

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE –
UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PATOLOGIA**

Patricia Campos D’Almeida Bianco

Avaliação da presença de anticorpos contra SARS-COV-2 pela técnica de Luminex após vacinação em: pacientes transplantados renais pacientes em programa de hemodiálise comparados a grupo controle sem doença renal

**Porto Alegre
2025**

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patricia Campos D'Almeida Bianco

**Avaliação da presença de anticorpos
contra SARS-COV-2 pela técnica de
Luminex após vacinação em
pacientes: transplantados renais,
pacientes em programa de
hemodiálise comparados a grupo
controle sem doença renal**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Prof. Dra. Elizete Keitel
Coorientador: Dr. Jorge Milton Neumann

Porto Alegre

2025

Catlogação na Publicação

Campos D'Almeida Bianco, Patricia

Avaliação da presença de anticorpos contra SARS-COV-2 pela técnica de Luminex após vacinação em: pacientes transplantados renais pacientes em programa de hemodiálise comparados a grupo controle sem doença renal / Patricia Campos D'Almeida Bianco. -- 2026.

82 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2026.

Orientador(a): Elizete Keitel ; coorientador(a): Jorge Neumann.

1. SARS-CoV-2. 2. transplante renal. 3. hemodiálise. 4. Luminex. 5. reposta vacinal. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

Aos meus pais, Carlos e Marlene *in memoriam*, pelo exemplo de vida, amor e apoio incondicional. Quanta falta vocês fazem. Tudo o que conquistei tem em vocês a base e a inspiração.

Ao meu esposo, Alexandre, meu eterno agradecimento pelo incentivo constante, companheirismo e amor. Sua presença foi fundamental em cada etapa dessa jornada.

Aos meus filhos amados, Leonardo e Marina, alegrias da minha vida. Vocês dão sentido a todos os meus dias e são a maior motivação para seguir adiante.

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Elizete Keitel, pela inspiração na pesquisa, pelo cuidado exemplar com os pacientes e pela dedicação à ciência e à docência. Seu exemplo de ética, sensibilidade e rigor científico foi essencial para a realização deste trabalho.

Aos colegas médicos, farmacêuticos, enfermeiros e demais profissionais da saúde que, com coragem e compromisso, dedicaram-se ao cuidado dos pacientes durante a pandemia de COVID-19. Que este trabalho seja também uma homenagem a todos que se mantiveram firmes diante de um desafio sem precedentes.

Por fim, *in memoriam* dos pacientes que sucumbiram durante a pandemia, suas histórias e lutas jamais serão esquecidas.

Resumo

Introdução: Pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD) e receptores de transplante renal (RTR) são de alto risco para desfechos adversos após infecção por SARS-CoV-2, com letalidade entre 25% e 30%. Foram priorizados para vacinação contra a COVID-19. Utilizamos um ensaio multiplex de alta sensibilidade e especificidade, capaz de detectar simultaneamente anticorpos (AC) contra cinco proteínas do SARS-CoV-2: a spike completa (FS), seus domínios S1 e S2, o domínio de ligação ao receptor (RBD) e o nucleocapsídeo (NC).

Objetivo: Avaliar a resposta humoral (RH) à vacinação contra o SARS-CoV-2 em RTR, em HD comparados a controles saudáveis (CS), utilizando a tecnologia Luminex. **Métodos:** Estudo prospectivo observacional, de centro único. RTR do ambulatório de TX, pacientes em programa de HD que tinham recebido esquema vacinal contra COVID-19. Amostras séricas foram coletadas 30–90 dias após a segunda (SD) e a terceira doses (TD) vacinais. **Resultados:** Entre 139 participantes, a soropositividade, especialmente anti-RBD, foram em RTR (40,6%; intensidade média de fluorescência [MFI] 7.859) comparadas às HD (90%; MFI 33.706) e CS (72%; MFI 20.921) ($p < 0,001$) após a SD. Após a TD, as respostas permaneceram menores em RTR (71%; MFI 27.588) do que em HD (92%; MFI 34.400) e CS (100%; MFI 39.400) ($p < 0,001$). Um subgrupo de 16/78 RTR recebeu a quarta dose, destes 83,7% dos RTR desenvolveram anti-RBD, enquanto HD e CS já haviam soro convertido após SD. Anticorpos NC, indicativos de infecção prévia, foram detectados em 9,7% dos RTR, 64% dos HD e 4,5% dos CS ($p < 0,001$).

Conclusão: Os RTR apresentaram RH reduzida, atingindo 83,7% de soroconversão após QD. O Luminex mostrou-se útil no monitoramento pós-vacinal,

apesar do custo e da disponibilidade limitados. A menor resposta entre RTR reforça necessidade de estratégias vacinais personalizadas. Os NC diferenciam imunidade vacinal de infecção natural.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, transplante renal, hemodiálise, reposta vacinal, Luminex, imunogenicidade, terapia renal substitutiva

Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS): ODS 3 – Saúde e Bem-Estar.

Abstract

Background: Patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis (HD) and kidney transplant recipients (KTRs) are at high risk for severe outcomes after SARS-CoV-2 infection, with case-fatality rates of 25–30%. These groups were prioritized for COVID-19 vaccination. A multiplex assay with high sensitivity and specificity was developed to detect antibodies (Ab) against five SARS-CoV-2 proteins: the full spike (FS), its S1 and S2 domains, the receptor-binding domain (RBD), and the nucleocapsid (NC). **Objective:** To assess the humoral immune response (HR) to SARS-CoV-2 vaccination in KTRs, HD, and healthy controls (HC) using Luminex technology for Ab detection against multiple viral targets. **Methods:** This single-center prospective observational study evaluated HR in KTRs, HD, and HC. Serum samples were collected 30–90 days after the second (SD) and third (TD) vaccine doses, and a subgroup of KTRs was re-evaluated after a fourth booster dose (QD). **Results:** Among 139 participants, Ab responses, especially anti-RBD, were significantly lower in KTRs (40.6%; mean fluorescence intensity [MFI] 7,859) than in HD (90%; MFI 33706) and HC (72%; MFI 20,921) ($p < 0.001$) after the SD. After the TD, responses remained reduced in KTRs (71%; MFI 27,588) versus HD (92%; MFI 34,400) and HC (100%; MFI 39,400) ($p < 0.001$). Following the QD, 83.7% of KTRs developed anti-RBD, whereas most HD and HC participants had already seroconverted after the SD. Anti-NC, indicating prior infection, were detected in 9.7% of KTRs, 64% of HD, and 4.5% of HC ($p < 0.001$). **Conclusions:** KTRs exhibited a reduced HR to SARS-CoV-2 vaccination, achieving 83.7% seroconversion only after the fourth dose. The Luminex assay proved useful for post-vaccination monitoring despite higher cost and limited availability. The impaired response among KTRs

underscores the need for personalized vaccination strategies and highlights the role of NC in distinguishing vaccine-induced from infection-related immunity.

Keywords: SARS-CoV-2, kidney transplant, hemodialysis, vaccine response, Luminex, immunogenicity, renal replacement therapy

Sustainable Development Goals (SDGs): SDG 3 – Good Health and Well-Being.

Lista de abreviaturas

Anti-RBD: Anticorpo anti-domínio de ligação ao receptor (*anti-receptor binding domain*)

APCs: Células apresentadoras de antígeno

BAU/mL: Unidades de ligação de anticorpos (*Binding Antibody Units*)

COVID-19: Doença causada pelo coronavírus de 2019 (*Coronavirus disease 2019*)

CS: Controles saudáveis

DRC: Doença renal crônica

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* ou Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

HD: Pacientes em hemodiálise

MFI: Intensidade média de fluorescência (*median fluorescence intensity*)

mRNA: Ácido ribonucleico mensageiro

OMS: Organização Mundial da Saúde

PRNT: Poder Relativo de Neutralização Total

RTR: Receptores de transplante renal

SARS-Cov-2: Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave

T CD4+: Linfócitos T auxiliares

T CD8+: Linfócitos T supressores

UTI: Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	12
1.1. Pandemia de COVID-19.....	12
1.2. O sistema imune e a resposta vacinal	13
1.2.1 Fundamentos da resposta imune humoral e celular.....	15
1.2.2 Mecanismos de ação das vacinas contra SARS-CoV-2.....	16
1.3 A imunidade na doença renal crônica: Hemodiálise e transplante renal	18
1.4 Respostas humorais e celulares à vacinação contra SARS-CoV-2 em diferentes populações.....	19
1.4.1 População geral e indivíduos saudáveis.....	19
1.4.2 Idosos.....	20
1.4.3 Indivíduos imunocomprometidos.....	21
1.4.4 Pacientes em diálise e com doença renal crônica.....	21
1.4.5 Resposta imune humoral e celular em pacientes com transplante renal após vacinação contra SARS-CoV-2.....	22
1.4.6 Fatores associados à baixa resposta e estratégias de otimização em transplantados renais.....	23
1.5 Ensaio sorológicos e imunoenaios para detecção da resposta humoral ao SARS-CoV-2.....	24
1.5.1 Tipos de anticorpos e antígenos-alvo.....	24
1.5.2 Principais metodologias sorológicas.....	24
1.5.3 O ensaio Luminex e suas vantagens.....	26
1.5.4 Interpretação e limitações.....	26

1.6 Correlação entre níveis de anticorpos e proteção clínica (correlatos de proteção)	27
1.6.1 Anticorpos neutralizantes e risco de infecção	27
1.6.2 Papel da imunidade celular	27
1.6.3 Limiares de proteção e padronização internacional	28
1.6.4 Aplicações clínicas e perspectivas	29
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
3. OBJETIVOS	43
4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS	44
5. CONCLUSÕES	74
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
7. APÊNDICES	77
8. ANEXOS	79
8.1 Parecer do comitê de ética	79

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Pandemia de COVID-19

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), foi inicialmente identificada em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o estado de pandemia global, marcando o início de uma crise sanitária, social e econômica sem precedentes ¹. O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus de RNA de cadeia simples, pertencente à família *Coronaviridae*, com alto potencial de transmissão entre humanos ².

A doença apresenta amplo espectro clínico, variando de infecções assintomáticas a formas graves de síndrome respiratória aguda, insuficiência multiorgânica e morte ³. Os fatores de risco mais fortemente associados à COVID grave incluem: idade avançada, presença de comorbidades como hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, obesidade e doença renal crônica (DRC) e condições de imunossupressão ⁴⁵.

O impacto da COVID-19 foi particularmente acentuado em populações com doenças renais e em receptores de transplante renal (RTR). Pacientes em hemodiálise (HD) necessitam de deslocamentos frequentes, de duas a três vezes na semana em ambientes compartilhados, o que aumenta a exposição viral.⁶ Já os RTR apresentam risco elevado de morbimortalidade devido à imunossupressão e à resposta imune deficiente frente à infecção.⁷ Antes da vacinação, as taxas de letalidade entre transplantados renais variavam de 25% a 30%⁸.

A introdução das vacinas contra o SARS-CoV-2 representou um marco na redução da mortalidade global. No Brasil, a campanha de imunização teve início em janeiro de 2021, priorizando profissionais de saúde, idosos e, posteriormente, pacientes expostos à imunossupressão crônica⁹. As principais vacinas utilizadas foram CoronaVac (Sinovac/Instituto Butantan), ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca/Fiocruz), BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e Ad26.COV2.S (Janssen), que empregam diferentes plataformas tecnológicas.¹⁰

Apesar da ampla cobertura vacinal, a emergência de novas variantes de preocupação, como Delta e Ômicron, evidenciou a necessidade de doses de reforço e do monitoramento contínuo da resposta imune, especialmente em grupos vulneráveis¹¹. Esses desafios reforçam a importância de estudos que avaliem a imunogenicidade vacinal em pacientes com DRC, em HD e em RTR, contribuindo para o planejamento de estratégias de proteção mais eficazes.

1.2. O sistema imune e a resposta vacinal

O sistema imunológico é responsável pela defesa do organismo contra agentes infecciosos, incluindo vírus, bactérias e parasitas. Ele atua por meio de mecanismos inatos e adaptativos, que interagem de forma coordenada para eliminar o patógeno e estabelecer memória imunológica. A resposta imune adaptativa é mediada por linfócitos B e T, que desempenham papéis complementares na neutralização e destruição de antígenos virais¹².

Na infecção pelo SARS-CoV-2, a imunidade humoral e a celular atuam de forma integrada. A resposta humoral envolve a produção de anticorpos neutralizantes, principalmente dirigidos contra a proteína Spike (S), especialmente o domínio de ligação ao receptor (RBD), essencial para a entrada viral na célula

hospedeira¹³. Já a resposta celular é mediada por linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, que auxiliam na produção de anticorpos e na eliminação de células infectadas, respectivamente.^{14,15}

A vacinação tem como objetivo mimetizar a infecção natural, induzindo imunidade protetora sem causar doença. As vacinas contra o SARS-CoV-2 utilizam diferentes plataformas: vírus inativado, vetor viral não replicante, mRNA e proteína recombinante. Todas concebidas para estimular a produção de anticorpos anti-Spike e a ativação de linfócitos T de memória.^{16,17} A eficácia vacinal depende de múltiplos fatores, incluindo idade, presença de comorbidades, status imunológico e tipo de vacina administrada.¹⁸

Em condições fisiológicas, a resposta vacinal gera imunidade de longa duração, caracterizada pela produção sustentada de anticorpos e pela ativação de células B e T de memória. Contudo, em indivíduos com imunossupressão ou doenças crônicas, essa resposta pode ser parcial ou transitória, exigindo reforços vacinais e monitoramento imunológico contínuo.^{19,20}

O entendimento dos mecanismos imunológicos é essencial para elucidar a variabilidade na resposta vacinal observada entre indivíduos saudáveis, pacientes em HD e RTR. A distinção entre as respostas imunes humorais e celulares, assim como entre a imunidade decorrente da infecção natural e aquela induzida pela vacinação, orienta a seleção de métodos laboratoriais capazes de captar essas diferenças. Nesse sentido, abordagens multiplex, como a tecnologia Luminex, permitem uma avaliação mais abrangente da imunogenicidade vacinal ao possibilitar a análise simultânea de múltiplos alvos imunológicos em uma única amostra.

