



**Efetividade e segurança das vacinas Covid-19
distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização:
estudo de coorte multicêntrico em profissionais de
saúde**

1 RESUMO EXECUTIVO DO ESTUDO

1.1 TÍTULO

Efetividade e segurança das vacinas Covid-19 distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização: estudo de coorte multicêntrico em profissionais de saúde.

1.2 INFORMAÇÕES

Categoria	Informação
Patrocinador primário	Hospital Universitário de Brasília-UnB/Ebserh
Contato para questões públicas e científicas	Dayde Lane Mendonça da Silva, PhD Hospital Universitário de Brasília E-mail: dayde.silva@ebserh.gov.br
Título científico	Efetividade e segurança das vacinas Covid-19 distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização: estudo de coorte multicêntrico em profissionais de saúde de instituições hospitalares
Acrônimos do estudo	SEVACOV-PRO
País de recrutamento	Brasil
Problema de saúde	COVID-19
Produtos avaliados	Vacinas COVID-19 autorizadas pela ANVISA e distribuídas pelo PNI
Crítérios de inclusão	a. Profissionais de saúde com vínculo ativo com as instituições hospitalares participantes e demais unidades de saúde da rede de atenção à saúde municipal, estadual ou distrital; b. Qualquer idade; c. Disponibilidade de ser acompanhado durante o tempo de seguimento definido no estudo, por meio de visitas, contatos telefônicos ou outros meios de comunicação digital.
Crítérios de exclusão	a. Ter sido vacinado nos ensaios clínicos de eficácia das vacinas COVID-19.

Tipo de estudo	Estudo observacional do tipo coorte
Braços do estudo	1. Profissionais de saúde vacinados com vacinas COVID-19 (GRUPO 1) 2. Profissionais de saúde não vacinados contra COVID-19 (GRUPO 2)
Status de recrutamento	Iniciado.
Data provável do 1º recrutamento	27/09/2021
Tamanho da amostra alvo	Serão incluídos todos os profissionais de saúde das instituições participantes que cumpram os critérios de inclusão e assinem o termo de consentimento livre e esclarecido. Estima-se uma amostra de: 11 mil participantes.
Desfecho primário	Densidade de incidência de casos sintomáticos moderados e graves de COVID-19 confirmados virologicamente.
Desfechos secundários	Efetividade: • Densidade de incidência de casos clínicos moderados e graves de COVID-19 (intensidade 4 ou superior conforme a escala de progressão clínica da OMS); • Densidade de incidência de casos clínicos graves de COVID-19 (intensidade 6 ou superior conforme a escala de progressão clínica da OMS); • Densidade de incidência de internação hospitalar por qualquer causa; • Densidade de incidência de internação hospitalar por COVID-19; • Densidade de incidência de óbitos confirmados por COVID-19. Segurança: • Frequência de reações adversas locais e sistêmicas, que tenham exigido atendimento médico até 30 dias após cada dose da vacina; • Frequência de eventos adversos graves até 30 dias após cada dose da vacina; • Frequência de eventos adversos graves tardios (até 36 meses após primeira dose da vacina)

Imunogenicidade:

- Quantidade de anticorpos neutralizantes em todos os participantes do estudo;
- Taxa de soroneutralização contra pseudovírus Sars-Cov-2 em um subgrupo de participantes;
- Frequência de células T específicas e qualidade da resposta anti-viral destas células a antígenos de SARS-CoV-2 em um subgrupo de participantes.

Variantes virais:

- Frequência de variantes de preocupação de SARS-CoV-2.

1.3 HISTÓRICO DE VERSÕES

Versão	Data	Comentário
1.0	10/03/2021	Versão inicial submetida à apreciação da SCTIE
2.0	13/04/2021	Versão final submetida à apreciação da SCTIE
3.0	12/05/2021	Versão final submetida à apreciação da SCTIE
4.0	31/05/2021	Versão final submetida à apreciação da SCTIE
4.1	06/07/2021	Versão final submetida à apreciação do CEP/CONEP
4.2	09/09/2021	Versão para emenda submetida à apreciação do CEP/CONEP
4.3	25/10/2021	Versão para emenda submetida à apreciação do CEP/CONEP
4.4	14/09/2022	Versão para emenda submetida à apreciação do CEP/CONEP
4.5	10/10/2022	Versão para emenda submetida à apreciação do CEP/CONEP
4.6	09/12/2022	Versão para emenda submetida à apreciação do CEP/CONEP

1.4 CENTROS PARTICIPANTES

Hospital Universitário de Brasília (HUB/UnB/EBSERH)

Coordenadora geral do projeto e investigadora principal: Dayde Lane Mendonça-Silva

Email: dayde.silva@ebserh.gov.br

Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS)

Investigador principal: Angela Maria da Silva

Email: angela.silva@ebserh.gov.br

Hospital das Clínicas da Universidade de Minas Gerais (HC-UFMG)

Investigadora principal: Fabiana Maria Kakehasi

Email: fabiana.kakehasi@ebserh.gov.br

Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel)

Investigador principal: Tiago Vieira Collares

Email: tiago.collares@ebserh.gov.br

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Humap-UFMS)

Investigadora principal: Ana Lucia Liryo de Oliveira

Email: lucia.oliveira@ufms.br

Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES)

Investigador principal: Valéria Valim Cristo

Email: valeria.cristo@ebserh.gov.br

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e Policlínica Piquet Carneiro (PPC)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Investigador principal: Luis Cristóvão Porto

Email: lcporto@uerj.br

Instituto Nacional de Cardiologia (INC)

Investigador Principal: Daniel Arthur Kasal

Email: dabkasal@gmail.com

1.5 RESPONSÁVEIS PELO PROTOCOLO

Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário de Brasília.

1.5.1 CONTRIBUIÇÕES PARA O PROTOCOLO

Este protocolo de pesquisa foi escrito pelas equipes do Hospital Universitário de Brasília e do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília.

Equipe:

Dayde Lane Mendonça-Silva (Coordenadora)
Djane Braz Duarte (Vice-coordenadora)
Gustavo Adolfo Sierra Romero
Wildo Navegantes de Araujo
Elisabeth Carmen Duarte
Rodrigo Haddad
Fernando Araujo Rodrigues de Oliveira

1.6 Equipe de pesquisadores do estudo:

Dayde Lane Mendonça-Silva (Coordenadora)
Ana Lucia Liryo de Oliveira
Angela Maria da Silva
Dalmo Correia Filho
Daniel Arthur Kasal
Djane Braz Duarte
Elisabeth Carmen Duarte
Elza Ferreira Noronha
Fabiana Maria Kakehasi
Felipe Vieira Camerini
Fernando Araujo Rodrigues de Oliveira
Gustavo Adolfo Sierra Romero
Helton da Costa Santiago
Ivonne Natalia Solarte Agredo
João Santana da Silva
José Geraldo Mill
Luis Cristóvão de Moraes Sobrino Porto
Noemia Urruth Leão Tavares
Patricia Matias Pinheiro
Rodrigo Haddad
Roque Pacheco de Almeida
Tiago Vieira Collares
Valéria Valim Cristo
Wildo Navegantes de Araujo

