, sendo geralmente assintomáticos ou com sintomatologia leve.

REFERÊNCIAS

1. ASHFORD, J. W. et al. MMR Vaccination: A Potential Strategy to Reduce Severity and Mortality of COVID-19 Illness. **American Journal of Medicine**, v. 134, n. 2, p. 153–155, 1 fev. 2021.
2. BATES, T. A. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 variants by convalescent and BNT162b2 vaccinated serum. **Nature Communications** 2021 12:1, v. 12, n. 1, p. 1–7, 26 ago. 2021.
3. Bio-Manguinhos/Fiocruz. **Caxumba: sintomas, transmissão e prevenção**. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/caxumba-sintomas-transmissao-e-prevencao-168>>. Acesso em: 18 jul. 2024.
4. Bio-Manguinhos/Fiocruz. **Rubéola: sintomas, transmissão e prevenção**. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/rubeola-sintomas-transmissao-e-prevencao>>. Acesso em: 18 jul. 2024.
5. BORREGA, R. et al. Cross-reactive antibodies to sars-cov-2 and mers-cov in pre-covid-19 blood samples from sierra leoneans. **Viruses**, v. 13, n. 11, p. 2325, 1 nov. 2021.
6. BUNYAVANICH, S.; DO, A.; VICENCIO, A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. **JAMA**, v. 323, n. 23, p. 2427–2429, 16 jun. 2020.
7. BUONAGURO, F. M.; PUZANOV, I.; ASCIERTO, P. A. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, 14 abr. 2020.
8. CARRYN, S. et al. Long-term immunogenicity of measles, mumps and rubella-containing vaccines in healthy young children: A 10-year follow-up. **Vaccine**, v. 37, n. 36, p. 5323–5331, 23 ago. 2019.
9. CHEN, Y. et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 525, n. 1, p. 135, 4 abr. 2020.
10. CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 418, 1 abr. 2020.
11. DA SILVA, T. M. R. et al. Number of doses of Measles-Mumps-Rubella vaccine applied in Brazil before and during the COVID-19 pandemic. **BMC infectious diseases**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.
12. DEPARTMENT OF COMMUNICABLE DISEASE SURVEILLANCE AND

RESPONSE.

13. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS) Acknowledgement. 2003.
14. ESCRIOU, N. et al. Protection from SARS coronavirus conferred by live measles vaccine expressing the spike glycoprotein. **Virology**, v. 452–453, p. 32–41, 1 mar. 2014.
15. Família SBIm. **Vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) – SCR**. Disponível em: <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-triplice-viral-sarampo-caxumba-e-rubeola-scr>>. Acesso em: 10 jul. 2024.
16. FEHR, A. R.; PERLMAN, S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. **Coronaviruses: Methods and Protocols**, v. 1282, p. 1–23, 26 fev. 2015.
17. FIDEL, P. L.; NOVERR, M. C. Could an unrelated live attenuated vaccine serve as a preventive measure to dampen septic inflammation associated with covid-19 infection? **mBio**, v. 11, n. 3, p. 1–4, 1 maio 2020.
18. GE, X. Y. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. **Nature**, v. 503, n. 7477, p. 535, 2013.
19. GOLD, J. E. et al. Analysis of Measles-Mumps-Rubella (MMR) Titers of Recovered COVID-19 Patients. **mBio**, v. 11, n. 6, 22 dez. 2020.
20. GROBBEN, M. et al. Cross-reactive antibodies after sars-cov-2 infection and vaccination. **eLife**, v. 10, 2021.
21. HANFF, T. C. et al. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 71, n. 15, p. 870, 8 ago. 2020.
22. HASSANI, D. et al. Does prior immunization with measles, mumps, and rubella vaccines contribute to the antibody response to COVID-19 antigens? **Iranian journal of immunology : IJI**, v. 18, n. 1, p. 47–53, 1 mar. 2021.
23. HU, B. et al. Bat origin of human coronaviruses. **Virology Journal**, v. 12, n. 1, 22 dez. 2015.
24. JACKSON, Cody B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022.
25. KAKODKAR, P.; KAKA, N.; BAIG, M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Cureus**, v. 12, n. 4, p. 7560, 6 abr. 2020.
26. KELLEY, L. A. et al. The Phyre2 web portal for protein modeling, prediction and analysis.