1.2.1 Fundamentos da resposta imune humoral e celular

A resposta imune adaptativa é composta por dois braços principais, humoral e celular, que atuam de maneira integrada na defesa contra agentes infecciosos. Após o reconhecimento do antígeno, as células apresentadoras de antígeno (APCs), principalmente as células dendríticas, capturam, processam e apresentam fragmentos antigênicos aos linfócitos T, iniciando a cascata de ativação imunológica.^{12,21}

A resposta humoral é mediada pelos linfócitos B, que, após estímulo antigênico e cooperação dos linfócitos T CD4⁺ auxiliares, sofrem diferenciação em plasmócitos produtores de anticorpos. Os anticorpos neutralizam o patógeno por diferentes mecanismos: bloqueio da ligação viral ao receptor celular, opsonização e ativação do sistema complemento. A imunoglobulina G (IgG) é o principal marcador de imunidade duradoura, enquanto a imunoglobulina A (IgA) é importante na defesa de mucosas, como nas vias respiratórias.²²

A resposta celular envolve os linfócitos T CD8⁺ citotóxicos, que reconhecem e destroem células infectadas, e os linfócitos T CD4⁺, que coordenam a resposta imune por meio da secreção de citocinas e do suporte à ativação dos linfócitos B.¹⁴ A geração de células T e B de memória garante resposta rápida e eficaz em exposições subsequentes ao mesmo antígeno, constituindo o princípio da imunidade protetora induzida por vacinas.²³

A magnitude e a duração dessa resposta dependem de múltiplos fatores, incluindo a carga antigênica, a via de administração da vacina, a idade, o estado nutricional e o grau de imuno competência do hospedeiro.^{18,24} Em indivíduos com disfunção do sistema imunológico, como pacientes com DRC ou sob uso de

imunossupressores, há redução na ativação linfocitária, na produção de citocinas e na diferenciação de plasmócitos e células T de memória, o que resulta em resposta vacinal atenuada.²⁰

Esses fundamentos são essenciais para compreender as diferenças observadas na imunogenicidade entre indivíduos saudáveis e pacientes com DRC, em HD ou RTR, além de justificar o uso de metodologias mais sensíveis, como os ensaios multiplex, para avaliação detalhada da resposta humoral²⁵.

1.2.2 Mecanismos de ação das vacinas contra o SARS-CoV-2

As vacinas contra o SARS-CoV-2 têm como principal objetivo induzir respostas imunes protetoras que previnam a infecção sintomática e reduzam a gravidade da COVID-19. A maioria das plataformas utiliza a proteína Spike (S) como antígeno-alvo, por ser responsável pela ligação do vírus ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nas células hospedeiras. A exposição controlada a essa proteína leva à geração de anticorpos neutralizantes e à ativação de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, simulando a imunidade adquirida pela infecção natural, mas sem o risco da doença.^{14,26,27}

Os mecanismos imunológicos envolvem:

1. Apresentação antigênica por células dendríticas, com ativação de linfócitos T específicos;
2. Ativação de linfócitos B e formação de centros germinativos, com produção de plasmócitos secretores de anticorpos anti-Spike/RBD;
3. Formação de memória imunológica, incluindo linfócitos B e T de longa duração.^{14,27}

As principais plataformas vacinais incluem:

1. Vacinas de mRNA (BNT162b2 – Pfizer-BioNTech; mRNA-1273 – Moderna): utilizam RNA mensageiro encapsulado em nanopartículas lipídicas, induzindo respostas humorais e celulares potentes, predominantemente do tipo Th1 (A resposta imune Th1 é mediada por linfócitos T CD4⁺ e caracteriza-se pela produção de interferon-gama (IFN- γ), promovendo a imunidade celular, a ativação de macrófagos e o controle de patógenos intracelulares, especialmente vírus).^{10,17}
2. Vacinas de vetor viral não replicante (ChAdOx1/AstraZeneca; Ad26.COV2.S/Janssen): adenovírus modificados que expressam o gene da proteína S, estimulando imunidade combinada B e T.^{28,29}
3. Vacinas de subunidades proteicas (NVX-CoV2373/Novavax): contêm proteína S purificada com adjuvantes, promovendo elevada produção de anticorpos neutralizantes. Essa vacina não foi utilizada no Brasil ainda.^{30,31}
4. Vacinas inativadas (CoronaVac; BBIBP-CorV): utilizam vírus inativado completo, gerando resposta mais ampla, porém com títulos séricos inferiores às vacinas de mRNA.³²

Estudos comparativos demonstram que vacinas de mRNA e de vetor viral produzem títulos mais altos de anticorpos anti-Spike e memória T duradoura (maior que 6 a 12 meses).^{33–36} Estratégias heterólogas (“*mix-and-match*”) mostraram respostas amplificadas e maior durabilidade.³⁷ Além da imunidade sistêmica, há evidências de respostas em mucosas (IgA secretória) e de uma imunidade híbrida mais robusta em indivíduos previamente infectados e vacinados.^{27,38}

1.3 A imunidade na doença renal crônica, hemodiálise e transplante renal

A doença renal crônica (DRC) é acompanhada de uma resposta imune comprometida, que afeta tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. Pacientes com DRC apresentam maior suscetibilidade a infecções e menor resposta a vacinas, fenômenos atribuídos à uremia, à inflamação sistêmica^{39,40} e, no caso dos transplantados renais, ao uso dos imunossupressores.

Entre os mecanismos principais destacam-se:

- a) Disfunção da imunidade inata, com comprometimento da quimiotaxia e fagocitose de neutrófilos e monócitos;
- b) Alterações da resposta T, incluindo redução da expansão de CD4⁺ e CD8⁺, e exaustão linfocitária;
- c) Defeitos na resposta B, com produção reduzida de anticorpos e perda de memória humoral;
- d) Inflamação crônica e estresse oxidativo, que perpetuam um estado de imunossenescência precoce.

Em pacientes em HD, a exposição repetida a biomateriais e o contato com membranas extracorpóreas ativam o complemento e intensificam a disfunção imune, levando a respostas vacinais menos robustas.⁴¹ Nos RTR, o uso contínuo de medicamentos imunossupressores, como tacrolimo, micofenolato (mofetila ou sódico) e corticosteroides, suprime a ativação de linfócitos T e B, resultando em soroconversão reduzida e menor resposta celular após a vacinação contra o SARS-CoV-2.⁴¹⁻⁴³

Evidências recentes demonstram que doses adicionais e esquemas heterólogos aumentam a taxa de resposta humoral e celular nesses pacientes.^{44,45} O

entendimento desses mecanismos é essencial para otimizar protocolos vacinais em indivíduos com DRC, HD e transplante renal.

1.4 Respostas humorais e celulares à vacinação contra SARS-CoV-2 em diferentes populações

A resposta imune à vacinação contra o SARS-CoV-2 apresenta ampla variabilidade interindividual, determinada por fatores como idade, comorbidades, imunossupressão e tipo de plataforma vacinal. A imunidade protetora depende da integração entre resposta humoral (anticorpos neutralizantes) e resposta celular (linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ específicos), que juntas promovem neutralização viral, eliminação de células infectadas e formação de memória imunológica de longa duração.^{13,27}

1.4.1 População geral e indivíduos saudáveis

Nos indivíduos imunocompetentes, as vacinas de mRNA (BNT162b2, mRNA-1273) e de vetor viral (ChAdOx1, Ad26.COV2.S) induzem altos títulos de anticorpos neutralizantes anti-Spike e anti-RBD, já após sete a 14 dias após a segunda dose. Paralelamente, ocorre expansão de linfócitos T CD4⁺ do subtipo Th1 e T CD8⁺ citotóxicos específicos para epítopos da proteína Spike.^{33,36,46} A resposta atinge o pico entre duas e quatro semanas e depois decai gradualmente, permanecendo acima do limiar protetor por mais de seis meses. A formação de células B de memória garante rápida produção de anticorpos em exposições subsequentes, inclusive a variantes virais⁴⁷. A resposta celular T mostra maior durabilidade, persistindo por mais que 12 meses em diversos estudos.^{48,49}

A magnitude da resposta imune correlaciona-se positivamente com a idade jovem, ausência de comorbidades e intervalo adequado entre as doses. A resposta

híbrida (infecção prévia + vacinação) induz títulos até 25 vezes superiores de anticorpos neutralizantes e perfil policlonal mais amplo.⁵⁰

1.4.2 Idosos

O envelhecimento está associado ao fenômeno da imunossenescência, caracterizado pela redução progressiva do repertório de linfócitos T naïve, alterações funcionais das células B e diminuição da produção de citocinas, culminando em respostas imunes menos eficientes. Em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, observa-se uma resposta humoral de menor magnitude e declínio mais acelerado, bem como comprometimento da resposta mediada por linfócitos T. Este processo é frequentemente agravado pela coexistência de comorbidades crônicas prevalentes nessa população, como *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares, condições que também são comuns em pacientes com DRC. Tais comorbidades contribuem para um estado persistente de inflamação sistêmica, disfunção endotelial e alterações metabólicas, fatores que, de forma integrada, impactam negativamente a imunogenicidade vacinal.

Evidências demonstram que esquemas de doses de reforço são capazes de restaurar, ao menos parcialmente, os níveis de anticorpos neutralizantes e a resposta imune celular em indivíduos idosos, particularmente na presença de múltiplas comorbidades, sustentando a necessidade de estratégias vacinais diferenciadas e individualizadas nesse contexto clínico..^{51,52} Estratégias de reforço “*booster*” mostraram restaurar a neutralização sérica e a imunidade celular nesse grupo.⁵³

1.4.3 Indivíduos imunocomprometidos

Pacientes sob tratamento imunossupressor, com câncer hematológico, doenças autoimunes ou transplantados de órgãos sólidos e medula óssea, exibem menor soroconversão e reatividade T após a vacinação.⁵⁴ O uso de agentes como micofenolato, rituximabe ou corticosteroides compromete a ativação linfocitária e a formação de memória.²⁰ Nos transplantados renais, estudos mostram soroconversão menor que 40% após duas doses de mRNA, enquanto uma terceira ou quarta dose pode elevar essa taxa para 60 à 70%.^{42,44} Além disso, respostas T específicas podem ocorrer mesmo na ausência de anticorpos detectáveis, indicando proteção parcial mediada por imunidade celular.⁵⁵

1.4.4 Pacientes em diálise e com doença renal crônica

Os pacientes com doença renal terminal, especialmente aqueles em HD crônica, apresentam alterações importantes da imunidade que impactam diretamente na resposta vacinal. A combinação entre uremia, inflamação persistente e outras comorbidades resulta em uma resposta imune quantitativa e qualitativamente inferior à observada em indivíduos saudáveis.^{39,40}

Em pacientes em hemodiálise, a vacinação resulta em títulos de anticorpos mais baixos e de menor duração quando comparada a controles saudáveis, embora a maioria alcance soroconversão.⁵⁶ A resposta T é geralmente preservada, sugerindo imunogenicidade parcial, porém eficaz.⁵⁷ A vacinação heteróloga e os reforços subsequentes demonstram melhorar significativamente a resposta imune nesse grupo, reforçando a necessidade de esquemas individualizados.⁵⁸ A vacinação com plataformas de mRNA e vetor viral induz soroconversão em 85 à 95% dos casos, embora os títulos de anticorpos sejam significativamente menores

e declinem mais rapidamente do que em controles saudáveis.⁵⁸ O grau de resposta depende de fatores como idade, comorbidades, tipo de membrana dialítica e tempo em terapia renal substitutiva. Foi mostrado que, após duas doses de vacinas de mRNA (BNT162b2 ou mRNA-1273), os pacientes em hemodiálise atingem picos séricos de anticorpos neutralizantes em torno de 30 à 50% dos valores obtidos em indivíduos imunocompetentes.⁵⁸

Ainda assim, a memória imunológica B é detectável na maioria dos pacientes, sustentando alguma proteção contra formas graves da COVID-19. A emergência de variantes de preocupação (Alpha, Delta, Ômicron) reduziu parcialmente a neutralização sérica, mas a imunidade T específica manteve-se altamente conservada, contribuindo para proteção contra formas graves.^{59,60}

Reforços com vacinas bivalentes ou atualizadas restauram títulos neutralizantes e ampliam o espectro de reconhecimento.⁶¹ Esquemas heterólogos ou reforços (“*booster*”) elevam significativamente a soroconversão e o título de anticorpos neutralizantes, inclusive contra as variantes.^{62,63}

1.4.5 Resposta imune humoral e celular em pacientes com transplante renal após vacinação contra SARS-CoV-2

Análises de linfócitos T específicos por IFN- γ ELISPOT e citometria de fluxo demonstram reatividade T detectável em até 90% dos pacientes, mesmo entre aqueles com títulos baixos ou indetectáveis de anticorpos.^{64,65} Esses achados sugerem que a imunidade celular desempenha papel crucial na proteção desses indivíduos, compensando parcialmente a menor resposta humoral.

Nos transplantados renais, a imunossupressão necessária à profilaxia da rejeição do enxerto representa o principal fator limitante da imunogenicidade

vacinal. Agentes como micofenolato (mofetila ou sódico), tacrolimo, ciclosporina e corticosteroides suprimem a ativação de células T e a diferenciação de células B, reduzindo a capacidade de gerar anticorpos neutralizantes e linfócitos de memória.^{43,55} Após duas doses de vacinas de mRNA, apenas 30 à 40% dos receptores de transplante renal desenvolvem resposta humoral detectável, com títulos frequentemente baixos e declínio precoce.^{42,44} O grau de resposta é particularmente comprometido em pacientes sob terapia com micofenolato quando comparado ao uso de azatioprina e inibidor de mTOR, e em regimes de tripla combinação.⁶⁶ Benotmane e colegas⁶⁶ observaram que as melhores repostas estavam relacionadas a estes fatores: receptor de um primeiro transplante, transplantados de longa data, taxa de filtração glomerular maior que 60 ml/min/1,73m² e pacientes com imunossupressão mínima.