Efetividade e segurança das vacinas Covid-19 distribuídas pelo Programa Nacional de Imunização: estudo de coorte multicêntrico em profissionais de saúde

Resumo: Esse estudo visa avaliar a efetividade e a segurança das vacinas COVID-19 disponibilizadas aos profissionais de saúde de instituições hospitalares. Trata-se de estudo observacional multicêntrico do tipo coorte dinâmica, realizado com dois grupos paralelos: 1: profissionais vacinados com vacinas COVID-19; 2 (controle): profissionais não vacinados contra COVID-19. Serão incluídos profissionais de saúde de qualquer idade, nível técnico ou superior, e com vínculo ativo com as instituições participantes e demais unidades de saúde da rede de atenção à saúde municipal, estadual ou distrital. Serão excluídos participantes vacinados em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas COVID-19. O estudo será conduzido em oito hospitais universitários que oferecem atendimento a pacientes com COVID-19. Os participantes da coorte serão acompanhados por um período de até 36 meses a partir da data da primeira dose da vacina COVID-19 para o grupo 1. No grupo 2, o tempo zero corresponderá ao momento de início da vacinação dos profissionais de saúde no país, 17/01/2021. Os participantes serão acompanhados por um período de até 36 meses após esta data. Para avaliação da segurança das vacinas, os dados serão relativos ao período de até 30 dias após cada dose de vacina recebida. Para eventos adversos mais raros e de longo prazo esse seguimento será de até 36 meses. Para avaliação da imunogenicidade, serão determinadas: 1) quantidade de anticorpos neutralizantes em todos os participantes do estudo; 2) taxa de soroneutralização contra pseudovírus Sars-Cov-2; e 3) frequência de células T específicas e qualidade da resposta anti-viral destas células a antígenos de SARS-CoV-2.

1. Relevância e justificativa

O agente responsável pela COVID-19, a síndrome respiratória aguda grave (SARS), denominado SARS-CoV-2, é um vírus envelopado, com genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples com orientação positiva, contendo menos de 30.000 nucleotídeos¹. Tal material genético codifica vinte e nove proteínas virais, sendo as mais relevantes a glicoproteína de pico (proteína S), responsável pela ligação da partícula viral com a célula-alvo por meio da interação com receptores celulares do hospedeiro, e a proteína do nucleocapsídeo viral (proteína N), que regula o processo de replicação viral¹.

A pandemia de COVID-19 representa uma das maiores emergências sanitárias da história, com prejuízos globais de ordem social e econômica e impõe grandes desafios à saúde pública. Sem tratamento farmacológico antiviral eficaz para prevenção ou tratamento da infecção pelo vírus e baixa adesão da população às medidas de proteção individual e coletiva, tem sido mantidas altas taxas de propagação do SARS-CoV-2. Como consequência, observa-se capacidade cada vez mais limitada do sistema de saúde para atender todos os casos de maneira oportuna e adequada. Nesse cenário, o uso de vacinas eficazes e seguras, associado à manutenção das medidas de prevenção já estabelecidas, constitui a estratégia mais efetiva para redução da morbimortalidade causada pelo novo coronavírus.

Diante da necessidade imediata de disponibilização de vacinas COVID-19, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em janeiro de 2021, com base em estudos de segurança, eficácia e imunogenicidade, concedeu autorização temporária de uso emergencial de duas vacinas: a CoronaVac®, vacina adsorvida inativada, produzida pelo laboratório Sinovac em parceria com o Instituto Butantan (denominada no presente protocolo como PRODUTO VACINAL 1), e a vacina recombinante ChAdOx1, produzida pelo laboratório Serum Institute of India, juntamente com a Universidade de Oxford e a Fiocruz² (denominada no presente protocolo de PRODUTO VACINAL 2).

Os dois imunizantes autorizados no Brasil foram incluídos no plano de vacinação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e disponibilizados à população segundo os critérios de priorização: preservação do funcionamento dos serviços de saúde, proteção dos indivíduos com maior risco de desenvolvimento de formas graves e óbitos, como idosos, e manutenção dos serviços essenciais².

Os ensaios clínicos de fase III realizados até o momento produziram evidências de que as vacinas são seguras em curto prazo e apresentam eficácias adequadas.^{3,4} No entanto, em condições de aplicação comunitária, reações adversas inesperadas ou não detectadas nos estudos podem ocorrer, assim como a eficácia estimada pode ser parcialmente comprometida por questões relativas ao armazenamento, transporte, aplicação e interações diversas do uso das vacinas no mundo real. Considerando o ineditismo das vacinas COVID-19, o desenvolvimento ágil e o uso de novas tecnologias de produção, torna-se preeminente o fortalecimento dos sistemas de vigilância epidemiológica e sanitária no Brasil, em especial no manejo, identificação, notificação e investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV), assim como no monitoramento da efetividade dessas medidas, e de seu impacto comunitário⁵.

Segundo o plano nacional de vacinação contra COVID-19, atenção especial deve ser dada, incluindo a busca ativa, à notificação de eventos adversos graves, raros e inusitados, óbitos súbitos inesperados, erros de imunização (programáticos), além dos

Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE)². Considerando que as vacinas COVID-19 envolvem novas tecnologias, é importante conhecer seus perfis de segurança de longo prazo e em populações com atributos mais diversos que as usadas nos ensaios clínicos.

Da mesma forma, a vigilância contínua pós vacinação em grupos especiais, como gestantes, puérperas, lactantes e pessoas imunossuprimidas, é fundamental para detecção precoce de eventos adversos ou falha de vacinação a fim de minimizar os efeitos potencialmente negativos para a saúde ao nível individual e comunitário⁵. Finalmente, é importante monitorar o impacto da vacinação nos indicadores de incidência e mortalidade pela doença associados à ampliação da cobertura das vacinas, ainda que em grupos populacionais específicos a fim de produzir evidência da importância dessa medida⁶.

Nesse contexto, pontua-se a preocupação com os processos de microevolução e pressões de seleção que tem levado ao surgimento de variantes, como P.1, identificada inicialmente no Amazonas, P2, no Rio de Janeiro, B.1.1.7, no Reino Unido e B.1.351, na África do Sul, potencialmente mais transmissíveis^{7,8}. Todas essas variantes apresentam mutações da proteína S, o que suscitou questionamentos sobre a possibilidade de escape da resposta imunológica induzida pelas vacinas^{9,10,11,12}. Como colocado anteriormente, a glicoproteína S viabiliza a entrada do vírus na célula do hospedeiro, sendo um alvo importante para os anticorpos neutralizantes. As vacinas atuais são baseadas no ancestral da proteína S e tem como objetivo gerar uma resposta protetora por meio dos anticorpos neutralizantes.

Em março de 2021, pesquisadores do Observatório Covid-19 Fiocruz alertaram para a dispersão geográfica no território de ‘variantes de preocupação’, assim como sua alta prevalência nas três regiões do Brasil avaliadas (Sul, Sudeste e Nordeste)¹³. O novo protocolo de RT-PCR, capaz de detectar a mutação comum em três das ‘variantes de preocupação’ (P.1, B.1.1.7 e B.1.351), foi utilizado para avaliação de cerca de 1000 amostras representativas de três regiões do Brasil (Sul, Sudeste e Nordeste). Dos sete estados avaliados neste primeiro recorte nacional apenas dois não tiveram prevalência da mutação associada às variantes de preocupação superior a 50%¹³.

