


DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19¹

Parecer sobre Vacinação de Doentes COVID-19 Recuperados

H. C. S. 20/20
16/12/2020

Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde

Preambulo

Entende-se que a vacinação de pessoas que tenham sido previamente infetadas com SARS-CoV-2 é segura e proporciona, provavelmente, um reforço da imunidade protetora.

Não é por isso considerado como requisito de segurança a confirmação serológica (ou outra) de ausência de infeção prévia por SARS-CoV-2 para a decisão de vacinação.

Contudo, é prudente aguardar a evolução do conhecimento, sobretudo quanto à segurança da vacinação de pessoas que desenvolveram uma resposta imunitária/inflamatória exagerada à infeção por SARS-CoV-2. Atendendo ao estado de alerta e à capacidade de diagnóstico em Portugal, é lícito esperar que a quase totalidade dos quadros graves de COVID-19 foram diagnosticados.

Deste modo, a priorização de pessoas previamente infetadas por SARS-CoV-2 depende da avaliação do benefício em reforçar a imunidade de pessoas com um diagnóstico prévio de COVID-19, o que não está ainda estabelecido.

A COVID-19 confere imunidade a reinfeção

Existe um amplo consenso de que a infeção por SARS-CoV-2, mesmo que assintomática, conduz à aquisição de imunidade protetora. Importa referir que alguns marcadores do estado imunitário podem não ser um indicador preciso do estado de imunidade. Por exemplo, existe uma correlação entre a gravidade da doença e a depleção de linfócitos T [1]–[3]. Contudo, são os doentes com doença mais ligeira aqueles que têm títulos mais baixos de anticorpos contra SARS-CoV-2 [4]–[6]. Também são os pacientes que tiveram

¹ Despacho n.º 012/2020 de 4 de novembro da Diretora-Geral da Saúde.

doença grave e crítica, aqueles que demonstraram ter uma resposta de células T mais elevada e com maior capacidade funcional, nomeadamente as células T associadas à hiperprodução de citocinas que conduzem a situações de imunopatogénese [7].

Nos doentes com doença mais ligeira, admite-se que ocorreu uma resposta inata mais robusta pouco tempo após a infeção. Esta resposta aparenta ter sido suficiente para travar a generalização da viremia. Aparentemente é o que se passa em crianças infetadas com CoV-2 e o que justifica a sua menor sintomatologia [8].

Existe alguma divergência nos resultados da quantificação entre títulos de anticorpos, e especificamente de anticorpos neutralizantes, em diferentes publicações [4], [9]. Estas diferenças podem refletir condições experimentais distintas, e a utilização de métodos quantitativos com diferente fiabilidade. Note-se que o mesmo método, aplicado em locais diferentes, apresenta habitualmente resultados muito próximos[9], [10].

Existe evidência que a infeção por SARS-CoV-2 induz anticorpos neutralizantes e respostas T dirigidas aos antigénios virais [11]. Aliás, para a produção de anticorpos neutralizantes, por vacinação ou infeção natural, é necessária a participação coordenada de células B e de células T helper foliculares [12], um subgrupo das células CD4.

As reinfeções têm sido pouco frequentes

Os casos comprovados de reinfeção por SARS-CoV-2 têm sido muito raros comparativamente ao número de infeções registadas globalmente. Contudo, há razões que sugerem que estas situações de reinfeção podem estar subestimadas [13]. É possível que a identificação de reinfeções assintomáticas, ou com manifestações ligeiras, seja dificultada pela baixa frequência de testes em pessoas com COVID-19 prévio justamente pela assumida baixa probabilidade de reinfeção. Também é possível que com um período mais longo após a primeira infeção aumente a probabilidade de reinfeção.

Existe também uma possível explicação do foro imunológico. A experiência com outras infeções virais indica que, no caso de reinfeção, o estímulo das células de memória B e sua posterior diferenciação, demora aproximadamente 3 a 5 dias. Uma vez que a incubação do SARS-CoV-2 tem um tempo mediano de 5 a 6 dias, é possível que este período seja suficiente para, na maioria dos casos, a resposta anamnésica impedir, na

pior das hipóteses, doença moderada ou grave no reinfectado. Provavelmente também impede em geral sintomas valorizáveis, o que pode explicar a baixa frequência de reinfeções sintomáticas que têm sido reportadas. Ainda assim, existem alguns casos suspeitos de reinfeção que apresentarem um curso clínico mais grave do que a infeção inicial.