A administração de doses adicionais demonstrou melhorar substancialmente a imunogenicidade: a terceira dose aumenta a soroconversão para cerca de 60 a 70%, e uma quarta dose pode elevar ainda mais essa proporção.^{45,67} Estudos recentes também sugerem que esquemas heterólogos (vetor + mRNA) induzem repostas mais robustas que esquemas homólogos.⁶⁸

1.4.6 Fatores associados à baixa resposta e estratégias de otimização em transplantados renais

Diversos fatores modulam a imunogenicidade vacinal nesse grupo: idade avançada, uso de micofenolato, linfopenia, tempo pós-transplante menor que um ano e baixa taxa de filtração glomerular, associam-se a repostas reduzidas.⁶⁹ Estratégias em investigação incluem ajuste temporário da imunossupressão, doses adicionais, uso de vacinas adjuvadas e monitoramento sorológico e celular

individualizado.^{70,71} A identificação precoce de não respondedores pode orientar intervenções como reforços adicionais ou profilaxia passiva com anticorpos monoclonais.

1.5 Ensaios sorológicos e imunoenaios para detecção da resposta humoral ao SARS-CoV-2

A caracterização da resposta humoral após infecção ou vacinação contra o SARS-CoV-2 é essencial para compreender a imunidade protetora, estimar a eficácia vacinal e comparar populações com diferentes graus de comprometimento imunológico. Diversas metodologias foram desenvolvidas para medir anticorpos específicos, variando em princípio de detecção, antígeno utilizado e desempenho analítico.^{72,73}

1.5.1 Tipos de anticorpos e antígenos-alvo

A infecção natural pelo SARS-CoV-2 induz anticorpos contra múltiplas proteínas estruturais, incluindo nucleocapsídeo (NC), proteína Spike (S) e seus domínios S1 e RBD. Enquanto as vacinas, na maioria das plataformas, induzem anticorpos direcionados apenas à proteína Spike. Assim, a detecção de anti-NC diferencia infecção natural de imunidade vacinal, enquanto anti-S e anti-RBD refletem a resposta ao imunizante.^{74,75}

1.5.2 Principais metodologias sorológicas

Os ensaios podem ser classificados em três categorias principais:

1. Enzima imuno ensaio (ELISA): baseados na ligação de anticorpos séricos a antígenos fixados em placa e detecção colorimétrica. São amplamente utilizados, com sensibilidade maior que 95 %, mas avaliam apenas um antígeno por vez.

2. Ensaio de neutralização: avaliam a capacidade dos anticorpos de inibir a ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 ou de bloquear a infecção em culturas celulares. Podem empregar vírus vivos (PRNT) ou pseudovírus. Embora sejam o padrão-ouro funcional, exigem laboratórios de biossegurança avançada e têm baixa escalabilidade.⁷⁶
3. Ensaio multiplex (Luminex) – permitem a detecção simultânea de anticorpos contra múltiplos antígenos em uma única amostra, usando micropartículas fluorescentes acopladas a proteínas específicas do SARS-CoV-2 (Spike, RBD, N, S2). O sistema quantifica a intensidade de fluorescência média (MFI) correlacionada ao título de anticorpos.^{77,78}

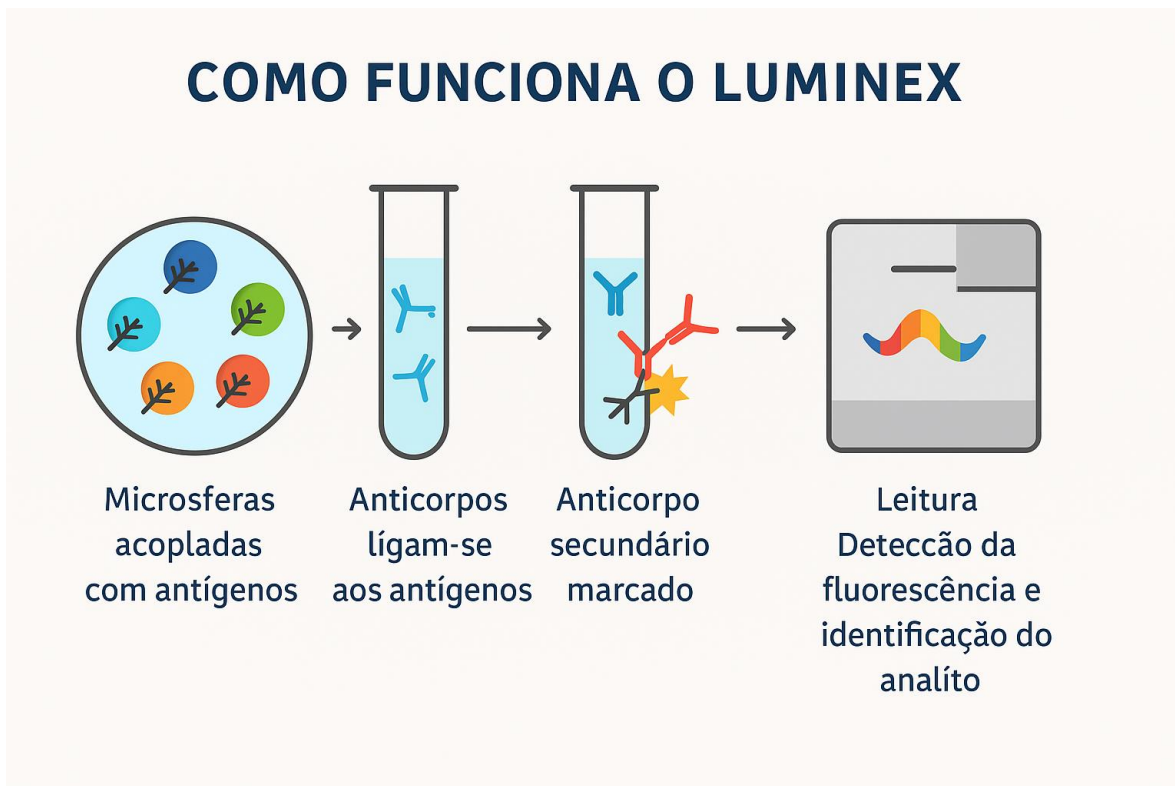


Imagem gerada por inteligência artificial ChatGPT5.2.

1.5.3 O ensaio Luminex e suas vantagens

O método Luminex xMAP® (“*multi-analyte profiling*”) combina imuno ensaio e detecção por citometria de fluxo, oferecendo alta sensibilidade, ampla faixa dinâmica e baixo consumo de amostra. Suas principais vantagens incluem: quantificação de anticorpos contra múltiplos antígenos simultaneamente (multiplex); correlação robusta com títulos neutralizantes obtidos por PRNT; reprodutibilidade elevada e aplicação em estudos populacionais e clínicos e possibilidade de distinguir anticorpos vacinais (anti-S/RBD) de anticorpos pós-infecção (anti-N).

Estudos demonstram que o Luminex apresenta alta correlação ($r > 0,9$) com métodos de neutralização e ELISA quantitativos.^{77,78,79} Além disso, é particularmente útil em populações imunocomprometidas, como transplantados e pacientes em hemodiálise, permitindo detectar respostas de baixa magnitude que poderiam não ser captadas por imunoenaios convencionais.⁸⁰

1.5.4 Interpretação e limitações

Os níveis de anticorpos anti-Spike/RBD correlacionam-se fortemente com proteção clínica contra infecção sintomática, embora não exista ainda um limiar universal de proteção.⁸⁰ A resposta humoral, contudo, representa apenas parte da imunidade adaptativa; a ausência de anticorpos detectáveis não exclui imunidade mediada por células T. Entre as limitações dos imunoenaios estão a heterogeneidade dos kits comerciais, ausência de padronização internacional e variações nos antígenos utilizados.⁸¹ Por sua alta sensibilidade e escalabilidade, o ensaio Luminex baseado em micropartículas acopladas a antígenos Spike/RBD/N tornou-se uma ferramenta utilizada em estudos de monitoramento sorológico e avaliação vacinal em pacientes com DRC e transplantados renais.^{25,82}

1.6 Correlação entre níveis de anticorpos e proteção clínica (correlatos de proteção)

A determinação de correlatos imunológicos de proteção representa um dos principais desafios no estudo da resposta à vacinação contra o SARS-CoV-2. Tais correlatos permitem estimar a eficácia vacinal, identificar indivíduos vulneráveis e orientar decisões sobre doses de reforço. Em vacinas virais clássicas, títulos específicos de anticorpos neutralizantes são aceitos como marcadores de proteção; no entanto, no caso do SARS-CoV-2, a relação entre níveis séricos de anticorpos e proteção clínica é mais complexa, por envolver múltiplos componentes da imunidade adaptativa.^{27,83}

1.6.1 Anticorpos neutralizantes e risco de infecção

Estudos longitudinais mostraram que títulos elevados de anticorpos anti-Spike e anti-RBD correlacionam-se fortemente com menor risco de infecção sintomática e hospitalização.^{84,85} A meta-análise de Khoury e colaboradores demonstrou que os níveis de anticorpos neutralizantes explicam até 80% da variação na eficácia vacinal entre diferentes plataformas, sugerindo uma relação quantitativa previsível entre títulos séricos e proteção.³⁵ A redução progressiva desses títulos ao longo de seis a 12 meses após a vacinação coincide com aumento do risco de infecção, especialmente por variantes com escape imune parcial, como Delta e Omicron.^{18,34} No entanto, mesmo após queda significativa de anticorpos, a proteção contra doença grave é geralmente mantida, graças à contribuição da imunidade celular.

1.6.2 Papel da imunidade celular

A resposta de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ específicos mostra alta conservação antigênica entre variantes e desempenha papel essencial na contenção da infecção

e na prevenção de formas graves.^{59,60} Estudos demonstraram que mais de 85% dos epítomos reconhecidos por células T permanecem preservados nas variantes de preocupação, sustentando a eficácia vacinal mesmo diante de redução na neutralização sérica.⁸⁶

Em indivíduos imunocomprometidos, a presença de resposta celular específica, mesmo na ausência de soroconversão, foi associada a desfechos clínicos mais favoráveis.⁵⁸

1.6.3 Limiares de proteção e padronização internacional

Embora não exista um limiar universalmente aceito, diversos estudos tentam estabelecer valores-referência de anticorpos neutralizantes correlacionados à proteção. A Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs a padronização de resultados em BAU/mL (Binding Antibody Units), com base no padrão internacional *WHO International Standard 20/136*.⁸⁷ Resultados de grandes coortes, como COV002 (Oxford/AstraZeneca) e COV003 (mRNA-1273), sugerem que níveis de anti-RBD acima de 264 BAU/mL associam-se a redução de 80% no risco de COVID-19 sintomática.⁸⁵ Entretanto, esses valores variam conforme o método analítico e a população estudada.

A ausência de padronização entre ensaios (ELISA, Luminex, neutralização) e diferenças na exposição prévia ou imunossupressão dificultam comparações diretas, especialmente em populações especiais como pacientes renais crônicos e transplantados. Nesses grupos, mesmo níveis baixos de anticorpos podem estar associados à proteção parcial, mediada por imunidade celular.⁵⁵

1.6.4 Aplicações clínicas e perspectivas

A monitorização sorológica quantitativa, especialmente por ensaios multiplex como o Luminex, tem se mostrado útil para identificar não respondedores e orientar decisões sobre reforços vacinais personalizados.⁸⁸ Entretanto, a interpretação deve considerar a natureza multifatorial da proteção, incluindo memória B e T, afinidade dos anticorpos e capacidade de neutralizar variantes emergentes.

A relevância clínica dos níveis de anticorpos detectados por ensaios de ligação foi recentemente reforçada por Aguilar e colaboradores⁸⁸, que demonstraram forte correlação entre os resultados obtidos por Luminex e ELISA baseados no domínio de ligação ao receptor (RBD) e a atividade neutralizante medida por ensaio funcional (*surrogate virus neutralization test*). Em duas coortes independentes, abrangendo indivíduos vacinados e convalescentes, os autores observaram correlação significativa ($r \approx 0,85-0,90$) entre a intensidade de fluorescência (MFI) e a capacidade de inibição da interação RBD-ACE2, indicando que o Luminex é um substituto robusto e preditivo de neutralização viral. Essa evidência apoia o uso do Luminex como ferramenta confiável para a avaliação indireta da resposta protetora induzida pela vacinação, especialmente em contextos clínicos e populacionais em que ensaios de neutralização não estão disponíveis. Além disso, reforça a interpretação dos resultados do presente estudo, nos quais as diferenças de MFI entre transplantados renais, pacientes em hemodiálise e controles saudáveis refletem variações quantitativas na resposta humoral funcional, alinhando-se aos correlatos de proteção já descritos em ensaios clínicos com vacinas de mRNA.