O monitoramento contínuo de eventos adversos esperados e inesperados das vacinas COVID-19 visa contribuir para detecção precoce de problemas relacionados a vacinação, e conseqüentemente, para elaboração de um plano de ação para mitigar danos e elevar os benefícios dessa medida de enfrentamento à pandemia.

Considerando que profissionais de saúde que atuam em hospitais estão expostos de forma contínua a um ambiente com alto risco de transmissão, incluindo às diferentes variantes, e possível infecção com carga viral mais elevada, essa população torna-se

alvo preferencial para a investigação da efetividade e segurança das vacinas COVID-19 disponíveis no PNI.

2. Objetivo Geral:

Avaliar a efetividade e a segurança das vacinas COVID-19 disponibilizadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) em profissionais de saúde.

2.1 Objetivos Específicos:

- I. Avaliar a efetividade das vacinas tendo como desfecho a doença moderada e grave (score 4 ou superior segundo a escala de progressão clínica da infecção por SARS-CoV-2 da OMS), confirmada virologicamente;
- II. Descrever os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) notificados espontaneamente nos sistemas de informação e coletados por meio de entrevista aos profissionais de saúde;
- III. Estimar a taxa de subnotificação de EAPV com base em notificações espontâneas nos sistemas de informação e em notificações estimuladas por entrevistas telefônicas;
- IV. Descrever os erros de imunização ocorridos e notificados na população estudada;
- V. Descrever falha vacinal e/ou EAPV em grupos específicos entre os profissionais de saúde, como em gestantes, lactantes, imunossuprimidos, portadores de comorbidades respiratórias e cardiovasculares;
- VI. Analisar os fatores associados ao risco de EAPV nas populações estudadas;
- VII. Realizar o diagnóstico molecular de casos de síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave suspeitos de COVID-19 na população estudada;
- VIII. Detectar as novas variantes do SARS-CoV2 em profissionais com COVID-19 com potencial de escape vacinal;
- IX. Avaliar a resposta imunológica celular contra SARS-CoV-2 em indivíduos vacinados;
- X. Avaliar a presença de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 em indivíduos vacinados;
- XI. Avaliar a capacidade de neutralização de soro de indivíduos vacinados contra variantes circulantes de SARS-CoV-2;
- XII. Avaliar o polimorfismo dos genes associados à resposta imunológica e vacinação para o SARS-CoV-2 na população estudada.

3. Metodologia:

3.1 Delineamento:

3.1.1 Tipo de estudo: Trata-se de estudo multicêntrico do tipo coorte dinâmica, realizado com dois grupos paralelos: grupo 1: vacinados com vacinas COVID-19; grupo 2 (controle): não vacinados com vacinas COVID-19; definidos para avaliações de efetividade e segurança.

3.1.2 População de estudo: Profissionais de saúde de ambos os sexos e qualquer idade, vacinados (Grupo 1) ou não vacinados para COVID-19 (Grupo 2) e atuantes nos hospitais de ensino participantes.

3.1.3. Critérios de inclusão

- a. Profissionais de saúde com vínculo ativo com as instituições hospitalares participantes e demais unidades de saúde da rede de atenção à saúde municipal, estadual ou distrital;
- b. Qualquer idade;
- c. Disponibilidade de ser acompanhado durante o tempo de seguimento definido no estudo, por meio de visitas, contatos telefônicos ou outros meios de comunicação digital.

3.1.4 Critérios de exclusão

- a. Profissional ter participado e sido vacinado em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas COVID-19.

3.1.5 Tamanho da amostra e amostragem:

Dada a raridade de alguns eventos avaliados (por exemplo: EAPV raros a longo prazo, óbito ou casos graves em vacinados) toda a população elegível será incluída na coorte primária: aproximadamente 10 mil profissionais de saúde vacinados. Além disso, serão incluídos indivíduos não vacinados no grupo controle, distribuídos nos centros participantes. Será estimulado que a totalidade dos não vacinados sejam convidados a participar da coorte. Com base nas informações dos hospitais participantes, estima-se o recrutamento de 1000 profissionais não vacinados elegíveis para o grupo controle.

Planeja-se a priori a análise comparativa da efetividade entre o subgrupo de profissionais com vacinação incompleta e o grupo de profissionais que receberam o esquema de vacinação completo com o intuito de explorar efeito dose-resposta.

Para cumprir com os objetivos do estudo, serão avaliados diferentes conjuntos de dados conforme a natureza do desfecho: efetividade, segurança, imunogenicidade e vigilância genômica.

Para avaliação da efetividade e da segurança, a população definida corresponde a todos os participantes incluídos, vacinados com uma ou duas doses e aqueles não vacinados. Para avaliação da imunidade humoral, a população em potencial será a coorte de todos os participantes incluídos, vacinados com uma ou duas doses e aqueles não vacinados, e que tenham amostras de sangue disponíveis.

Aninhadas nessa coorte primária, serão selecionadas amostras para atender a objetivos específicos que demandem de procedimentos complexos, tais como soroneutralização, diagnósticos moleculares, entre outros, cujos custos e logística representem limitações importantes para abordar toda a população de elegíveis.

Para determinação da resposta imunológica celular, serão incluídos 300 indivíduos, aleatoriamente selecionados, e com material biológico disponível. Para os ensaios de soroneutralização, serão incluídas 1000 amostras, aleatoriamente selecionadas, com pelo menos uma dose de vacina de COVID-19 e que tenham as amostras de soro disponíveis.

Para detecção de novas variantes, serão incluídos indivíduos imunizados, com pelo menos uma dose de vacina COVID-19, que desenvolverem síndrome gripal e que tenham material biológico disponível para o sequenciamento do vírus. No entanto, para a vigilância genômica ou outras análises de interesse, não é possível determinar previamente o tamanho amostral de subgrupos uma vez que a análise dependerá da ocorrência do evento ao longo do seguimento da coorte.

3.2 Cenário do estudo

O estudo será conduzido em oito hospitais de ensino públicos, a saber: Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília (HUB-UnB), Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Hospital de Ensino da Universidade Federal Pelotas (HU-UFPe), Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade de Mato Grosso do Sul (HUMAP-UFMS), Hospital das Clínicas da Universidade Minas Gerais (HC-UFMG), Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM-UFES), Complexo hospitalar da UERJ (HUPE e PPC) e Instituto Nacional de Cardiologia (INC).

Os hospitais escolhidos prestam atendimento à pacientes suspeitos ou confirmados COVID-19 e, portanto, seus profissionais estão continuamente expostos ao novo Coronavírus. As unidades hospitalares participantes do estudo possuem centros de pesquisa e experiência na condução de estudos multicêntricos, incluindo ensaios de fase 3 de vacinas COVID-19; estão distribuídos em quatro regiões do país, sendo que a maioria (6; 85%) faz parte da rede Ebserh, possuindo processos e fluxos de vigilância em saúde comuns entre elas.