Nature Protocols 2015 10:6, v. 10, n. 6, p. 845–858, 7 maio 2015.

28. KOEKEN, V. A. C. M. Controlling inflammation in the elderly with BCG vaccination. **Science Advances**, v. 7, n. 32, 1 ago. 2021.
29. LINIGER, M. et al. Induction of neutralising antibodies and cellular immune responses against SARS coronavirus by recombinant measles viruses. **Vaccine**, v. 26, n. 17, p. 2164, 4 abr. 2008.
30. LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 22 fev. 2020.
31. LV, H. et al. Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. **bioRxiv**, 17 mar. 2020.
32. MEDURI, G. U. et al. Activation and Regulation of Systemic Inflammation in ARDS: Rationale for Prolonged Glucocorticoid Therapy. **Chest**, v. 136, n. 6, p. 1631–1643, 1 dez. 2009.
33. MENACHERY, V. D. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. **Nature Medicine 2015 21:12**, v. 21, n. 12, p. 1508–1513, 9 nov. 2015.
34. Ministério da Saúde. **Caxumba**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/caxumba>>. Acesso em: 18 jul. 2024.
35. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde destaca a importância da vacina tríplice viral**. Disponível em:
36. <<https://portal.fiocruz.br/noticia/ministerio-da-saude-destaca-importancia-da-vacina-triplice-viral>>. Acesso em: 11 jul. 2024.
37. Ministério da Saúde. **Rubéola**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/rubeola>>. Acesso em: 18 jul. 2024.
38. Ministério da Saúde. **Vacina tríplice viral: saiba quem pode se imunizar**. Disponível em:
39. <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/julho/vacina-triplice-viral-saiba-que-m-pode-se-imunizar>>. Acesso em: 11 jul. 2024.
40. MORAES, M. M. DE et al. Estudo soropidemiológico do sarampo em populações residentes na Região Metropolitana de Belém, estado do Pará, Brasil, 2016 a 2018. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 11, n. 0, set. 2020.
41. MURUGAVELU, P. et al. Non-neutralizing SARS CoV-2 directed polyclonal antibodies demonstrate cross-reactivity with the HA glycans of influenza virus. **International Immunopharmacology**, v. 99, p. 108020–108020, 29 jul. 2021.
42. MVEANG NZOGHE, A. et al. Evidence and implications of pre-existing humoral cross-reactive immunity to SARS-CoV-2. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 9, n. 1, p. 128, 1 mar. 2021.

43. MYSORE, V. et al. Protective heterologous T cell immunity in COVID-19 induced by MMR and Tdap vaccine antigens. **bioRxiv**, 4 maio 2021.
44. NEWMAN, L. Maurice Hilleman. **BMJ : British Medical Journal**, v. 330, n. 7498, p. 1028, 4 abr. 2005.
45. NOGUEIRA, J. M. DA R.; SILVA, L. O. P. DA. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, 2020.
46. OPAS. **Centro de perguntas e respostas**. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub>>. Acesso em: 10 jul. 2024.
47. OPAS/OMS. **Histórico da pandemia de COVID-19**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 18 jul. 2024.
48. OPAS/OMS. **Perguntas frequentes: vacinas contra a COVID-19**. Disponível em:
49. <<https://www.paho.org/pt/vacinas-contra-covid-19/perguntas-frequentes-vacinas-contra-covid-19#top>>. Acesso em: 18 jul. 2024.
50. PICCALUGA, P. P. et al. Cross-Immunization Against Respiratory Coronaviruses May Protect Children From SARS-CoV2: More Than a Simple Hypothesis? **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, p. 595539, 18 jan. 2021.
51. ROCCO, P. R. M.; DOS SANTOS, C.; PELOSI, P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. 2009.
52. Secretaria da Saúde. **Diagnóstico e tratamento**. Disponível em: <<https://saude.rs.gov.br/diagnostico-e-tratamento>>. Acesso em: 18 jul. 2024.
53. SHAKAIB, B. et al. A comprehensive review on clinical and mechanistic pathophysiological aspects of COVID-19 Malady: How far have we come? **Virology Journal**, v. 18, n. 1, 1 dez. 2021.
54. SHI, Y. et al. An overview of COVID-19. **Journal of Zhejiang University. Science. B**, v. 21, n. 5, p. 343, 1 maio 2020.
55. SIDIQ, K. R. et al. Does Early Childhood Vaccination Protect Against COVID-19? **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, p. 545566, 5 jun. 2020.
56. SI-PNI. **Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização**. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/calendario_vacina_infantil.asp>. Acesso em: 10 jul. 2024.
57. SKEHEL, John J.; WILEY, Don C. Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin. **Annual review of biochemistry**, v. 69, n. 1, p. 531-569, 2000.
58. SONG, W. et al. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in