Em síntese, o conjunto de evidências provenientes de grandes ensaios clínicos e estudos observacionais, incluindo *COVE* (Moderna), *ENSEMBLE* (Janssen), *COVAIL* (NIH), além das análises comparativas com metodologias como o Luminex, consolidou a noção de que os títulos de anticorpos anti-Spike e anti-RBD, expressos em unidades padronizadas (BAU/mL ou IU/mL), constituem correlatos imunológicos de proteção válidos e reprodutíveis contra o SARS-CoV-2. A harmonização proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo NIBSC (padrão 20/136) permitiu a comparabilidade entre plataformas analíticas distintas, viabilizando o uso de ensaios de ligação como substitutos funcionais dos testes de neutralização viral. No contexto da infecção natural e da vacinação, estudos como os de Aguilar e colaboradores ⁸⁸ demonstraram a correlação direta entre MFI (Luminex) e atividade neutralizante, enquanto os ensaios *COVAIL* (2025)⁸⁹ e *ENSEMBLE* (2025)⁹⁰ confirmaram que a magnitude da resposta humoral, mais do que o tipo de variante, é o principal determinante de proteção clínica. Assim, o presente trabalho se insere corroborando que a quantificação da resposta humoral por métodos multiplex representa ferramenta essencial para compreender a imunogenicidade vacinal em populações de risco, como pacientes transplantados renais e em hemodiálise, nos quais a imunossupressão ou o estado inflamatório crônico podem comprometer a efetividade das vacinas disponíveis.⁸²

REFERÊNCIAS

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Accessed October 20, 2025.
<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052-59.
5. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-36.
6. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, et al. Presentation and outcomes of patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1409-15.
7. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int*. 2020;98(6):1549-58.
8. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, et al. COVID-19 and kidney transplantation:

- Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020;20(11):3140-48.
9. *PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19 | 8ª Edição |*. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/covid-19/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contracovid-19.pdf/view> capturado em 01/01/2025
 10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
 11. Chaguza C, Coppi A, Earnest R, et al. Rapid emergence of SARS-CoV-2 Omicron variant is associated with an infection advantage over Delta in vaccinated persons. *Med*. 2022;3(5):325-34.
 12. Chaplin, David D. Overview of the immune response *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010, Volume 125, Issue 2, S3 - S23
 13. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, et al. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(48):eabc8413.
 14. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861-80.
 15. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-1501.
 16. Goffin E, Candellier A, Vart P, et al. COVID-19-related mortality in kidney

- transplant and haemodialysis patients: A comparative, prospective registry-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(11):2094-2105.
17. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
 18. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med*. 2021;385(24):1-11.
 19. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody response to 2-dose sars-cov-2 mrna vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325(21):2204-06.
 20. Deepak P, Kim W, Paley MA, et al. Glucocorticoids and B Cell Depleting Agents Substantially Impair Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2. Preprint. *medRxiv*. 2021;2021.04.05.21254656. Published 2021 Apr 9
 21. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(7):1055-65.
 22. Russell MW, Moldoveanu Z, Ogra PL, Mestecky J. Mucosal Immunity in COVID-19: A Neglected but Critical Aspect of SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol*. 2020;11(November):1-5.
 23. Crotty S. A brief history of T cell help to B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(3):185-89.
 24. Weinberger B. Vaccines for the elderly: Current use and future challenges. *Immun Ageing*. 2018;15(1):1-8.
 25. Cox A, Stevens M, Kallon D, Gupta A, White E. Comparative evaluation of

- Luminex based assays for detection of SARS-CoV-2 antibodies in a transplantation laboratory. *J Immunol Methods*. 2023;517:113472.
26. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-27.
 27. Sadarangani, M., Marchant, A. & Kollmann, T.R. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol* **21**, 475–84 (2021).
 28. Voysey M, Ann S, Clemens C, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil , South Africa , and the UK. :99-111. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1
 29. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Voysey, MerrynAban, Marites et al. *The Lancet*, Volume 397, Issue 10269, 99 - 111
 30. Anvisa aprova nova vacina para Covid; conheça a Covovax. Accessed October 24, 2025. <https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2024/01/09/anvisa-aprova-nova-vacina-para-covid-conheca-a-covovax.ghtml>
 31. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1172-83.
 32. Mallapaty S. China's COVID vaccines have been crucial - now immunity is waning. *Nature*. 2021;598(7881):398-99.
 33. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science* (80-).

- 2021;374(6572).
34. Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med*. 2022;386(4):340-50.
 35. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205-11.
 36. Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science (80-)*. 2021;373(6561):1372-77.
 37. Normark J, Vikström L, Gwon YD, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;385(11):1049-51.
 38. Tsagkli P, Geropeppa M, Papadatou I, Spoulou V. Hybrid Immunity against SARS-CoV-2 Variants: A Narrative Review of the Literature. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(9):1051. Published 2024 Sep 14.39.
 39. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1526-33.
 40. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2007;20(5):440-51.
 41. Stumpf J, Schwöbel J, Lindner T, et al. Risk of strong antibody decline in dialysis and transplant patients after SARS-CoV-2mRNA vaccination: Six months data from the observational Dia-Vacc study. *Lancet Reg Heal - Eur*. 2022;17:1-18.
 42. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a Single Dose

of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA - J Am Med Assoc. American Medical Association*. 2021;325(17):1784-86.

43. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, et al. Antibody and T-cell response to a third dose of SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021;100(6):1337-40.
44. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, et al. Antibody Response after a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients with Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326(11):1063-65.
45. Karaba AH, Zhu X, Liang T, et al. A third dose of SARS-CoV-2 vaccine increases neutralizing antibodies against variants of concern in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022;22(4):1253-60.
46. Painter MM, Mathew D, Goel RR, et al. Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity*. 2021;54(9):2133-42.e3.
47. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science (80-)*. 2021;371(6529).
48. Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2021;184(1):169-83.
49. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol*. 2020;58(11):e02107-20.
Published 2020 Oct 21.

50. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, et al. Responses To Variants After First Vaccine Dose. *Science (80-)*. 2021;1423(June):1418-23.
51. Collier DA, Ferreira IATM, Kotagiri P, et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature*. 2021;596(7872):417-22.
52. Müller L, Andrée M, Moskorz W, et al. Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):2065-72.
53. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1712-20.
54. Song JW, Hu W, Shen L, Wang FS. Safety and immunogenicity of COVID-19 vaccination in immunocompromised patients. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(22):2656-66.
55. Stumpf J, Siepmann T, Lindner T, et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;9:100178.
56. Melin J, Svensson MK, Albinsson B, Winqvist O, Pauksens K. Humoral and cellular response to SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine in hemodialysis patients. *BMC Immunol*. 2021;22(1):1-7.
57. Sanders JSF, Messchendorp AL, De Vries RD, et al. Antibody and T-Cell Responses 6 Months after Coronavirus Disease 2019 Messenger RNA-1273 Vaccination in Patients with Chronic Kidney Disease, on Dialysis, or Living with a Kidney Transplant. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):E188-99.

58. Davidovic T, Schimpf J, Abbassi-Nik A, et al. Humoral and Cellular Immune Response After a 3-Dose Heterologous SARS-CoV-2 Vaccination Using the mRNA-BNT162b2 and Viral Vector Ad26COVS1 Vaccine in Hemodialysis Patients. *Front Immunol*. 2022;13(June):1-7.
59. Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell*. 2022;185(5):847-59.e11.
60. Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature*. 2022;603(7901):488-92.
61. Collier ARY, Miller J, Hachmann NP, et al. Immunogenicity of BA.5 Bivalent mRNA Vaccine Boosters. *N Engl J Med*. 2023;388(6):565-67.
62. Mavrovouniotis I, Fylaktou A, Stagou M, et al. Cellular and Humoral Responses in Dialysis Patients after Vaccination with the BNT162b2 or mRNA-1273 Vaccines. *Life*. 2023;13(2):1-17.
63. Rodríguez-Espinosa D, Montagud-Marrahi E, Cacho J, et al. Incidence of severe breakthrough SARS-CoV-2 infections in vaccinated kidney transplant and haemodialysis patients. *J Nephrol*. 2022;35(3):769-78.
64. Danthu C, Hantz S, Dahlem A, et al. Humoral Response after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(9):2153-58.
65. Imhof C, Messchendorp AL, Van Der Heiden M, et al. SARS-CoV-2 Spike-specific IFN- γ T-cell Response After COVID-19 Vaccination in Patients With Chronic Kidney Disease, on Dialysis, or Living With a Kidney Transplant. *Transplant Direct*. 2022;8(11):E1387.

66. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int.* 2021;99(6):1498-1500.
67. Juarez I, Pérez-Flores I, Aiffil Meneses AS, et al. Immunosuppressive Therapy Modifies Anti-Spike IgG Subclasses Distribution After Four Doses of mRNA Vaccination in a Cohort of Kidney Transplant Recipients. *Vaccines.* 2025;13(2):1-15.
68. Seidel A, Zaroni M, Groß R, et al. BNT162b2 booster after heterologous prime-boost vaccination induces potent neutralizing antibodies and T cell reactivity against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 in young adults. *Front Immunol.* 2022;13(July):1-11.
69. Manothummetha K, Chuleerarux N, Sanguankeo A, et al. Immunogenicity and Risk Factors Associated With Poor Humoral Immune Response of SARS-CoV-2 Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):1-16.
70. Kuniduzi Y, Chen B, Zeng J, et al. Efficacy and safety of a fourth dose of the COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Immunol.Elsevier B.V.* 2023;79.
71. Adey DB. Optimizing Vaccines in Adult Solid Organ Transplant Recipients: We Can Do Better. *Mayo Clin Proc.* 2025;100(9):1468-70.
72. Krammer F. Correlates of protection from SARS-CoV-2 infection. *Lancet.* 2021;397(10283):1421-23.
73. Uprichard SL, O'Brien A, Evdokimova M, et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 Infection and Vaccination in COVID-19-naïve and Experienced

- Individuals. *Viruses*. 2022;14(2):370. Published 2022 Feb 10.
74. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1724-34.
 75. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science (80-)*. 2020;370(6521):1227-30.
 76. Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2–spike protein–protein interaction. *Nat Biotechnol*. 2020;38(9):1073-78.
 77. Roy DR, Kemp TJ, Haynesworth K, Loftus SA, Pinto LA. Development, Validation, and Utilization of a Luminex-Based SARS-CoV-2 Multiplex Serology Assay. *Microbiol Spectr*. Published online March 16, 2023. doi:10.1128/spectrum.03898-22
 78. Rosado J, Pelleau S, Cockram C, et al. Multiplex assays for the identification of serological signatures of SARS-CoV-2 infection: an antibody-based diagnostic and machine learning study. *The Lancet Microbe*. 2021;2(2):e60-69.
 79. Venkateswaran N, Sarwar J, Nelson WM, Venkateswaran KS. Multiplex assays to determine correlation of binding and neutralizing antibodies following SARS-CoV-2 infection and vaccination. *J Immunol*. 2023;210(Supplement_1):251.11. doi:10.4049/jimmunol.210.Supp.251.11
 80. Dobaño CVidal M, Santano R, Jiménez AChi J, et al. G.2021.Highly Sensitive and Specific Multiplex Antibody Assays To Quantify Immunoglobulins M, A, and G against SARS-CoV-2 Antigens. *J Clin*

- Microbiol59:10.1128/jcm.01731-20.<https://doi.org/10.1128/jcm.01731-20> 81.
- Infantino M, Pieri M, Nuccetelli M, et al. The WHO International Standard for COVID-19 serological tests: towards harmonization of anti-spike assays. *Int Immunopharmacol*. 2021;100(August):108095.
doi:10.1016/j.intimp.2021.108095
82. Bianco P, Alves JMAM, Yatsu FFY, et al. 321.3: Assessment of antibodies against SARS-COV2 using the Luminex technique after vaccination in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2024;108(9S).
https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2024/09001/321_3__assessment_of_antibodies_against_sars_cov2.317.aspx
83. Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. *Science (80-)*. 2022;375(6576):43-50.
84. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(11):2032-40.
85. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021;39(32):4423-28.
86. GeurtsvanKessel CH, Geers D, Schmitz KS, et al. Divergent SARS-CoV-2 Omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. *Sci Immunol*. 2022;7(69):1-12.
87. Knezevic I, Mattiuzzo G, Page M, et al. WHO International Standard for evaluation of the antibody response to COVID-19 vaccines: call for urgent action by the scientific community. *The Lancet Microbe*. 2022;3(3):e235-40.

88. Aguilar R, Li X, Crowell CS, et al. RBD-Based ELISA and Luminex Predict Anti-SARS-CoV-2 Surrogate-Neutralizing Activity in Two Longitudinal Cohorts of German and Spanish Health Care Workers. *Microbiol Spectr.* 2023;11(1):e0316522. doi:10.1128/spectrum.03165-22
89. Zhang B, Fong Y, Dang L, et al. Neutralizing antibody immune correlates in COVAIL trial recipients of an mRNA second COVID-19 vaccine boost. *Nat Commun.* 2025;16(1):1-19.
90. Luedtke A, Fong Y, van der Laan L, et al. Immune correlates analysis of antibody responses against SARS-CoV-2 variants in the ENSEMBLE vaccine efficacy trial. *iScience.* Published online 2025:113660. doi:10.1016/j.isci.2025.113660

3. OBJETIVOS

Objetivo primário

Avaliar a presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 após vacinação em pacientes em terapia de substituição renal, comparados a um grupo de indivíduos sem doença renal.

Objetivos secundários

- Avaliar a presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 após vacinação em pacientes transplantados renais;
- Avaliar a presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 após vacinação em programa de hemodiálise;
- Avaliar a presença de anticorpos contra SARS-COV2 após vacinação em indivíduos sem doença renal;
- Comparar os resultados de presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 entre os pacientes transplantados renais, em programa de hemodiálise e em profissionais voluntários da área da saúde sem doença renal.

4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

Impaired Humoral Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant and Hemodialysis Patients: A Luminex-based Multiplex Immunoassay Study.