A Ebserh foi autorizada por meio da Lei nº 12.550, de 15 de dezembro de 2011, como uma empresa pública vinculada ao Ministério da Educação (MEC), com a finalidade de prestar serviços gratuitos de assistência médico-hospitalar, ambulatorial e de apoio diagnóstico e terapêutico à comunidade, assim como prestar às instituições públicas federais de ensino ou instituições congêneres serviços de apoio ao ensino, à pesquisa e à extensão no campo da saúde pública.

Os oito hospitais reunidos contabilizam uma força de trabalho de aproximadamente 15.000 profissionais de saúde.

Segue abaixo distribuição da população de profissionais vacinados com uma e duas doses de vacinas COVID-19 e não vacinados, segundo dados obtidos com os investigadores principais em maio de 2021 (tabela 1).

Tabela 1: Profissionais de saúde vacinados e não vacinados das instituições participantes (maio de 2021):

Hospital Universitário	Vacinados (N)	Esquema completo (N)	Esquema incompleto (N)	Não vacinados (N)
HUB-UnB	1806	1331	475	141
HUCAM-UFES	2553	2218	335	148
HC-UFMG	3604	3188	416	300
HE-UFPeI	1182	1100	75	19
HU-UFS	823	820	03	267
HUMAP-UFMS	1921	1908	13	102
UERJ	1189	não informado	não informado	0
INC	1450	1450	não informado	0

Caso não se alcance ao menos 11 mil profissionais de saúde nos três primeiros meses do estudo, serão incluídos novos sítios de recrutamento nas mesmas cidades dos centros participantes, sob a tutela dos investigadores principais, após submissão de emenda a avaliação ética e aprovação do CEP.

3.3 Procedimentos Operacionais e Coleta de dados

3.3.1. Efetividade e Segurança

Os profissionais interessados em participar do estudo poderão realizar suas inscrições por meio de formulário eletrônico ou pessoalmente, no centro de pesquisa da instituição participante. Na primeira visita será aplicado o TCLE e uma vez consentida a participação, o profissional de saúde será submetido a uma entrevista para obtenção de

dados, conforme instrumento em anexo, e coleta de sangue para realização das análises laboratoriais.

Os dados serão obtidos por meio de entrevistas presenciais e/ou contatos telefônicos para preenchimento de questionários eletrônicos. Também serão coletados dados sobre casos de Covid-19 nos sistemas de vigilância em saúde dos hospitais participantes.

As variáveis coletadas no estudo incluem: 1) variáveis sociodemográficas e pertencente a grupos especiais (gestantes, HIV, em uso de imunossupressores, outros); 2) histórico da vacinação de interesse (tipo de vacina, doses, intervalo); 3) antecedentes clínicos, incluindo EAPV prévios, doenças e fatores de risco; 4) sinais e sintomas após cada dose da vacina recebida (até 30 dias) para eventos não graves e até 36 meses para eventos graves; e identificação de EAPV (sim/não/não sei) mediante estímulo de uma lista de EAPV mais frequentes reportados nas bulas das vacinas, e espaço para outros considerando as definições de caso da colaboração Brighton; 5) variáveis marcadoras de gravidade (duração do EAPV, afastamento do trabalho, atendimento médico, internação); 6) sintomas de COVID-19; 7) resultados de exames virológicos realizados; 8) dados sobre o afastamento do trabalho e casos de covid secundários no grupo familiar; 9) necessidade de internação hospitalar; 10) score de gravidade de progressão de doença da OMS; 11) duração da hospitalização; 12) ocorrência de óbito.

As estimativas de taxa de incidência dos desfechos primários e secundários serão estratificadas segundo características da pessoa (sexo, idade, ocupação, cargo), da vacina recebida, da dose aplicada, do intervalo de tempo entre as doses recebidas, da gravidade do evento, dentre outras.

3.3.2 Seguimento:

Os participantes serão avaliados periodicamente (quadro 1) e a qualquer momento em que apresentem doença clínica compatível com COVID-19 ou algum EAPV. O período total de acompanhamento previsto é de 36 meses a partir da data da primeira dose da vacina COVID-19 para o grupo de profissionais vacinados.

Neste grupo, os participantes que receberem a dose de reforço das vacinas COVID-19 poderão ser avaliados até 30, 90 e 180 dias após a administração do imunizante (quadro 2).

No grupo 2 (controle), após a primeira visita, os participantes serão acompanhados periodicamente (quadro 3) até completar 36 meses da data de 17/01/2021. Esta data corresponde ao início da vacinação contra COVID-19 no Brasil e foi estabelecida como data de referência para o grupo de participantes não vacinados.

Para avaliação geral de segurança das vacinas, os dados serão relativos até 30 dias após cada dose de vacina recebida. Para eventos adversos mais raros e de longo prazo esse seguimento será ampliado para o tempo de seguimento do estudo de efetividade.

Quadro 1: Procedimentos previstos para o Grupo 1 (profissionais vacinados contra COVID-19):

Procedimentos	V1	V2 3*	V3 6*	V4 9*	V5 12*	V6 18*	V7 24*	V8 30*	V9 36*
Aplicação do TCLE	X								
Questionário clínico-epidemiológico	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coleta de sangue (imunidade humoral)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
**Coleta de sangue (imunidade celular e soroneutralização)	X	X	X		X	X	X	X	X

*Tempo, em meses, decorrido entre a 1ª dose da vacina COVID-19 e a visita;

**Subamostra = 200 participantes;

V1 (Visita 1) = visita de recrutamento (a qualquer momento a partir da data da 1ª dose da vacina COVID-19);

V2 (Visita 2) = será realizado ajuste do intervalo entre V1 e V2 para que a segunda visita corresponda a um dos tempos pré-estabelecidos entre V2 e V9.

Quadro 2: Procedimentos previstos para os participantes do Grupo 1 (profissionais vacinados contra COVID-19) com dose de reforço da vacina COVID-19:

Procedimentos	VE1 30*	VE2 90*	VE3 180*
Questionário clínico-epidemiológico	X	X	X
Coleta de sangue (imunidade humoral)	X	X	X
**Coleta de sangue (imunidade celular e soroneutralização)	X	X	X

*Tempo, em dias, decorrido entre a dose de reforço da vacina COVID-19 e a visita extra (VE).

O participante agendado para receber a dose de reforço, deverá fazer até três visitas extras (VE): a primeira com 30 dias; a segunda com 90 dias e a terceira com 180 dias após a administração do imunizante.

**Subamostra = 200 participantes

Quadro 3: Procedimentos previstos para o Grupo 2 (profissionais não vacinados contra COVID-19):

Procedimentos	V1	V2 9*	V3 12*	V4 18*	V5 24*	V6 30*	V7 36*
Aplicação do TCLE	X						
Questionário clínico-epidemiológico	X	X	X	X	X	X	X
Coleta de sangue (imunidade humoral)	X	X	X	X	X	X	X
**Coleta de sangue (imunidade celular e soroneutralização)	X		X	X	X	X	X

*Tempo, em meses, decorrido entre a data de início da vacinação contra COVID-19 no país (17/01/2021) e a visita no estudo.