complex with its host cell receptor ACE2. **PLOS Pathogens**, v. 14, n. 8, p. e1007236, 1 ago. 2018.

59. TAN, S. S. et al. Correspondence: Cross-reactivity of SARS-CoV-2 with HIV chemiluminescent assay leading to false-positive results. **Journal of Clinical Pathology**, v. 74, n. 9, p. 614, 1 set. 2021.

60. UMAKANTHAN, S. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**, v. 96, n. 1142, p. 753, 1 dez.2020.

61. VADUGANATHAN, M. et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 17, p. 1653–1659, 23 abr.2020.

62. VITALE, R. F.; RIBEIRO, F. DE A. Q. The role of Tumor Necrosis Factor -Alpha (TNF- α) in bone resorption present in middle ear cholesteatoma. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 73, n. 1, p. 117, 2007.

63. WHO. **Emergências: Regulamentações sanitárias internacionais e comitês de emergência**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/emergencies-international-health-regulations-and-emergency-committees>>. Acesso em: 10 jul. 2024.

64. WHYTE, C. S. et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 7, p. 1548, 1 jul. 2020.

65. WILD, T. F.; MALVOISIN, E.; BUCKLAND, R. Measles virus: Both the haemagglutinin and fusion glycoproteins are required for fusion. **Journal of General Virology**, v. 72, n. 2, p.439–442, 1 fev. 1991.

66. WU, A. et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. **Cell Host & Microbe**, v. 27, n. 3, p. 325, 3 mar. 2020a.

67. WU, Z. et al. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. **Critical Care**, v. 24, n. 1, 5 jun. 2020b.

68. XU, X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. **Science China. Life Sciences**, v. 63, n. 3, p. 457, 1 mar. 2020.

69. YAN, R. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science (New York, N.y.)**, v. 367, n. 6485, p. 1444, 3 mar. 2020.

70. YIN, H. S. et al. Structure of the uncleaved ectodomain of the paramyxovirus (hPIV3) fusion protein. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 26, p. 9288, 6 jun. 2005.

71. YOUNG, A. et al. Homologous protein domains in SARS-CoV-2 and measles, mumps and rubella viruses: preliminary evidence that MMR vaccine might provide protection against COVID-19. **medRxiv**, p. 2020.04.10.20053207, 10 abr. 2020.

72. YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K. G. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 172, p. 112752, 15 jan. 2021.

73. ZOU, X. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers of Medicine**, v. 14, n. 2, p. 185, 1 abr. 2020.

ANEXO 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TCLE PARA PARTICIPANTES DO ESTUDO “Reatividade cruzada de anticorpos desenvolvidos após a vacinação com tríplice viral com as proteínas do SARS-CoV 2.”

Investigador Principal: Thiago Marconi de Souza Cardoso, Bioquímico, Pesquisador do Laboratório de Pesquisas Clínicas – IGM- Fiocruz e do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos-UFBA, Rua João das Botas s/n, Canela, CEP 40.110-160, Salvador-BA.

Nome _____ do _____ Paciente: _____

Convite e Objetivo: Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo que tem como objetivo de caracterizar anticorpos com reatividade cruzadas entre antígenos da vacina tríplice viral e o vírus causador da Covid-19 (SARS-CoV 2). Esta participação implica na sua concordância em submeter-se a um questionário para obtenção de dados epidemiológicos, bem como uma coleta de amostra de sangue. Além das informações aqui presentes você pode perguntar tudo sobre o estudo ao médico colaborador Dr. Paulo Roberto Lima Machado.