Patricia D'Almeida Bianco^{1,3}, Cristiane Bundchen², Roger Kirst³, Lucas Suardi⁴, Valter Garcia³, Jorge Neumann⁴ and Elizete Keitel^{1,3}

Journal of
Transplantation

Research Article

Impaired Humoral Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant and Hemodialysis Patients: A Luminex-based Multiplex Immunoassay Study

Submission ID f11f2b2a-7038-4e38-b3ad-13dc47aa6052

Submission Version Initial Submission

PDF Generation 13 Dec 2025 15:49:02 EST by Atypon ReX

Authors

Dr. Patricia D'Almeida Bianco
Corresponding Author
Submitting Author

Affiliations

• Pathology Graduation Course, Federal University of

Impaired Humoral Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant and Hemodialysis Patients: A Luminex-based Multiplex Immunoassay Study

Patricia D’Almeida Bianco^{1,3}, Cristiane Bundchen², Roger Kist³, Lucas Suardi⁴, Valter Garcia³, Jorge Neumann⁴ and Elizete Keitel^{1,3}

Affiliations:

¹Pathology Graduation Course, Federal University of Health

Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

²Statistician Research and Postgraduate Support Center, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

³Renal and Transplant Unit, Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

⁴ Transplant Immunology Laboratory, Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Email addresses:

Patricia D’Almeida Bianco: drapatriciabianco.nefro@gmail.com

Cristiane Bundchen: nupesq@ufcspa.edu.br

Roger Kist: rogerkist@gmail.com

Lucas Suardi: lucas.zingano@santacasa.org.br

Valter Garcia: vdurogarcia@gmail.com

Jorge Neumann: neumann.litx@gmail.com

Elizete Keitel: keitel@ufcspa.edu.br

Address for Correspondence: Patricia D’Almeida Bianco, MD, MSc

Rua general Nestor Silva Soares, 151 apt 201 CEP 91330-050 Bairro Três Figueiras, Porto Alegre -RS, Brazil

Authorship: P.D.B. conducted the research design, participated in writing the manuscript, and research performance. C.B. participated in this study. R.K. assisted with the ethics committee submission process. L.S. performed the Luminex-based immunoassays. V.G. supported clinical coordination. J.N. oversaw laboratory procedures, drafted the manuscript, and critically reviewed it for important intellectual content. E.K., the doctoral advisor of the first author, served as the research mentor and provided critical guidance throughout the study. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Abstract

Background: Patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis (HD) and kidney transplant recipients (KTRs) represent a high-risk population for adverse outcomes following SARS-CoV-2 infection, with mortality among KTRs reaching 25% during the pandemic. These patients were therefore prioritized for coronavirus disease 2019 vaccination in Brazil. A highly sensitive and specific multiplex-based assay was used to characterize the immune response in these vulnerable populations by detecting antibodies targeting five distinct SARS-CoV-2 proteins: the full spike (FS) protein, three spike domains (S1, S2, and the receptor-binding domain [RBD]), and the nucleocapsid (NC) protein. **Methods:** In this single-center prospective observational study, we assessed the humoral immune response to SARS-CoV-2 vaccination in KTRs, HD patients, and healthy controls (HCs) using a Luminex-based multiplex assay. Serum samples were collected 30–90 days after the second and third vaccine doses. **Results:** Among 139 participants, antibody

responses to the RBD in KTRs (40.6%, mean fluorescence intensity [MFI] 7,859) compared with HD (90%, MFI 33,706) and HC (72%, MFI 20,921) ($p < 0.001$) after the second dose (Test 1). After the third dose (Test 2), the antibody response was higher in KTRs (71%, MFI 27,588) than in the HD group (92%, MFI 34,400) and HC group (100%, MFI 39,400) ($p < 0.001$). **Conclusions:** KTRs exhibited impaired humoral responses to SARS-CoV-2 vaccination, achieving 83.7% seroconversion only after the fourth booster dose. The significantly reduced response among KTRs, even after multiple boosters, reinforces the need for tailored vaccination strategies.

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, emerged in late 2019 and quickly became a global pandemic. [1] Individuals with chronic kidney disease (CKD), particularly those undergoing dialysis or living with kidney transplants, have been disproportionately affected. Before the availability of vaccines, the lethality rate among kidney transplant recipients (KTRs) reached 25–30%. [2-4] Antirejection medications used in transplant recipients attenuate the immune responses to SARS-CoV-2 vaccination, increasing the risk of severe COVID-19[4,5]. Although COVID-19 vaccines have become widely accessible in Brazil, transplant recipients remain at elevated risk for severe disease and mortality due to insufficient vaccine-induced immunity. These patients, who are often immunosuppressed, have significantly increased risks of severe illness, hospitalization, and mortality.[4] Historical data have demonstrated impaired immune responses to other vaccines, such as those against hepatitis B and

influenza [5], in this population, raising concerns regarding the efficacy of SARS-CoV-2 vaccines.

Humoral responses to COVID-19 vaccination in KTRs remain significantly lower than those observed in healthy individuals, even after a third dose. Neutralizing anti-receptor-binding domain (RBD) antibodies targeting variants of concern, particularly Omicron, are often absent or weak in this population [6], a phenomenon exacerbated by immunosuppressive regimens including tacrolimus and corticosteroids. A recent systematic review and meta-analysis reported that both humoral and cellular responses are markedly impaired in KTRs compared with dialysis patients and healthy controls (HCs), with cellular responses remaining below 70% even after a third vaccine dose.[7] Additionally, evidence from Brazilian cohorts of convalescent transplant recipients suggests that, although seroconversion may occur, rates of intensive care unit admission and mortality remain disproportionately high.[8] These findings underscore the importance of evaluating immunogenicity and the critical need to evaluate vaccine-induced protection in this vulnerable group beyond conventional serological assessments.

The COVID-19 pandemic has exposed critical vulnerabilities to global public health systems, particularly regarding the protection of immuno-compromised individuals. Transplant recipients and patients on dialysis are at an increased risk for severe outcomes from viral infections, reinforcing the importance of monitoring vaccine-induced immunity to guide preventive strategies.[9] Given the likelihood of future emerging pathogens, the recent WHO Pandemic Agreement emphasized coordinated global efforts for prevention and surveillance, including development of national pandemic preparedness plans and the application of the One Health

approach to reduce pathogen spillover. These global directives further support the importance of evaluating immunogenicity in high-risk groups as part of a broader preparedness efforts.[10]

This study aimed to evaluate the humoral immune response to SARS-CoV-2 vaccination in KTRs, patients undergoing chronic hemodialysis (HD), and HCs using a Luminex-based multiplex immunoassay. The multiplex Luminex platform offers several advantages over conventional serological assays, such as ELISA and CLIA. This method enables simultaneous detection of antibodies against multiple SARS-CoV-2 antigens within a single sample, improving analytical efficiency.[11] This method demonstrates higher sensitivity (~90%) and specificity (up to 100%) than ELISA, enabling detection of up to 22% more anti-RBD antibodies and reducing false-positive IgM and IgA results.[12] Moreover, the platform distinguishes vaccine-induced responses (anti-spike) from those resulting from natural infections (anti-nucleocapsid [NC] antibodies). Santa Casa Hospital benefits from having an Immunology Laboratory equipped with a Luminex system, enabling this advanced multiplex analysis.

The objective of this study was to describe the seroconversion patterns across these groups and to contribute to a better understanding of strategies that may improve vaccine effectiveness in immunocompromised individuals.

Materials and Methods

This prospective observational study was conducted at the Kidney Transplant Center of Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Brazil. The study was approved by the local ethics committee (CAAE 50247421.5.0000.5335, approval number: 5.415.970). Adult participants (≥ 18 years old) were invited randomly and allocated

into three groups: KTRs (more than 6 months of transplant), patients undergoing chronic HD), and participants without CKD, included as HCs. The groups were not matched. All participants had received at least three doses of COVID-19 vaccines offered by the Ministry of Health. Blood samples were collected between 30 and 90 days after the second or third dose. A subset of KTRs who received a fourth vaccine dose was also evaluated. Humoral immune response was evaluated using a Luminex-based multiplex assay (One Lambda Inc., West Hills, CA, USA).^{11,12} This assay simultaneously detects antibodies against five SARS-CoV-2 antigens: full spike (FS), spike S1, spike RBD, spike S2, and NC. The test procedure involves incubation with antigen-coated beads, detection of bound antibodies, and fluorescence intensity analysis. Testing was performed in the immunology laboratory of the transplant center, which is qualified to use the Luminex platform. The cut-off points for negative samples were FS, 9100 Median Fluorescence Intensity (MFI); S1 5400 MFI; RBD, 8800 MFI; S2, 4700 MFI; and NC, 1100 MFI. The patients, KTRs, HD, and HCs received vaccines available at health centers distributed by the Ministry of Health, usually receiving a booster vaccination according to the first dose received. Vaccine distribution began in January 2021. The CORONAVAC vaccine, produced by the Butantan Institute, uses an inactivated virus technique. The Oxford-Fiocruz vaccine, developed by AstraZeneca, in partnership with the University of Oxford and produced by the Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz, Brazil), is based on viral vector technology. The Pfizer-BioNTech vaccine employs messenger RNA technology. Since the onset of the COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2 has evolved through successive variants of concern, including gamma (P.1), first identified in Manaus, Brazil, in December 2020; delta (B.1.617.2), predominant from mid-2021;

and later omicron (B.1.1.529), detected in December 2021, and globally dominant throughout 2022.[13-15] The Brazilian national COVID-19 vaccination campaign began on January 17, 2021, prioritizing health-care workers, indigenous populations, and institutionalized elderly individuals, followed by a gradual age-based rollout.[16] Immunosuppressed patients, including kidney transplant recipients and individuals on chronic HD, were included in subsequent phases after official recommendations from the Brazilian Ministry of Health.[16] In our cohort, older patients began vaccination in January 2021, while younger participants received their first doses starting in March 2021, reflecting the early age-based prioritization. Broader access to all immunosuppressed individuals occurred later, following specific ministerial directives.

Statistical analyses were performed using tests appropriate for the type and distribution of each variable. Categorical variables are presented as absolute and relative frequencies, age as mean and standard deviation, and remaining quantitative variables as median and interquartile range (IQR). Normality was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons among groups were conducted using ANOVA (for age), Kruskal-Wallis test with Dunn's test for multiple comparisons, and chi-square test with the aid of adjusted standardized residuals. For comparison between tests 1 (after second vaccine dose) and 2 (after the third vaccine dose), McNemmar and Wilcoxon tests were applied. For analyses of three doses in KTRs, the Friedman test and Cochran's Q test with Bonferroni correction for multiple comparisons were applied. Analyses were performed using SPSS software version 25. The significance level was set at $P < 0.05$.

Results

A total of 139 participants were included in the study: 78 KTRs, 29 HD patients, and 32 HCs who received a second boost (first test). A total of 31 KTRs, 25 HD patients, and 22 HCs completed a third boost (second test). A subset of 16 out of the 78 KTRs who received the fourth vaccine dose was also analyzed.

Table 1 presents the demographic characteristics of the KTRs, HD, and HC. The mean age of participants was similar across the groups (KTR: 54.7 ± 13.2 years; HD: 54.3 ± 13.3 years; HC: 51.9 ± 14.3 years), $p=0.679$. The proportion of female participants was slightly higher in the HD and HC) groups than in the KTR group.

The most frequent etiology of CKD in the KTR group was genetics (ADPKD, Alport), followed by other causes, and chronic glomerulonephritis. The most common etiologies in the HD group were chronic glomerulonephritis and systemic arterial hypertension. No statistically significant differences were observed between the groups for this variable. Among the KTRs, most received a kidney from a deceased donor (72.7%).

Vaccination was administered after transplantation in most KTRs (89.7%), whereas 10.3% of the patients received the vaccine prior to the procedure. The median time between transplantation and the administration of the first vaccine dose was 10 years (IQR, 2 to 14 years), which was calculated for patients who received the first dose post-transplant. No variables showed statistically significant differences between the KTR and HD groups, indicating that the groups were comparable in terms of age, sex, and CKD etiology.

In the KTR group, 9 patients (12%) received the heterologous BNT162b2 vaccine, 27 (35%) received CoronaVac, and 42 (53%) received the Oxford-Fiocruz vaccine. In the HD group, two patients (7%) received BNT162b2, seven (24%) received CoronaVac, and 20 (69%) received Oxford-Fiocruz. In the HC group, 15 individuals (47%) received the CoronaVac, and 17 (53%) received the Oxford-Fiocruz.

Table 2 presents the humoral responses in KTRs within the subject analysis after tests 1 and 2 of serological measurements (Luminex). Test 1 corresponded to the analysis after the second vaccine booster dose, whereas Test 2 referred to the response after the third booster dose. The table compares the humoral immune responses in KTRs (n = 31) at both time points using the Luminex assay. The data included the frequency of antibody positivity (Spike, Spike S1, RBD, Spike S2, and NC) and median fluorescence intensity (MFI) values (with interquartile ranges [IQR]) for each antigen.

An increasing trend in anti-spike antibody positivity was observed between tests 1 and 2 (58.1% vs. 74.2%, $p = 0.063$). However, the MFI for spikes increased significantly in Test 2 (14,691 [2136–34,506] vs. 35,348 [9936–46,930]; $p < 0.001$). Statistically significant increases in the MFI values were observed for Spike S1 ($p = 0.015$), RBD ($p = 0.003$), and Spike S2 ($p = 0.001$), indicating progressive enhancement of the humoral response over time. The positivity rate for anti-RBD antibodies increased from 41.9% to 71.0% ($p = 0.007$), suggesting a favorable immunological response after the third booster dose. In contrast, the response to the NC protein remained consistently low (6.5% and 9.7%; $p = 1.000$), with no significant change in MFI values ($p = 0.468$), suggesting the absence of prior SARS-CoV-2

infection. As NC antibodies are typically generated following natural infection, their low detection may reflect minimal or no viral exposure in this cohort.

Table 3 presents the results of the comparison of humoral responses among the three groups (KTR, HD, and HC) after the second vaccine dose (first test). In the first serological assessment, performed 30–90 days after the second vaccine dose, antibody responses were significantly lower in KTRs than in HD patients and HC. Positivity for anti-spike antibodies was observed in 55.1% of KTRs, 100% of HD patients, and 84.4% of HC ($p < 0.001$). The median MFI for anti-spike antibodies was markedly reduced in the KTRs (14,691 [IQR 1,690–31,650]) than in the HD (42,244 [38,668–45,601]) and HC (35,211 [14,428–41,525]) ($p < 0.001$).

A similar pattern was observed for antibodies directed against spike S1 and RBD antigens. The proportion of positive samples for anti-S1 was 49.3% in KTRs, 100% in HD, and 78.1% in HC ($p < 0.001$), with median MFIs of 5,077 [774–13,773], 26,693 [18,813–30,737], and 13,968 [6,388–26,841], respectively. Anti-RBD antibodies were detected in 40.6% of KTRs, 90% of HD patients, and 71.9% of HC ($p < 0.001$), with median MFIs of 7,859 [333–18,374], 33,706 [26,265–39,329], and 20,921 [9,134–33,197], respectively.

No significant differences were found in anti-S2 antibodies across the groups ($p = 0.328$). Anti-NC antibodies, indicative of prior infection, were rare among KTRs (2.9%) and HC (3.1%), but were more frequent in HD patients (20%) ($p = 0.046$).