**Subamostra = 100 participantes

V1 (Visita 1) = visita de recrutamento (a qualquer momento a partir de 17/01/2021);

V2 (Visita 2) = será realizado ajuste do intervalo entre V1 e V2 para que a segunda visita corresponda a um dos tempos pré-estabelecidos entre V2 e V7.

Além das visitas presenciais, seguindo o calendário proposto para cada grupo, será realizado monitoramento remoto mensalmente por meio de mensagens eletrônicas e/ou ligações telefônicas.

3.3.3 Diagnóstico de Covid-19 e detecção de novas variantes do SARS-CoV2

Amostras de swab nasofaríngeo devem ser coletas dos profissionais de saúde vacinados que apresentarem síndrome gripal e encaminhados para o laboratório de referência do centro participante para diagnóstico de SARS-CoV-2, conforme fluxo local de detecção de casos COVID-19 na instituição.

Em casos de coleta de amostra e realização de diagnóstico de COVID-19 em laboratório externo, diferente do laboratório de referência do centro participante, faz-se necessário garantir que o teste será feito de forma padronizada e validada conforme normas nacionais vigentes para a segurança e confiabilidade dos dados obtidos no estudo. Desta forma, o centro participante deverá solicitar junto ao laboratório utilizado o certificado de validação para realização do teste RT-PCR e detalhes do kit utilizado na análise.

Nos laboratórios de diagnóstico do HUB-UnB e do HE-UFPel serão realizadas extrações do RNA viral para identificação com sondas de variantes de preocupação (VOC). Para identificação genômica da variante é imprescindível que o exame de RT-PCR tenha

detectado o vírus SARS-CoV-2 com Cycle Threshold (CT) ≤ 20 . Será realizado um recorte amostral comparativo de variantes do SARS-CoV-2 e dados imunológicos.

A busca por VOC e seu sequenciamento genético tem a finalidade de estudar o escape vacinal ao identificar possível variante emergente predominantemente responsável por infecções sintomáticas por SARS-CoV-2, com desenvolvimento de quadros de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave, em profissionais de saúde imunizados comparada às variantes predominantemente identificadas em participantes não vacinados.

3.3.4 Avaliação das respostas neutralizantes induzidas pelas vacinas

3.3.4.1 Os ensaios de detecção de anticorpos neutralizantes no soro dos participantes serão realizados no Laboratório de Diagnóstico Molecular do HUB-UnB. Para a avaliação da resposta imunitária de pessoas que foram vacinadas serão avaliados quantitativamente os anticorpos IgG contra a porção RBD da fração S1 da proteína Spike no soro por meio de imunoensaio por quimioluminescência (CMIA).

Para avaliação da resposta humoral, as amostras de sangue serão coletadas de todos os participantes da coorte. No grupo de profissionais vacinados (Grupo 1), serão coletadas amostras sanguíneas correspondentes aos tempos: 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 e 36 meses após a primeira dose da vacina COVID-19.

Aqueles participantes que receberem dose de reforço da vacina COVID-19 também poderão ser submetidos a mais três avaliações, que correspondem aos tempos de até 30, 90 e 180 dias depois da referida dose.

No grupo controle, serão realizadas coletas de amostras sanguíneas nos tempos: 9, 12, 18, 24, 30 e 36 meses após 17/01/2021.

3.3.4.2 Os ensaios de soroneutralização contra pseudovírus SARS-CoV-2 montados para recapitular cepas circulantes serão realizados no Laboratório de Imunoparasitologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP).

A capacidade dos anticorpos induzidos pelos protocolos de vacinação em neutralizar isolados brasileiros de SARS-CoV-2 será avaliada pela incubação dos anticorpos de uma subamostra de profissionais vacinados ou profissionais do grupo controle na presença do vírus SARS-CoV-2, seguida da infecção de células permissivas pela mistura com os vírus incubados na presença de soro de pacientes. A atividade neutralizante será avaliada pela redução do efeito citopático nas células infectadas pelos vírus incubados na presença dos anticorpos das pessoas vacinadas quando comparado àquela observada quando os vírus forem incubados com soros de pessoas do grupo controle.

3.3.5 Avaliação da resposta imune celular induzida pelas vacinas

Coleta e processamento de sangue: Em uma subcoorte (200 vacinados e 100 não vacinados, com 80% de poder, intervalo de confiança de 90% e 5% de erro) para estudos de imunologia celular, os participantes serão submetidos a venipuntura em veia periférica de preferência do paciente e 40 mL de sangue heparinizado serão recolhidos para a realização dos ensaios de imunidade celular nos tempos previstos (3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses após a vacinação). No grupo de profissionais vacinados contra COVID-19, os participantes que receberem a dose de reforço também poderão ser avaliados com 30, 60 e 180 dias após a administração da referida dose. No caso dos participantes não vacinados, será feita uma avaliação da resposta celular de forma pontual. A venipuntura será realizada por profissional treinado da unidade assistencial ou da equipe do estudo com experiência no uso de técnicas assépticas para sua realização, cumprindo com as normas de Boas Práticas Clínicas segundo recomendação da Organização Mundial de Saúde.

O sangue será submetido à separação de PBMCs (células mononucleares do sangue periférico) e plasma em gradiente de Ficoll. Após a separação, parte das células será usada imediatamente para a cultura celular para análise do padrão de citocinas. Alternativamente, as PBMCs, ou o excedente não utilizado, serão congelados em Soro Bovino Fetal com 10% v/v de DMSO e acondicionados em nitrogênio líquido até o uso.

Biblioteca de peptídeos: Uma biblioteca de peptídeos de 15aa com 5aa de deslocamento expandindo a poliproteína do SARS-CoV-2, mesma cepa utilizada para a confecção das vacinas, será encomendada a fornecedores comerciais internacionais com 70% de pureza mínima para os ensaios celulares. Os peptídeos individuais serão ressuspensos em DMSO na concentração de 20.000X. Será realizado um pool de peptídeos de uma determinada proteína viral (ex. Spike, Nucleocapsídeo, orf1, etc) e o pool será utilizado para estímulo das culturas celulares conforme descrito abaixo.

Cultura celular: Um milhão de PBMCs serão cultivados por cada mL de RPMI contendo 10% de soro fetal bovino e outros complementos nutricionais na ausência (controle negativo) ou presença de biblioteca de peptídeos (2 µg/mL por peptídeo) codificando as principais proteínas do SARS-CoV-2, ou acetato de forbol miristato (PMA) e ionomicina como controles positivos. Após 1 hora de estímulo, nas amostras para dosagem de citocinas intracelulares serão acrescentadas brefeldina/monensina por mais 5 horas. As células serão então recolhidas, lavadas em PBS e coradas para citometria de fluxo. No caso de amostras congeladas, após o descongelamento e lavagem das células, elas

serão incubadas a 37°C em meio RPMI completo por 2 horas para ambientalização antes da adição dos estímulos ou do processamento para citometria de fluxo (painéis para os quais o estímulo por 6 horas ou mais não seja necessário).