Participação Voluntária: A sua participação no estudo é voluntária e você estará contribuindo para o melhor entendimento da doença. Você é livre para recusar a participação do estudo, ou se retirar em qualquer época após o seu início sem afetar ou prejudicar a qualidade e a disponibilidade da assistência médica que lhe será prestada.

Finalidade do Estudo: Investigar a possível reatividade cruzada de anticorpos dirigidos aos determinantes antigênicos da tríplice viral com os determinantes antigênicos do vírus SARS-CoV 2.

Procedimentos: Caso concorde em participar do estudo, será utilizado uma ficha para coleta de dados clínicos através da entrevista.

Confidencialidade: Qualquer informação obtida durante este estudo será confidencial sendo apenas compartilhada com outros membros da equipe. Os resultados serão divulgados na forma de comunicação científica, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Análise dos riscos e benefícios: Os métodos utilizados para as avaliações não causarão prejuízos aos pacientes, além daqueles inerentes aos procedimentos usuais para o diagnóstico da doença (coleta de sangue). Todas as coletas e manuseio de material biológico serão realizados utilizando medidas de segurança padronizada.

Retorno dos Benefícios para o sujeito e para a sociedade:

Este estudo visa avaliar se anticorpos dirigidos contra determinantes antigênicos, similares aos dos SARS-CoV 2, contidos na vacina tríplice viral, podem neutralizar partículas virais. Trata-se de uma premissa de que a prevenção da infecção pelo SARS-CoV 2 pode ser realizada utilizando uma vacina já estabelecida, amplamente testada e segura. Como retorno imediato ao SUS, o projeto proposto traz a identificação de indivíduos curados (pela detecção de anticorpos IgM e IgG) que não mais oferecem risco de transmissão.

Custos: Você não terá custos com a participação no estudo e nem receberá por sua participação.

Esclarecimentos: Qualquer dúvida que você tenha sobre o que está escrito neste consentimento ou sobre os procedimentos que constam deste projeto de pesquisa, poderá entrar em contato com o coordenador do projeto Dr.º Thiago Marconi de Souza Cardoso ou com o Dr.º Paulo Roberto Lima Machado, médico do Serviço de Imunologia do HUPES-UFBA, João das Botas, s/nº - Canela, telefone (071) 3237-7353, ou com o Comitê de Ética e Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, na pessoa do Dr.ª Regina Santos, no endereço Rua João das Botas, s/nº 1º andar – Canela, telefone(071)3283-8043.

Consentimento: Se você leu o consentimento livre e esclarecido ou este lhe foi explicado e você concorda em participar voluntariamente deste estudo, favor assinar o nome ou colocar sua impressão digital abaixo. A você será entregue uma cópia deste formulário.

Assinatura do Participante ou Responsável

Assinatura do Pesquisador

Local: _____ Data ____/____/____/ Hora: _____

ANEXO 2- FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

QUESTIONÁRIO SOBRE A INFECÇÃO PELO SARS-COV 2 E HISTÓRICO VACINAL COM A TRÍPLICE VIRAL

TÍTULO DO PROJETO: Reatividade cruzada de anticorpos desenvolvidos após a vacinação com tríplice viral com as proteínas do SARS-CoV 2

1. Identificação:

Nome: _____ Sexo: _____ Idade: _____

Data da Entrevista: ___/___/___

Queixa: _____

2. Sinais e Sintomas

2.1 Apresenta histórico de vacinação com a Tríplice Viral?

Sim

Não

2.2 Esteve no Exterior nos últimos 40 dias?

Sim

Não

Qual país? _____

2.3 Teve contato com paciente com COVID?

Sim

Não

Não sabe

2.4 Fez quarentena rígida?

Sim

Não

2.5 Tem contato contínuo com a população?

Sim

() Não

2.6 Caso sim, onde?

() No mercado

() No trabalho

() Esporadicamente

() Muito frequentemente

3. Ficha de Comorbidades

COMORBIDADES	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES
CÂNCER			
DIABETES			
TRANSPLANTES			
HIPERTENSÃO ARTERIAL (HAS)			
DOENÇAS CARDIOVASCULARES			
DOENÇA PULMONAR E ASMA			
DOENÇA RENAL CRÔNICA			
UTILIZA IMUNOSSUPRESSOR E/ OU CORTICÓIDE			