Table 3 presents a comparison of humoral responses among the three groups after the third vaccine dose (Test 2). In the second serological assessment, antibody responses improved in all groups but remained significantly lower among KTRs than among HD patients and HC. Positivity for anti-spike antibodies increased to 74.2%

in KTRs, 92% in HD patients, and 100% in HC ($p = 0.015$). The median MFI for anti-spike antibodies increased in KTRs to 35,348 [9,936–46,930], remaining significantly lower than those observed in the HD (41,831 [38,995–44,605]) and HC (45,998 [44,188–48,369]) groups ($p = 0.003$). For the spike S1 domain, positivity was 74.2% in KTRs, 92% in HD, and 100% in HC ($p = 0.015$), with corresponding median MFI values of 21,895 [4,862–31,980], 28,260 [22,574–30,700], and 37,667 [34,616–40,405] ($p < 0.001$). Similarly, anti-RBD antibodies were detected in 71% of KTRs, 92% of HD patients, and 100% of HC ($p = 0.006$), with median MFI levels of 27,588 [4,936–36,290], 34,440 [30,830–37,396], and 39,400 [37,037–41,329], respectively ($p = 0.001$). Regarding antibodies against the S2 domain, 64.5% of KTRs, 88% of HD patients, and 100% of HC were positive ($p = 0.003$). Anti-NC antibodies were present in 9.7% of KTRs, 64% of HD patients, and 4.5% of HC ($p < 0.001$). Overall, these results demonstrated a marked enhancement in the humoral response following the third vaccine dose in all groups, with KTRs showing significant improvement but still exhibiting lower seroconversion rates and antibody levels compared to HD and HCs.

Table 4 presents a complementary longitudinal analysis performed in a subgroup of 16 kidney transplant recipients from among 78 patients with available serum samples after all four vaccine doses. A progressive increase in antibody positivity and fluorescence intensity was observed across successive doses, indicating gradual improvement in the humoral immune response. Positivity for anti-spike antibodies increased from 50% after the second dose to 68.8% after the third dose, and 87.5% after the fourth dose of the vaccine ($p = 0.011$). The MFI also increased substantially, from 10,002 [1,543–33,129] to 33,594 [7,829–47,621] after the third

dose, reaching 34,465 [28,381–43,505] after the fourth dose ($p = 0.003$). Similarly, anti-S1 antibody positivity increased from 50% to 68.8% and finally to 87.5% ($p = 0.011$), while the MFI increased from 4,909 [812–14,023] to 18,355 [3,959–30,362] and 17,083 [10,776–29,541], respectively ($p = 0.001$). For anti-RBD antibodies, positivity increased from 37.5% to 62.5% and 81.3% at the final dose ($p < 0.001$), with corresponding MFI values of 3,597 [316–17,836], 25,970 [13,493–35,602], and 26,370 [13,020–38,165], respectively ($p < 0,001$). Anti-S2 antibody detection followed a similar trend, increasing from 37.5% to 68.8% across the four doses ($p = 0.066$); however, the difference was not statistically significant. Anti-NC antibodies were detected in only one participant (6.3%) after the third and fourth doses ($p = 0.368$).

Overall, this within-subject analysis highlighted a stepwise enhancement of the humoral immune response in transplant recipients following booster doses, although antibody levels remained below those observed in the HD and HC groups.

Discussion

This study confirms the markedly reduced humoral immune response to SARS-CoV-2 vaccination in KTR, even after three or more doses, compared to HD and HC, which was observed in other studies. [16-17]

Despite multiple doses of mRNA vaccines, a substantial proportion of KTR fail to develop detectable neutralizing antibodies, particularly against critical viral domains such as the RBD.[7] In comparative analyses, only 35–41% of transplant recipients developed detectable neutralizing antibodies against Omicron subvariants BA.1 and BA.5, while over 90% of HCs exhibited robust responses.[18] These findings align

with prior literature showing that pharmacological immunosuppression plays a critical role in blunting both B-cell- and T-cell-mediated vaccine responses.[4] One study demonstrated improved vaccine response by modifying the immunosuppressive regimen in elderly patients, maintaining a low dose of calcineurin inhibitors, and converting to everolimus instead of mycophenolate.[19] Another study observed a better response to the vaccine after a short period of mycophenolate withdrawal.[20] The potential modulation of immunosuppression has been associated with increased seroconversion rates. However, this strategy remains controversial because of the risks of allosensitization and subclinical rejection, as suggested by elevated levels of donor-specific antibodies and donor-derived cell-free DNA in some studies. This highlights the need for individualized immunization protocols and close immunological monitoring of KTR.[21]

Despite improvements in the clinical management of COVID-19 and reductions in hospital mortality among KTR compared to the early phases of the pandemic, as observed in Brazilian cohorts, this population continues to exhibit high rates of adverse outcomes and low seroconversion following standard vaccination protocols.[22,23] Notably, even with a fourth vaccine dose, more than 50% of transplant recipients, in recent trials, have failed to develop effective neutralizing antibodies, especially against variants such as Omicron.

The introduction of updated vaccines targeting specific subvariants (e.g., XBB.1.5) [17,22,24] has elicited broader neutralizing responses. However, their clinical efficacy in immunocompromised individuals remains modest and short-lived. Data from the Centers for Disease Control and Prevention's VISION Network reported that vaccine effectiveness in this group dropped from 28% to 13% over a span of 120–179 days

post-booster. These limitations emphasize the importance of optimizing both the type and timing of the booster administration.[18]

A systematic review of nine studies and 727 KTRs demonstrated a pooled seropositivity rate of 60% after the fourth dose, with approximately 30% of prior non-responders achieving seroconversion. Importantly, no major safety concerns or episodes of acute rejection were reported in the analyzed studies. However, immunosuppressive regimens containing Belatacept or mycophenolic acid are consistently associated with poor response. Although the heterogeneity between studies was high, the findings suggest that a fourth vaccine dose offers a meaningful immunological benefit for many KTRs, reinforcing the role of repeated boosting in transplant protocols, as confirmed in our study.[17]

Our findings further support the applicability of Luminex-based multiplex assays for monitoring post-vaccination immune responses, corroborating previous evidence. [25,26] This technique allows for the simultaneous detection of antibodies against multiple viral antigens with high sensitivity and specificity, including the differentiation between vaccine- and infection-induced responses. However, owing to their cost and resource requirements, widespread implementation of Luminex assays in routine clinical settings remains challenging, particularly in low-resource contexts.

Collectively, our results and the broader literature emphasize the need for dynamic vaccination strategies tailored immunosuppressed patients. These include heterologous boosters, passive immunization with monoclonal antibodies [19,27] personalized timing of immunosuppressive adjustments, and integration of accessible serological monitoring platforms. Ongoing research and policy adaptation are essential for protecting vulnerable populations during the management of SARS-

CoV-2. Further research is essential to inform public health policies aimed at reducing the COVID-19 burden on immunosuppressed individuals.

In conclusion, kidney transplant recipients showed a lower immune response to SARS-CoV-2 vaccines than HD patients and healthy individuals, even after multiple doses. However, antibody formation increased with the booster dose.

Limitations and Strengths

This study has some limitations. Although it was conceived at the beginning of SARS-CoV-2 vaccines, sample collection occurred during the evolution of the COVID-19 pandemic, with different numbers of participants in each group. This may have influenced the profile of circulating variants and the timing of immune responses. Additionally, the relatively small sample size in the subgroup receiving the fourth vaccine dose limits generalization. Nevertheless, a major strength of this study lies in the use of a Luminex-based multiplex immunoassay, which is a highly sensitive and specific method capable of simultaneously detecting antibody responses to multiple viral antigens. This technology provides robust insights into both vaccine- and infection-induced humoral responses, which are particularly relevant in immunocompromised populations such as kidney transplant recipients.

Data Availability: The data that support the findings of this study are not publicly available due to ethical and privacy restrictions involving sensitive patient information. Data are available from the corresponding author upon reasonable request and with approval of the local ethics committee

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Funding: This research did not receive external funding. The Luminex-based multiplex assay kit was kindly donated by One Lambda Inc. (West Hills, CA, USA).

Acknowledgments: We are grateful to the Immunology Laboratory at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre for providing the collection materials for the control group. We also thank the clinical laboratories involved in routine care for their collaboration in aliquoting samples for this study.

References

1. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
2. Pio-Abreu A, do Nascimento MM, Vieira MA, de Menezes Neves PDM, Lugon JR, Sesso R. High mortality of CKD patients on hemodialysis with Covid-19 in Brazil. *J Nephrol. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. 2020;33(5):875-877. doi:10.1007/s40620-020-00823-z
3. Cristelli MP, Viana LA, Dantas MTC, et al. The Full Spectrum of COVID-19 Development and Recovery among Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021;105(7):1433-1444. doi:10.1097/TP.0000000000003751
4. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020;20(11):3140-3148. doi:10.1111/ajt.16185
5. Udomkarnjananun S, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, et al. Hepatitis B virus vaccine immune response and mortality in dialysis patients: a meta-analysis. *J Nephrol*. 2020;33(2):343-354. doi:10.1007/s40620-019-00668-1
6. Al Jurdi A, Gassen RB, Borges TJ, et al. Antibody Responses Against Emerging SARS-CoV-2 Omicron Lineages After the Fourth Dose of mRNA Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation. Lippincott Williams and Wilkins*. 2023;107(6):E178-E181. doi:10.1097/TP.0000000000004582

7. Udomkarnjananun S, Gatechompol S, Leelahavanichkul A, Kerr SJ. Cellular immune response of SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.Frontiers Media SA*. 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1220148
8. Sandes-Freitas TV de, Cristelli MP, Requião-Moura LR, et al. Temporal Reduction in COVID-19-Associated Fatality Among Kidney Transplant Recipients: The Brazilian COVID-19 Registry Cohort Study. *Transpl Int*. 2022;36. doi:10.3389/ti.2022.10205
9. Vafea MT, Haidar G. COVID-19 Prevention in Solid Organ Transplant Recipients: Current State of the Evidence. *Infect Dis Clin North Am.W.B. Saunders*. 2023;37(3):459-473. doi:10.1016/j.idc.2023.03.002
10. Finch A, Vora NM, Hassan L, et al. The promise and compromise of the WHO Pandemic Agreement for spillover prevention and One Health. *Lancet.Elsevier B.V*. Preprint posted online May 24, 2025. doi:10.1016/S0140-6736(25)00632-4
11. Bray RA, Lee JH, Brescia P, et al. Development and Validation of a Multiplex, Bead-based Assay to Detect Antibodies Directed Against SARS-CoV-2 Proteins. *Transplantation*. 2021;105(1):79-89. doi:10.1097/TP.0000000000003524
12. Santano R, Barrios D, Crispi F, et al. Agreement between commercially available ELISA and in-house Luminex SARS-CoV-2 antibody immunoassays. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-98296-y
13. WHO. *Historical Working Definitions and Primary Actions for SARS-CoV-2 Variants*.; 2023. <https://www.who.int/publications/m/item/historical-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants>. access

date 5th November 2025

14. Voloch CM, da Silva Francisco R, de Almeida LGP, et al. Genomic Characterization of a Novel SARS-CoV-2 Lineage from Rio de Janeiro, Brazil. Parrish CR, ed. *J Virol*. 2021;95(10). doi:10.1128/JVI.00119-21
15. Rodrigues ES, Slavov SN, de La Roque DGL, et al. Epidemiology of the SARS-CoV-2 Omicron Variant Emergence in the Southeast Brazilian Population. *Microorganisms*. 2024;12(3). doi:10.3390/microorganisms12030449
16. Bernardeau-Serra L, Nguyen-Huynh A, Sponagel L, Sernizon Guimarães N, Teixeira de Aguiar RA, Soriano Marcolino M. The COVID-19 Vaccination Strategy in Brazil—A Case Study. *Epidemiologia*. 2021;2(3):338-359. doi:10.3390/epidemiologia2030026
17. Kuniduzi Y, Chen B, Zeng J, et al. Efficacy and safety of a fourth dose of the COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Immunol.Elsevier B.V.* 2023;79. doi:10.1016/j.trim.2023.101864
18. Link-Gelles R, Weber ZA, Reese SE, et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report Estimates of Bivalent MRNA Vaccine Durability in Preventing COVID-19-Associated Hospitalization and Critical Illness Among Adults with and Without Immunocompromising Conditions-VISION Network, September 2022-April 2022*. <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/s0419->
19. De Boer SE, Berger SP, Van Leer-Buter CC, Kroesen BJ, Van Baarle D, Sanders JSF. Enhanced Humoral Immune Response after COVID-19 Vaccination in Elderly Kidney Transplant Recipients on Everolimus Versus

- Mycophenolate Mofetil-containing Immunosuppressive Regimens. *Transplantation*. 2022;106(8):1615-1621. doi:10.1097/TP.0000000000004177
20. Kühn T, Speer C, Morath C, et al. Immune Response to COVID-19 mRNA Vaccination in Previous Nonresponder Kidney Transplant Recipients After Short-term Withdrawal of Mycophenolic Acid 1 and 3 Months After an Additional Vaccine Dose. *Transplantation*. 2023;107(5):1139-1150. doi:10.1097/TP.0000000000004516
 21. Castrezana-Lopez K, Malchow R, Nilsson J, et al. Association between PIRCHE-II scores and de novo allosensitization after reduction of immunosuppression during SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(2). doi:10.1111/tid.14052
 22. Medina-Pestana J, Cristelli MP, Viana LA, et al. Clinical Impact, Reactogenicity, and Immunogenicity after the First CoronaVac Dose in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.Lippincott Williams and Wilkins*. 2022;106(1):E95-E97. doi:10.1097/TP.0000000000003901
 23. Requião-Moura L, Foresto RD, de Sandes-Freitas TV, Medina-Pestana J. A COVID-19 Overview from the Perspective of the Brazilian Kidney Transplantation Program. *COVID.Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2023;3(8):1173-1186. doi:10.3390/covid3080083
 24. Chalkias S, Mcghee N, Whatley JL, et al. Safety and Immunogenicity of XBB.1.5-Containing mRNA Vaccines. doi:10.1101/2023.08.22.23293434
 25. Carr EJ, Kronbichler A, Graham-Brown M, et al. Review of Early Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination Among Patients With CKD. *Kidney Int Reports*. 2021;6(9):2292-2304. doi:10.1016/j.ekir.2021.06.027

26. Cox A, Stevens M, Kallon D, Gupta A, White E. Comparative evaluation of Luminex based assays for detection of SARS-CoV-2 antibodies in a transplantation laboratory. *J Immunol Methods*. 2023;517(June 2022):113472. doi:10.1016/j.jim.2023.113472
27. Mourad A, Grandits GA, Siegel LK, et al. Long-term outcomes of passive immunotherapy for COVID-19: a pooled analysis of a large multinational platform randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. Published online June 1, 2025. doi:10.1016/j.cmi.2025.02.002

Table 1. Patients' demographic data

		KTRs	HD	HC	p-value
n		78	29	32	
Age	mean±PD	54.7±13.2	54.3±13.3	51.9±14.3	0.679
Sex	women	35 (44.9%)	16 (55.2%)	18 (56.3%)	0.444
	men	43 (55.1%)	13 (44.8%)	14 (43.8%)	
CKD cause	CGN	12 (15.4%)	7 (24,1%)		0.442
	HTN	7 (9%)	5 (17,2%)		0.300
	DM	5 (6.4%)	5 (17,2%)		0.130
	Genetics	17 (21.8%)	4 (13,8%)		0.514
	Others	25 (32.1%)	4 (13,8%)		0.100
	unknown	12 (15.4%)	4 (13,8%)		1.000
Live donor	1	21 (27.3%)			
	2	57 (72.7%)			
1 ^a vaccine Dose	pre TX	8 (10.3%)			

	post TX	70 (89.7%)
Time from the 1st dose post TX, in years (n=70)	median [IQR]	10 [2 - 14]

Note. Baseline demographic and clinical characteristics of kidney transplant recipients (KTRs), hemodialysis patients (HD), and healthy controls (HCs). Data are shown as median [IQR] for continuous variables or n (%) for categorical variables. CKD etiologies, vaccination schemes, vaccine types, and timing between doses are displayed. Abbreviations: KTR, kidney transplant recipient; HD, hemodialysis; HCs, healthy controls; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; IQR, interquartile range.