3.3.6. Avaliação de HLA e Exoma

Para as avaliações de HLA e Exoma, 100 amostras de sangue periférico serão coletadas dos indivíduos incluídos no estudo e terão o material genético (DNA) extraído manualmente (Bio Gene Extração de gDNA, Bioclin, Brasil). Após a extração, cada indivíduo terá seu DNA genômico amplificado para as regiões de interesse do sistema HLA (genes HLA-A, -C, -B, -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPA1 e -DPB1) através de kit de preparo de bibliotecas para sequenciamento de nova geração (NGS) padronizado em laboratório (Holotype HLA™, Omixon Inc., Hungria). As regiões de amplificação por reação em cadeia a polimerase (PCR) variam entre fragmentos de tamanho total de 3 kb a 6,6 kb, dependendo do gene investigado, e após a reação de PCR, outras etapas como fragmentação das sequências, ligação de oligonucleotídeos adaptadores e purificação do material da reação serão realizadas, sendo compreendidas pelos reagentes disponíveis no kit comercial de preparo de bibliotecas. Ao final da etapa de construção de bibliotecas NGS, as bibliotecas consolidadas serão submetidas a uma etapa de diluição e desnaturação final para que sejam carregadas no sequenciador automatizado HiSeq 2500 (Illumina Inc., EUA) configurado para o modo Rapid Run flow cell, com reagentes químicos suficientes para a realização de 300 ciclos no modo paired-end de sequenciamento, produzindo de 75 a 90 Gb de informação genômica.

Com o objetivo de interpretar os dados brutos produzidos pelo sequenciamento NGS, serão utilizados uma plataforma em nuvem disponível gratuitamente (BaseSpace, Illumina Inc.) e programas de genotipagem dos genes HLA (Omixon, HLA Twin, Omixon Inc.; NGSengine®, GenDx, Países Baixos). Os resultados referentes aos alelos encontrados para cada locus em cada indivíduo serão reportados em alta resolução, permitindo melhores testes estatísticos e associações.

3.3.7. Guarda de material biológico em biorrepositório

Parte das amostras biológicas coletadas nos centros participantes e encaminhadas ao HUB-UnB para processamento, será guardada no biorrepositório do Núcleo Medicina Tropical da UnB por 10 anos. Serão guardadas 2 alíquotas de soro por participante, pois considera-se a possibilidade de avaliação futura de outros anticorpos neutralizantes contra diferentes estruturas do SARS-CoV-2, uma vez que neste estudo está sendo avaliado somente o anticorpo IgG RBD. Também será armazenada uma alíquota de

material genético (DNA) coletado de seu sangue para futuro sequenciamento genético caso você desenvolva a forma grave da COVID-19 durante o estudo. Da mesma forma, poderá ser armazenada uma alíquota de material genético do vírus em caso de infecção por SARS-CoV-2 para futuro sequenciamento genético e determinação da variante. Essa abordagem permitirá estudar as bases genéticas da resposta imunológica aos vírus e à vacinação contra COVID-19. Essas amostras serão armazenadas por dez anos, identificadas somente com um código numérico a fim de garantir o anonimato dos participantes, conforme orientação da resolução CNS Nº 411, de 12 de maio de 2011. Em conformidade com a resolução, além do TCLE o participante também será convidado a assinar o termo de guarda de material genético, se assim consentir.

3.4. Desfechos

3.4.1 Desfecho Primário:

- Densidade de incidência de casos sintomáticos moderados e graves de COVID-19 confirmados virologicamente;

3.4.2 Desfechos Secundários

Efetividade:

- Densidade de incidência de casos clínicos moderados e graves de COVID-19 (intensidade 4 ou superior conforme a escala de progressão clínica da OMS);
- Densidade de incidência de casos clínicos graves de COVID-19 (intensidade 6 ou superior conforme a escala de progressão clínica da OMS);
- Densidade de incidência de internação hospitalar por qualquer causa;
- Densidade de incidência de internação hospitalar por COVID-19;
- Densidade de incidência de óbitos confirmados como COVID-19.

Segurança:

- Frequência de reações adversas locais e sistêmicas, que tenham exigido atendimento médico até 30 dias após cada dose da vacina;
- Frequência de eventos adversos graves até 30 dias após cada dose da vacina;
- Frequência de eventos adversos graves tardios (até 36 meses após primeira dose da vacina)

Imunogenicidade:

- Quantidade de anticorpos neutralizantes em todos os participantes do estudo até 36 meses após primeira dose da vacina;

- Taxa de soroneutralização contra pseudovírus Sars-Cov-2 em subgrupo de participantes;
- Frequência de células T específicas e qualidade da resposta anti-viral destas células a antígenos de SARS-CoV-2, em um subgrupo de participantes.

Variantes virais:

- Frequência de variantes de preocupação de SARS-CoV-2.

3.5 Coleta e monitoramento dos dados:

Cada participante do estudo terá um registro individual (email e senha) de pesquisa que será usado como documento fonte. Nesse documento serão registrados os dados das entrevistas, dados coletados nos sistemas oficiais de informações sobre a vacinação contra COVID-19, dados sobre coletas de amostras de sangue e de materiais biológicos, resultados laboratoriais, entre outros documentos relacionados com o estudo. Todos os documentos-fonte deverão ser guardados no centro de pesquisa participante de forma segura visando manter a confidencialidade dos participantes, contudo os dados eletrônicos mantidos no RedCAP estarão preservados no Centro de Processamento de Dados da Universidade de Brasília, com rotina de back_up diário em máquina virtual.

Os dados serão registrados direta e exclusivamente pelo centro de pesquisa em fichas eletrônicas no RedCap, disponível nos hospitais participantes. A base de dados para as análises estatísticas será extraída diretamente do RedCap. O programa de análise estatística principal para o estudo será o R e os seus pacotes e bibliotecas, embora outros programas estatísticos possam ser utilizados.

Os dados serão tratados para avaliação automatizada de limpeza, avaliação de completitude e inconsistências. O acesso a base de dados se dará apenas mediante solicitação de documento assinado por cada gestor dos centros participantes para o centro coordenador, e de forma anonimizada e desvinculada aos endereços individuais. O monitoramento deste estudo será conduzido de acordo com as Boas Práticas de Pesquisas Clínicas e procedimentos operacionais padrão em conformidade com as regulamentações governamentais aplicáveis.

O investigador principal de cada centro de pesquisa participante será informado com antecedência sobre a frequência das atividades de monitoramento, desenvolvidas remota ou presencialmente por pessoas treinadas e qualificadas para essa atividade, com o objetivo de: a) esclarecer as dúvidas das equipes de pesquisa; b) verificar a pronta comunicação de intercorrências; c) existência do TCLE assinado para cada participante; d) analisar os documentos fontes para averiguar a sua integralidade e exatidão, garantindo a proteção dos participantes do estudo; e) checar cumprimento do

protocolo; f) avaliar a integralidade e exatidão de outros registros que forem considerados necessários.

A documentação do estudo estará disponível para análise, quando solicitada pelo patrocinador principal, durante todo o curso do estudo.

3.6 Análise de dados

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

3.6.2 Etapa analítica: As comparações entre os grupos de interesse inicialmente serão analisadas por testes de hipóteses univariáveis, tais como teste exato de Fisher ou qui-quadrado para as variáveis categóricas e teste t Student ou teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Será considerada significância estatística quando o valor de p for menor que 0,05.