Table 2. Humoral response in kidney transplant recipients (KTRs) after the first and second serological tests

	1 ^a test	2 ^a test	p-value
	n_(%)/median [IQR]	n_(%)/median [IQR]	
KTRs	31	31	
Spike (+)	18 (58.1%)	23 (74.2%)	0.063
Spike Fluoresc	14691 [2136 - 34506]	35348 [9936 - 46930]	0.001
Spike S1 (+)	16 (51.6%)	23 (74.2%)	0.016
Spike S1 Fluoresc	6052 [680 - 17420]	21895 [4862 - 31980]	0.001
RBD (+)	13 (41.9%)	22 (71%)	0.004
RBD Fluoresc	7859 [330 - 22307]	27588 [4936 - 36290]	0.001
Spike S2 (+)	16 (51.6%)	20 (64.5%)	0.125
Spike S2 Fluoresc	5749 [447 - 11409]	12365 [2142 - 23219]	0.001
NC (+)	2 (6.5%)	3 (9.7%)	1.000
NC Fluoresc	1110 [380 - 4763]	916 [325 - 5342]	0.468

Note. SARS-CoV-2 antigens included in the Luminex multiplex immunoassay: full spike sequence, S1, S2, receptor-binding domain, and nucleocapsid. Abbreviations: S, spike protein; RBD, receptor-binding domain; NC, nucleocapsid; IgG, immunoglobulin G; KTR, kidney transplant recipient

Table 3. Humoral response in kidney transplant recipients (KTRs), hemodialysis (HD), and healthy controls (HCs) after the first and second serological tests among the groups

	TX	HD	HC	p-value
	n	n	n	
	(%)/median	(%)/median	(%)/median	
	[IQR]	[IQR]	[IQR]	
1st Test (n)	69	10	32	
Spike (+)	38 (55.1%)	10 (100%)	27 (84.4%)	0.001
Spike	14691 [1690	42244	35211	0.001
Fluoresc	- 31650]	[38668 -	[14428 -	
		45601]	41525]	
Spike S1 (+)	34 (49.3%)	10 (100%)	25 (78.1%)	0.001
Spike S1	5077 [774 -	26693	13968	0.001
Fluoresc	13773]	[18813 -	[6388.5 -	
		30737]	26841.5]	
RBD (+)	28 (40.6%)	9 (90%)	23 (71.9%)	0.001
RBD	7859 [333 -	33706	20921	0.001
Fluoresc	18374]	[26265 -	[9134.5 -	
		39329]	33197]	
Spike S2 (+)	31 (44.9%)	7 (70%)	16 (50%)	0.328
Spike S2	3849 [586 -	12344.5	5409 [1615	0.072
Fluoresc	11409]	[3178 -	- 14563]	
		23390]		

NC (+)	2 (2.9%)	2 (20%)	1 (3.1%)	0.046
NC Fluoresc	695 [249 - 2696]	2350.5 [289 - 9224]	482.5 [212 - 2369]	0.256
	TX	HD	HC	
2nd Test (n)	31	25	22	
Spike (+)	23 (74.2%)	23 (92%)	22 (100%)	0.015
Spike	35348 [9936 - 46930]	41831 [38995 - 44605]	45998 [44188 - 48369]	0.003
Fluoresc				
Spike S1 (+)	23 (74.2%)	23 (92%)	22 (100%)	0.015
Spike S1	21895 [4862 - 31980]	28260 [22574.4 - 30700]	37667.5 [34616 - 40405]	0.001
Fluoresc				
RBD (+)	22 (71%)	23 (92%)	22 (100%)	0.006
RBD	27588 [4936 - 36290]	34440 [30830.5 - 37396]	39400.5 [37037 - 41329]	0.001
Fluoresc				
Spike S2 (+)	20 (64.5%)	22 (88%)	22 (100%)	0.003
Spike S2	12365 [2142 - 23219]	20915 [11683 - 30349]	33518.5 [21799 - 39245]	0.001
Fluoresc				
NC (+)	3 (9.7%)	16 (64%)	1 (4.5%)	0.001

NC Fluoresc	916 [325 -	12111	546 [312 -	0.001
	5342]	[6459.3 -	1508]	
		28266]		

Note. Comparative antibody reactivity in kidney transplant recipients (KTRs), hemodialysis patients (HD), and healthy controls (HCs). Data are presented as n (%) and median fluorescence intensity (MFI) [IQR]. p-values reflect group comparisons. Abbreviations: KTR, kidney transplant recipient; HD, hemodialysis; HC, healthy control; MFI, median fluorescence intensity; IQR, interquartile range; S, spike protein; RBD, receptor-binding domain; NC, nucleocapsid.

Table 4. Complementary analysis of the three tests in the 16 kidney transplant recipients (KTRs)

	1 ^a test	2 ^a test	3 ^a test	p-value
	n	n	n	
	(%)/median	(%)/median	(%)/median	
	[IQR]	[IQR]	[IQR]	
KTRs	16	16	16	
Spike (+)	8 (50%)	11 (68.8%)	14 (87.5%)	0.011
Spike	10002	33594 [7829	34464.5	0.003
Fluoresc	[1543.5 -	- 47621.5]	[28381 -	
	33129]		43505]	
Spike S1	8 (50%)	11 (68.8%)	14 (87.5%)	0.011
(+)				
Spike S1	4909 [812.5	18355 [3959	17083	0.001
Fluoresc	- 14023]	- 30362]	[10776.5 -	
			29541]	
RBD (+)	6 (37.5%)	10 (62.5%)	13 (81.3%)	0.005
RBD	3597 [316.5	25970	26370.5	0.001
Fluoresc	- 17836.5]	[3493.5 -	[13020 -	
		35602]	38165.5]	
Spike S2	6 (37.5%)	8 (50%)	11 (68.8%)	0.066
(+)				

Spike S2	1959.5	8186 [1450 -	14765.5	0.001
Fluoresc	[310.5 -	28285]	[2755 -	
	9406.5]		22489]	
NC (+)	0 (0%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0.368
NC	605 [268.5 -	876.5 [391 -	1052.5 [365	0.269
Fluoresc	2240.5]	4171.5]	- 5457]	

Note. Antibody reactivity in kidney transplant recipients (KTRs) following COVID-19 vaccination measured by Luminex. Results are presented as the n (%) of positive samples and median fluorescence intensity (MFI) with an interquartile range. P-values compare the reactive and non-reactive subsets. Abbreviations: KTR, kidney transplant recipient; MFI, median fluorescence intensity; IQR, interquartile range.

5.CONCLUSÕES

O presente estudo mostrou que após a segunda dose vacinal (primeiro teste), apenas 40,6 % dos transplantados renais apresentaram anticorpos anti-RBD detectáveis (MFI \approx 7.859), em contraste com 90% dos pacientes em hemodiálise (MFI \approx 33.706) e 72% dos indivíduos saudáveis (MFI \approx 20.921). Após a terceira dose (segundo teste), a resposta humoral aumentou, mas permaneceu significativamente inferior nos transplantados (71%, MFI \approx 27.588) em comparação com o grupo de hemodiálise (92%, MFI \approx 34.400) e com o grupo controle (100%, MFI \approx 39.400). Somente após a quarta dose (terceiro teste), 83,7% dos transplantados alcançaram soroconversão anti-RBD, enquanto os demais grupos já haviam atingido essa resposta nas fases anteriores.

A presença de anticorpos anti-nucleocapsídeo, indicativa de infecção prévia, foi detectada em 9,7% dos transplantados, 64% dos pacientes em hemodiálise e 4,5% dos controles, refletindo diferentes exposições ao vírus. Esses achados confirmam que a resposta humoral nos transplantados renais é marcadamente comprometida, mesmo após múltiplas doses de vacina, enquanto os pacientes em diálise apresentam uma resposta maior e os indivíduos saudáveis, uma resposta robusta e sustentada.

Em síntese, este estudo contribui para o entendimento das respostas humorais vacinais em populações com diferentes graus de comprometimento imunológico e função renal, oferecendo subsídios científicos para o aprimoramento das políticas de vacinação e do acompanhamento imunológico em pacientes renais e imunossuprimidos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo faz parte do projeto intitulado **“Avaliação da presença de anticorpos contra SARS-COV2 pela técnica de Luminex após vacinação em pacientes transplantados renais, pacientes em programa de hemodiálise”**, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA sob CAAE 50247421.5.0000.5335.

O Serviço de Nefrologia e Transplante Renal do Hospital Santa Casa de Porto Alegre é um centro de referência no tratamento de pacientes com doenças renais e transplante renal o qual essa pesquisa foi realizada voltada à caracterização da resposta humoral induzida pela vacinação contra SARS-CoV-2 em diferentes perfis de pacientes renais, demonstra que a imunogenicidade vacinal apresenta variações substanciais entre receptores de transplante renal, pacientes em hemodiálise e indivíduos sem doença renal crônica. Utilizando um ensaio multiplex baseado na plataforma Luminex, foi possível quantificar anticorpos dirigidos a múltiplos alvos virais, fornecendo uma avaliação detalhada do espectro de antígenos reconhecidos e da intensidade da resposta em cada grupo. Os resultados obtidos evidenciam que pacientes transplantados renais exibem respostas humorais significativamente reduzidas quando comparados aos demais grupos, refletindo o impacto da imunossupressão crônica sobre a capacidade de geração de anticorpos. Já os pacientes em hemodiálise apresentaram respostas intermediárias, embora heterogêneas, o que sugere influência combinada de fatores clínicos, inflamatórios e imunológicos próprios da doença renal crônica.

A produção diferenciada de anticorpos contra os diversos alvos antigênicos (Spike, S1, S2, RBD e Nucleocapsídeo) ressalta a importância de análises que ultrapassem modelos binários de soropositividade, permitindo identificar perfis imunológicos mais refinados e potencialmente correlacionáveis com proteção clínica. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias personalizadas de monitorização sorológica e revacinação em grupos imunologicamente comprometidos.

Do ponto de vista translacional, os dados contribuem para o aprimoramento de diretrizes assistenciais no manejo de pacientes renais durante pandemias, destacando a relevância de abordagens baseadas em risco e no acompanhamento imunológico contínuo. Estudos adicionais, particularmente longitudinais e com avaliação integrada de resposta celular, serão essenciais para elucidar a durabilidade da imunidade induzida pelas vacinas e sua associação com desfechos clínicos nesses grupos de maior vulnerabilidade, reforçando também a importância de seguir as recomendações do Ministério da Saúde em relação ao calendário de reforços vacinais.

7.APÊNDICES

RESUMO PUBLICADO EM ANAL DE CONGRESSO DOS RESULTADOS

PARCIAS DA PESQUISA

© 2024 Wolters Kluwer

Abstracts 199

321.2

Clinical utility of donor-derived cell-free DNA during the period of recovery of renal function after kidney transplantation.

Pedro Oliveira¹, Monica Rika Nakamura^{1,2}, Paulo Pierry², Renata Glehn-Ponsirenas⁴, Silvia Casas⁴, José Levi³, Renato Foresto^{1,2}, Jose Medina-Pestana^{1,2}, Helio Tedesco-Silva^{1,2}
¹ Hospital do Rim, Fundação Oswaldo Ramos, São Paulo, Brazil; ² Nephrology Division, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil; ³ DASA, São Paulo, Brazil; ⁴ CareDX, Brisbane, CA, United States.

Introduction: High Kidney Donor Profile Index (KDPI) and delayed graft function (DGF) duration are risk factors associated with incomplete recovery of kidney function (IRKF). Kidney biopsies are essential to exclude the diagnosis of acute rejection (AR). This study evaluates the clinical utility of monitoring donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA), a kidney injury biomarker, in recipients of high KDPI during kidney function recovery.

Methods: This is a single-center, prospective cohort study in recipients with a high risk of developing DGF, defined as the need for dialysis within the first week after transplantation. All patients received a single 3mg/kg anti-thymocyte globulin dose, tacrolimus, mycophenolate, and prednisone. Blood samples were obtained at 14(D14) and 30(D30) days to measure the percentage of dd-cfDNA. The dd-cfDNA > 0.5% is associated with an increased probability of acute rejection (AR).