Como medida de frequência e de associação serão utilizadas a densidade de incidência (casos por pessoa tempo) e *hazard ratio* (razão de *hazards*), respectivamente. Também serão calculados os correspondentes intervalos de 95% de confiança. Para ajuste de fatores de confundimento e avaliação de interação de efeitos de interesse será utilizada a regressão de Cox univariável e multivariável para modelar os fatores associados à EAPV ou à efetividade da vacina.

Fatores associados à falha vacinal clínica serão abordados por meio de análise multivariável, tendo o tipo de vacina como uma das variáveis explicativas a serem avaliadas, além de idade, sexo, doenças associadas, nível de exposição, medicamentos em uso, local de aplicação, região/UF, entre outras. Caso o pressuposto de proporcionalidade dos *hazards* não puder ser atendido, outros tipos de regressão serão avaliados. Estratégias para escolha e avaliação de ajuste dos modelos propostos serão adotadas.

A efetividade das vacinas (VE) serão estimadas (por valores pontuais e por intervalos de 95% de confiança) usando regressão de Cox [$VE = 1 - \text{razão de risco (HR)}$] ou regressão de Poisson [$VE = 1 - \text{risco relativo (RR)}$], onde o risco relativo é definido como a taxa de incidência da doença (SG ou SRAG por Covid-19) nos expostos (vacinados) divididos pela taxa de incidência nos participantes não expostos (não vacinados). O seguimento será desde o início do profissional na coorte até o desfecho inicial ou saída do estudo (perda de follow-up).

Serão realizadas estimativas não ajustadas e ajustadas da efetividade da vacina. O ajuste deve ser feito no modelo de regressão multivariada para todos os potenciais confundidores. Os fatores de confusão devem ser identificados a princípio no desenho do estudo. Assim como possíveis modificadores de efeito (interação) deverão ser estudados. Neste sentido, dependendo do tamanho da amostra ao fim, a análise será estratificada por (i) dose de vacina, função do profissional, faixa etária, sexo, presença ou ausência de maior probabilidade de risco (ex.: local de trabalho, como exemplo: UTI vs. Limpeza vs. Administrativo) e tempo na coorte (semanas ou meses) e grupos específicos de interesse (gestante, lactante, imunossuprimidos ou portadores de comorbidades selecionadas no estudo).

Da mesma forma os EAPV serão analisados segundo essas mesmas categorias de estratificação. Para gestantes e lactantes um instrumento específico de coleta de EAPV será aplicado a fim de identificar de forma mais acurada os eventos relacionados com a gestação, parto, período puerperal e desenvolvimento fetal e do neonato.

Como mencionado, as estratificações propostas poderão ser limitadas pelo número de participantes em cada categoria analítica. Por outro lado, ainda assim as análises multivariadas poderão superar, em parte, tal limitação, para a análise e identificação de subgrupos de interesse com maior risco de falha vacinal ou EAPV.

Em relação ao estudo caso-controle aninhados à esta coorte para identificar fatores potencialmente associados à emergência de novas VOCs, será utilizada a medida de associação OR ajustada (Odds Ratio) e respectivos intervalos de 95% de confiança. Para fins de comparação inicial das variáveis de exposição estudadas com os desfechos de interesse, e por se tratar de caso-controle pareado, será utilizado o teste de qui-quadrado de McNemar para comparação dos pares discordantes (dados pareados). Finalmente, a regressão logística condicional para minimizar fatores de confundimento será adotada para estimar OR ajustada.

3.7 Aspectos Éticos

O protocolo detalhado do estudo observará os princípios norteadores da pesquisa envolvendo seres humanos, como determinado pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e será submetido à aprovação do Comitê de Ética de Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Medicina da UnB.

Dada a raridade de alguns eventos avaliados (por exemplo: EAPV raros a longo prazo, óbito ou casos graves de COVID-19 em vacinados) toda a população elegível será incluída na coorte primária, ou seja, todos os profissionais de saúde com vínculo formal com as instituições hospitalares participantes do estudo. Desta forma, a partir dos dados institucionais sobre a vacinação contra COVID-19 registrados nos hospitais, os

CRONOGRAMA FÍSICO																			
METAS	MESES																		
	1/2	3/4	5/6	7/8	9/10	11/12	13/14	15/16	17/18	19/20	21/22	23/24	25/26	27/28	29/30	31/32	33/34	35/36	37/38
1	X																		
2		X	X	X	X	X	X	X	X										
3		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
4			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
5					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

profissionais de saúde serão convidados a participarem como voluntários e serão incluídos no estudo após assinatura do TCLE. No entanto, para aqueles profissionais que tiverem ido à óbito após início da vacinação contra COVID-19 no país, serão coletados dados secundários a partir de sistemas de informação institucionais. Assim sendo, será solicitado ao CEP a dispensa de TCLE para os profissionais de saúde que tiverem ido à óbito entre o período de 17/01/2021 e o último dia de recrutamento no estudo.

4. Metas e Cronograma Físico:

1. Composição e capacitação das equipes de pesquisa - 02/08/2021 a 30/09/2021
2. Recrutamento dos participantes - 01/09/2021 a 31/12/2022
3. Seguimento dos participantes - 01/09/2021 a 31/07/2024
4. Análises laboratoriais - de acordo com as amostras previstas para sorologia, soroneutralização, detecção de células T específicas e determinação da qualidade da resposta antiviral aos antígenos de SARS-CoV-2 - 01/10/2021 a 31/07/2024
5. Análise de dados e divulgação dos resultados - 01/10/2021 a 30/09/2024

5. Orçamento: arquivo em anexo

6. Disponibilidade de infraestrutura e apoio técnico para o desenvolvimento do projeto:

Os centros de pesquisa envolvidos neste estudo funcionam em Hospitais Universitários públicos que contam com infraestrutura e equipamentos para realização de todas as

etapas inerentes à pesquisa, a saber: salas para acomodação das equipes de pesquisa, processamento dos dados e guarda dos documentos, consultórios para recrutamento dos participantes, local apropriado e devidamente equipado para coleta e processamento de amostras biológicas, além de geladeiras e freezers para armazenamento do material biológico. Os centros de pesquisa envolvidos neste estudo possuem experiência na condução de estudos multicêntricos, e inclusive alguns deles participaram dos ensaios de fase 3 de vacinas COVID-19 disponibilizadas no PNI. Além das infraestruturas locais de cada centro participante, contaremos também com o apoio dos laboratórios descritos abaixo como contrapartida institucional para realização do referido estudo:

Laboratório de Diagnóstico Molecular do HUB-UnB: O HUB dispõe de laboratório de diagnóstico molecular com equipamentos com capacidade para realizar diagnóstico por RT-PCR, detecção e determinação dos níveis de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2, além de permitir fazer a guarda temporária de materiais biológicos enquanto estão sendo processadas as amostras. Está em implementação a identificação das variantes de preocupação (VOC) do SARS-CoV-2 por PCR em tempo real, por meio de sondas. As amostras poderão ser preparadas nos centros participantes e enviadas para sequenciamento genético no laboratório do HUB-UnB. Diante disso, será possível realizar o sequenciamento genético do material biológico advindo dos casos de síndrome gripal por SARS-CoV-2 nos profissionais de saúde acompanhados na coorte como contrapartida do HUB-UnB ao projeto. Situação que contribui para ampliação da vigilância genômica no país e com a tomada de decisão dos gestores públicos de forma tempestiva e baseada em evidência. Reiteremos que não haverá repasse de recurso financeiro neste projeto para realização dos ensaios relacionados ao sequenciamento genético do material viral.

Unidade de Diagnóstico Molecular COVID-19 do HE-UFPel: unidade situada junto ao Centro de Pesquisas Clínicas do HE-UFPel que dispõe de laboratórios de biologia molecular para testagem por RT-PCR, genotipagem de variantes por sondas TaqMan e plataforma de sequenciamento Minlon. Dispõe de rede fria para biorepositório de amostras biológicas em sistemas de ultrafreezers. O laboratório de análises clínicas da UDM é colaborador do LACEN-RS na ampliação da testagem e diagnóstico por RT-PCR e recentemente na vigilância genômica do SARS-Cov-2. O corpo técnico da unidade é composto por pesquisadores e colaboradores do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da UFPel. Assim, amostras dos casos de síndrome gripal

por SARS-CoV-2 dos profissionais de saúde acompanhados na coorte do HE-UFPeI poderão ser diagnosticadas por este Centro participante se necessário.

Biorrepositório do Núcleo de Medicina Tropical da UnB: as amostras destinadas aos estudos de imunogenicidade que estimarão os níveis de anticorpos neutralizantes contarão com o suporte da infraestrutura do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília que possui 6 freezers -80°C, com acesso controlado e climatização permanente assim como backup de energia por meio de grupo gerador dedicado, e pessoal qualificado para manuseio e armazenamento das amostras biológicas.

Somando-se as contrapartidas relatadas acima, ressalta-se que a UnB dispõe de plataforma com resultados preliminares de sequenciamento genético do novo Coronavírus, recursos financeiros para apoiar a realização de mais ensaios dessa natureza e colaboração histórica com o LACEN-DF/SES-DF. Desta forma, entendemos ser possível realizar, como contrapartida institucional, o sequenciamento genético dos vírus de um subgrupo de participantes que desenvolvam COVID-19 durante o período de seguimento da coorte.

Laboratório de Imunoparasitologia da UFMG: os ensaios de análise da resposta imune mediada por células serão realizados no laboratório de Imunoparasitologia, que conta com centrífugas, pipetadores, leitor de Elisa, capelas de fluxo laminar, incubadoras de CO₂, citômetro de fluxo FACS Canto (9 cores) e citômetro de fluxo Fortessa (12 cores) via plataformas institucionais, máquina de PCR em tempo real, dentre outros equipamentos básicos e avançados. Além da capacidade física para realizar os ensaios celulares propostos, o laboratório conta com ampla assessoria técnica e científica.

Laboratório de Imunoparasitologia da FMRP-USP: Os ensaios de soroneutralização serão realizados no laboratório de imunoparasitologia da Plataforma de Pesquisa em Medicina Translacional, Fiocruz/FMRP-USP, que conta com equipamentos necessários a realização de uma série de experimentos rotineiros de imunologia. Entre tais equipamentos citamos um citômetro de 4 cores, centrífugas refrigeradas, capelas de exaustão, fluxos laminares, equipamentos de PCR em tempo real, ultra-freezers, leitor de Elisa, fotomicroscópio, equipamentos para eletroforese e wester-blotting, e muitos pequenos equipamentos que permitem o trabalho diário de pelo menos 20 estudantes. Existe para uso deste grupo de pesquisa, um biotério equipado e um laboratório de nível de segurança P3, com todos os equipamentos necessários para o trabalho com vírus,

incluindo as EPIs, fluxos laminares, autoclaves, sala de cultura equipada e fotodocumentação.

Laboratório de Histocompatibilidade da UERJ (HLA-UERJ): os ensaios para tipificação de HLA e sequenciamento de exoma serão realizados no HLA-UERJ, que oferece apoio e infraestrutura para o desenvolvimento de projetos de pesquisa em diferentes áreas. Desde 1994 a equipe vem se dedicando a estudos de associação de alelos do complexo principal de histocompatibilidade com doenças, principalmente nas áreas de reumatologia, dermatologia, oncologia, e em doenças infecciosas, como a malária, HIV, HCV, e agora COVID-19. Também tem sido priorizado pelo grupo de pesquisadores estudos em polimorfismos genéticos (SNPs) e de associação de KIR em doenças infecciosas. O laboratório está localizado na Policlínica Piquet Carneiro da UERJ, ocupa uma área de 1500 m² e conta com uma equipe em torno de 25 colaboradores, entre servidores, prestadores de serviço, pesquisadores e alunos de pós-graduação, além de infraestrutura física e tecnológica para o desenvolvimento de diversos ensaios de biologia molecular.

7. Referências

1. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 2020.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a COVID-19. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
3. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. Nat Med. 2021 Jan 19. doi: 10.1038/s41591-021-01230-y.
4. Soleimanpour S, Yaghoubi A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? Expert Rev Vaccines. 2021 Jan 13. doi: 10.1080/14760584.2021.1875824.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [recurso eletrônico]. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
6. Rubin R. Pregnant People's Paradox—Excluded From Vaccine Trials Despite Having a Higher Risk of COVID-19 Complications. JAMA Published online February 24, 2021.

7. OPAS/OMS. Atualização epidemiológica: Ocorrência de variantes de SARS-CoV-2 nas Américas, 20 de janeiro de 2021. Brasília: DF. Organização Pan-Americana da Saúde, 2021.
8. Isabel S, Graña-Miraglia L, Gutierrez JM, Bundalovic-Torma C, Groves HE, Isabel MR, Eshaghi A, Patel SN, Gubbay JB, Poutanen T, Guttman DS, Poutanen SM. 2020. Evolutionary and structural analyses of SARS-CoV-2 D614G spike protein mutation now documented worldwide. *Sci Rep* 10:14031.
9. Moore JP. Approaches for Optimal Use of Different COVID-19 Vaccines Issues of Viral Variants and Vaccine Efficacy. *JAMA* Published online March 4, 2021 doi:10.1001/jama.2021.3465.
10. Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines. *bioRxiv* [Preprint]. 2021 Jan 29:2021.01.27.428516. doi: 10.1101/2021.01.27.428516. PMID: 33532764; PMCID: PMC7852228.
11. Tada T, Dcosta BM, Samanovic-Golden M, Herati RS, Cornelius A, Mulligan MJ, Landau NR. Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies. *bioRxiv* [Preprint]. 2021 Feb 7:2021.02.05.430003. doi: 10.1101/2021.02.05.430003. PMID: 33564768; PMCID: PMC7872356.
12. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KS, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, Feldman J, Pavlovic MN, Gregory DJ, Poznansky MC, Sigal A, Schmidt AG, Iafrate AJ, Naranbhai V, Balazs AB. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Feb 18:2021.02.14.21251704. doi: 10.1101/2021.02.14.21251704. PMID: 33619506; PMCID: PMC7899476.
13. Observatório Covid-19 Fiocruz • Fiocruz detecta mutação associada a variantes de preocupação do Sars-Cov-2 em diversos estados do país, publicado em 4 de março de 2021.