Results: This preliminary analysis includes data from 143 patients. The median KDPI was 63% [IQR 358], and the mean cold ischemia time was 24± 8 hours. The incidence of DGF was 76%, with a median duration of 4 [IQR 3-8] days.

At D14, the median GFR was 10mL/min/1.73m² [IQR 6-18]. The median dd-cfDNA levels were 0.79% [IQR 0.51-1.20], with 109 patients (76%) showing dd-cfDNA ≥0.5%. Surveillance biopsies during DGF were performed in 69 (48%) patients showing 4 borderline changes (dd-cfDNA 0.57%, 0.98%, 2.90%, 3.30%), one T-cell mediated rejection IA (dd-cfDNA 0.41%), and 3 T-cell mediated rejection IIA (dd-cfDNA 0.21%, 0.52%, 0.57%). Using dd-cfDNA ≥0.5% to guide the indication of the surveillance biopsy, we would have avoided 16 (23%) biopsies but missed one patient with TCMR1A (dd-cfDNA 0.41%) and one patient with TCMR2A (dd-cfDNA 0.21%).

At D30, the median GFR was 33mL/min/1.73m² [IQR 23-47]. The median dd-cfDNA levels were 0.59% [IQR 0.40-0.80], with 88 patients (62%) showing dd-cfDNA ≥0.5%. Surveillance biopsies performed in 22 (15%) patients with IRKF showed 3 borderline changes (dd-cfDNA 0.17%, 0.67%, 2.80%), and 1 TCMR1A (dd-cfDNA 2.5%). Using dd-cfDNA ≥0.5% to guide the indication of the surveillance biopsy, we would have avoided 8 (36%) biopsies but missed 1 patient with borderline changes (dd-cfDNA 0.17%).

Conclusion: This preliminary analysis suggests that monitoring dd-cfDNA may assist clinical decisions during DGF and in kidney transplant recipients with incomplete recovery of graft function.

321.3

Assessment of antibodies against SARS-COV2 using the Luminex technique after vaccination in kidney transplant recipients.

Patricia Bianco^{1,3}, Juliana M Alves M Alves^{1,3}, Francini FY Yatsu², Gisele GM Meinerz², Roger Kist³, Heloisa HT Tarasconi⁴, Lucas LZS Zingano Suardi⁴, Jorge JN Neumann⁴, Valter VDG Duro Garcia³, Elizete EK Keitel^{1,2,3}

¹ Pathology Graduation Course, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ² Graduation - Medical School, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ³ Renal and Transplant Unit, Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ⁴ Transplant Immunology Laboratory, Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Introduction: Kidney transplant recipients (KTx) are a high-risk population for unfavorable outcomes when infected with SARS-COV2. Lethality in KTx can reach 25-30%. The immunosuppressants lead to a lower immunological response to infection due to both innate and adaptive immunity dysfunction. For this reason, KTx are considered priority group for vaccination (Vac).

Objective: To evaluate the vaccine response against SARS-COV2 in KTx and a healthy control group. **Methods:** Prospective and observational study. We used a Luminex-based multiplex assay was validated with simultaneous antibodies (Ab) screening that determines the presence of IgG Ab to five SARS-COV2 viral proteins, specifically: full spike protein (FSP), spike protein (S1, receptor binding domain [RBP]) and the nucleocapsid protein10 (NCP10). The analysis of serum and plasma samples was done according to the manufacturer's instructions. The results are expressed in mean fluorescence intensity (MFI). Patients were classified as positive or negative according to automatic calculation of the FUSION program. Statistical analysis was done using Tukey test HSD.

Results: Sixty vaccinated KTx were included from Aug/21 to Apr/22. Median age was 58 years, 32 (53%) males, 44 (73%) received a deceased donor transplant, and the median time between Tx and vaccination was 7,5 years. Samples were collected at least 30 days after the 1st, 2nd and 3rd Vac. Thirty-two were health professionals, control group (CG) median age 47 years, 18 (56%) females. The analysis was performed after the first and second Vac. The patients and CG received the vaccines available at the time. In the KTx there was a significant increase in the humoral response in FSP after the second dose (x 29769±18878) and third (x 38108±15067) doses compared to the first (x 18520±17032) dose (1x2 dose p = 0.004) (1x3 dose p < 0.0001), but with no difference between the 2nd and 3rd dose in the KTx group (2x3 p = 0.47). The same was observed in S1, 1st dose (x 9914±10983), 2nd dose (x 14108 ±2715) and 3rd dose (x 27626±12858) 1x2 P=0.004, 1x3 p<0.0001 and 2x3 p=0.21. In the RDB (1st x 11698±13498), 2nd (x 22943,37±16547), 3rd (x 31845±14939) the formation of antibodies even after the 3rd dose did not show significant increase (1x3) p=0.31. KTx compared to the CG (after 2nd dose- (x 55812±179261)) the response was significantly lower than CG (1xCG2 p<0.0001). The Ab against NCP10 had a lower MFI in both groups. NCP10 analysis are 1 (x 2593±4056), 2 (x 4384±6873), 3 (x 7097±12065), CG1 (x 2226±3607) and CG2 (x 3131±5657).

Conclusion: we found that a 3rd dose of SARS-CoV-2 vaccination in KTRs was associated with an increased antiviral Ab response against FSP and S1 protein of SARS-CoV-2. Although the neutralizing (RDB) responses remained markedly low. The NCP10 MFI was negative in both groups, reflecting a low infection rate.

Biometrix Diagnostica® for the donation of Labscreen COVID PLUS.

https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2024/09001/321_3__assessment_of_antibodies_against_sars_cov2.317.aspx

**CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO DE TEMA ORAL NO CONGRESSO DA
THE TRANSPLANTATION SOCIETY EM ISTAMBUL 2024**



TTS 2024 ISTANBUL TURKEY
September 22-25
30th International Congress of The Transplantation Society

CERTIFICATE OF PRESENTATION

This is to certify that

Patricia D'Almeida Bianco

presented the following paper

Assessment of antibodies against SARS-COV2 using the Luminex technique after vaccination in kidney transplant recipients

paper co-authors

Patricia Bianco, Juliana M Alves M Alves, Roger Kist, Lucas Zingano Suardi, Jorge Neumann, Valter Duro Garcia, Elizete Keitel, Gisele Meinerz, Heloisa Tarasconi, Francini Yatsu

at the attended

30th International Congress of The Transplantation Society
held in Istanbul, Turkey from September 22 to 25, 2024

Elmi Muller
TTS 2024 Congress Chair



8. ANEXOS

8.1. Parecer do Comitê de Ética da ISCMPA

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da presença de anticorpos contra SARS-COV2 pela técnica de Luminex após vacinação em pacientes transplantados renais e em programa de hemodiálise

Pesquisador: VALTER DURO GARCIA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50247421.5.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.076.608

Apresentação do Projeto:

A avaliação anterior não se altera em razão da emenda.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da emenda:

Solicitar a inclusão da seguinte pesquisadora:

- Dra. Patricia Campos D'Almeida Bianco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Carta justificando a inclusão da pesquisadora apresentada e adequada e pesquisadora incluída na Plataforma Brasil.

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 5.076.608

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação das alterações efetuadas no estudo acima descrito, o presente Comitê não encontrou óbices quanto à implementação das mesmas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1850434_E1.pdf	28/10/2021 11:49:53		Aceito
Outros	Carta_emenda_inclusao_novo_membro.pdf	28/10/2021 11:47:30	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Carta_submissao_inclusao_novo_membro.doc	28/10/2021 11:44:24	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Formulario_de_inscricao_projeto_de_pesquisa_no_CEP.pdf	29/07/2021 09:20:02	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Declaracao_de_confidencialidade_do_sujeito_protocolo.pdf	29/07/2021 09:19:39	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Declaracao_de_uso_e_publicacao_de_dados.pdf	29/07/2021 09:19:25	VALTER DURO GARCIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Avaliacao_da_presenca_de_anticorpos_contra_SARSCOV2.pdf	29/07/2021 09:15:46	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/07/2021 09:15:24	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_de_uso_de_dados_e_materiais.pdf	29/07/2021 09:14:53	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_v01_21jul2021.pdf	29/07/2021 09:14:07	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Carta_submissao_inicial_CEP.doc	29/07/2021 09:13:30	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Carta_submissao_inicial_CEP.pdf	29/07/2021 09:13:19	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	29/07/2021 09:12:55	VALTER DURO GARCIA	Aceito

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.076.608

Folha de Rosto	Sign_folha_de_rosto_estudo.pdf	29/07/2021 09:12:34	VALTER DURO GARCIA	Aceito
----------------	--------------------------------	------------------------	-----------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 03 de Novembro de 2021

Assinado por:
JOÃO CARLOS GOLDANI
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da presença de anticorpos contra SARS-COV2 pela técnica de Luminex após vacinação em pacientes transplantados renais e em programa de hemodiálise

Pesquisador: VALTER DURO GARCIA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 50247421.5.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.415.970

Apresentação do Projeto:

A avaliação anterior não se altera em razão da emenda.

Objetivo da Pesquisa:

A avaliação anterior não se altera em razão da emenda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação anterior não se altera em razão da emenda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Solicitação de avaliação de emenda ao protocolo para implementar algumas alterações no protocolo, como a inclusão de pacientes adultos transplantados renais que receberam dose de reforço de vacina contra a SARS-COV2 em um período de 30 a 90 dias após o reforço.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 5.415.970

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação das alterações efetuadas no estudo acima descrito, o presente Comitê não encontrou óbices quanto à implementação das mesmas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1947915_E2.pdf	13/05/2022 09:42:37		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_submissao_documentos_aprovacao_emenda_2.pdf	13/05/2022 09:41:30	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_v02_12mai2022.docx	13/05/2022 09:41:00	VALTER DURO GARCIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v2_12mai22.docx	13/05/2022 09:40:37	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Carta_emenda_inclusao_novo_membro.pdf	28/10/2021 11:47:30	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Carta_submissao_inclusao_novo_membro.doc	28/10/2021 11:44:24	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Formulario_de_inscricao_projeto_de_pesquisa_no_CEP.pdf	29/07/2021 09:20:02	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Declaracao_de_confidencialidade_do_sujeito_protocolo.pdf	29/07/2021 09:19:39	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Declaracao_de_uso_e_publicacao_de_dados.pdf	29/07/2021 09:19:25	VALTER DURO GARCIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Avaliacao_da_presenca_de_anticorpos_contra_SARSCOV2.pdf	29/07/2021 09:15:46	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/07/2021 09:15:24	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_de_uso_de_dados_e_materiais.pdf	29/07/2021 09:14:53	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_v01_21jul2021.pdf	29/07/2021 09:14:07	VALTER DURO GARCIA	Aceito

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.415.970

Outros	Carta_submissao_inicial_CEP.doc	29/07/2021 09:13:30	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Carta_submissao_inicial_CEP.pdf	29/07/2021 09:13:19	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	29/07/2021 09:12:55	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Folha de Rosto	Sign_folha_de_rosto_estudo.pdf	29/07/2021 09:12:34	VALTER DURO GARCIA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 18 de Maio de 2022

Assinado por:
JOÃO CARLOS GOLDANI
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da presença de anticorpos contra SARS-COV2 pela técnica de Luminex após vacinação em pacientes transplantados renais e em programa de hemodiálise

Pesquisador: VALTER DURO GARCIA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50247421.5.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.886.898

Apresentação do Projeto:

O projeto em análise intitula-se : Avaliação da presença de anticorpos contra SARS-COV2 pela técnica de Luminex após vacinação em pacientes transplantados renais e em programa de hemodiálise

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: avaliar a presença de anticorpos contra SARS-COV2 após vacinação em pacientes transplantados renais e em programa de hemodiálise.

Objetivo Secundário: avaliar a presença de anticorpos contra SARS-COV2 após vacinação em pacientes transplantados renais;• Avaliar a presença de anticorpos contra SARS-COV2 após vacinação em programa de hemodiálise;• Avaliar a presença de anticorpos contra SARS-COV2 após vacinação em profissionais voluntários da área da saúde;• Comparar os resultados de presença de anticorpos contra SARS-COV2 entre os pacientes

transplantados renais, em programa de hemodiálise e em profissionais voluntários da área da saúde.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos estão relacionados à coleta de sangue do paciente e à confidencialidade. Asseguramos que todas as medidas serão tomadas para minimizar esses riscos e manter a

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.886.898

confidencialidade do paciente.

Benefícios: Os benefícios serão de conhecer o status imunológico após a vacina e melhor entender a resposta imune a vacinação, podendo contribuir no futuro para uma melhor definição da política de imunização nos pacientes com doença renal crônica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo bem delineado, com intenção de entender a eficácia e produção de anticorpos anti SRAS-COVID-19 em pacientes em hemodiálise e transplantados renais, pesquisa adequada para ser aplicada na Instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados e adequados.

TCLE apresentado e correto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1800813.pdf	29/07/2021 09:21:01		Aceito

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.886.898

Outros	Formulario_de_inscricao_projeto_de_pesquisa_no_CEP.pdf	29/07/2021 09:20:02	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Declaracao_de_confidencialidade_do_sujeito_protocolo.pdf	29/07/2021 09:19:39	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Declaracao_de_uso_e_publicacao_de_dados.pdf	29/07/2021 09:19:25	VALTER DURO GARCIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Avaliacao_da_presenca_de_anticorpos_contra_SARSCOV2.pdf	29/07/2021 09:15:46	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/07/2021 09:15:24	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_de_uso_de_dados_e_materiais.pdf	29/07/2021 09:14:53	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_v01_21jul2021.pdf	29/07/2021 09:14:07	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Carta_submissao_inicial_CEP.doc	29/07/2021 09:13:30	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Outros	Carta_submissao_inicial_CEP.pdf	29/07/2021 09:13:19	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	29/07/2021 09:12:55	VALTER DURO GARCIA	Aceito
Folha de Rosto	Sign_folha_de_rosto_estudo.pdf	29/07/2021 09:12:34	VALTER DURO GARCIA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 05 de Agosto de 2021

Assinado por:
JOÃO CARLOS GOLDANI
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br