Quantificação de anticorpos anti-Spike após COVID-19

Vários grupos têm estudado a persistência de anticorpos dirigidos a proteínas do SARS-CoV-2 ao longo do tempo, após infeção. Existem estudos com resultados, aparentemente, contraditórios: alguns sugerindo a manutenção de títulos de anticorpos protetores durante mais de seis meses, outros sugerindo que ocorre um declínio do título destes anticorpos nos primeiros meses após a infeção. Importa salientar que mesmo em artigos que reportam uma diminuição dos títulos dos anticorpos, todos os participantes poderão manter anticorpos numa dose elevada mesmo no fim do período de observação [14]. Mesmo em pessoas com infeção assintomática, parece ocorrer a manutenção de títulos de anticorpos neutralizantes [4]. Importa salientar que é possível que estudos diferentes estejam baseados em métodos experimentais com sensibilidade diferente.

Também grandes estudos de seroprevalência chegaram a conclusões distintas. Um estudo de grandes dimensões no Reino Unido (REACT) sugere que existe um declínio da seropositividade para SARS-CoV-2 [15]. Este estudo não seguiu os mesmos participantes, correspondendo à quantificação de diferentes amostras aleatórias sequenciais. Um outro estudo *cross-sectional* em New York chegou a conclusões diferentes sugerindo que os níveis de anticorpos se mantêm estáveis [16]. Também um estudo de seroprevalência com quatro meses de duração realizado na Islândia mostrou que sugere a manutenção da imunidade humoral durante esse período [17]. Estes dois últimos estudos utilizaram métodos quantitativos para deteção de anticorpos, ao invés do método baseado em *lateral flow* utilizado no estudo REACT.

Os resultados dos estudos podem ser afetados pelo facto da produção de anticorpos IgG e sua concentração no soro não ser linear: cresce gradualmente após a infeção até atingir um máximo, decrescendo depois nos dias seguintes. Se a doença é mais ligeira e

mais curta, a janela temporal de produção de anticorpos é mais curta e isso pode afetar a probabilidade de deteção de titulações mensuráveis de anticorpos. Como referido na introdução há provavelmente variações de métodos que podem justificar as diferenças de resultados.

Vários estudos sugerem que há uma manutenção de anticorpos contra SARS-CoV-2 em títulos neutralizantes durante períodos prolongados de tempo (atendendo à escala de tempo desde o início da pandemia) [9], [18], [19].

Existe ainda um estudo espanhol e um estudo feito em Portugal que mostram uma persistência de anticorpos por pelo menos seis meses [10], [20].

Finalmente, foi publicada uma revisão sistemática que sugere que a infeção com SARS-CoV-2 induz imunidade protetora e duradora baseada em anticorpos [21].

Existe a indução de imunidade celular para além da imunidade humoral

A avaliação da indução de respostas celulares após infeção por SARS-CoV-2 tem sido mais consensual. A generalidade dos estudos tem mostrado que é detetável uma expansão e persistência de células T específicas para antigénios virais que persiste por um período de tempo superior a seis meses [7], [11], [22], [23].

Conclusão

Os estudos publicados até à data sugerem que a generalidade das pessoas infetadas com SARS-CoV-2 desenvolvem imunidade protetora. A julgar pela evolução temporal da serologia em ex-infetados, esta aparenta durar pelo menos quatro meses, mas ainda não existe evidência suficiente acerca de por quanto tempo mais se poderá prolongar. A duração da proteção pode também diferir entre grupos demográficos ou socioprofissionais. Por exemplo, é provável que ex-infetados pertencentes a grupos com maior probabilidade de exposição ao vírus (p.e. profissionais de saúde) mantenham uma concentração de anticorpos circulantes mais elevada do que outros ex-infetados, devido à recorrência de *boosts* do sistema imunitário nos primeiros. Tem-se constatado também

que existe uma correlação entre a severidade da doença, por um lado, e a concentração e duração de anticorpos circulantes por outro. Em pacientes que tiveram doença mais severa, a resposta humoral (anticorpos) apresenta maior magnitude.

Também não existe evidência suficiente sobre o tipo de imunidade conferida. Concretamente, a imunidade pode não ser asséptica, isto é, não se pode excluir a possibilidade de que um ex-infetado volte a ser infetado, não desenvolva sintomas, mas seja portador do vírus e o possa transmitir a partir do trato respiratório superior. Este fenómeno tem sido descrito para outras infeções virais, em particular aquelas em que a patogénese não depende necessariamente de viremia generalizada.

Recomendação


Num cenário em que o número de vacinas é limitado e o acesso a vacinas deve ser priorizado em função das pessoas em maior situação de risco ou vulnerabilidade, entende-se que **indivíduos com infeção comprovada por SARS-CoV-2 não devem ser incluídos na primeira fase de vacinação.**

A recomendação para as fases seguintes de vacinação deve considerar a evolução do conhecimento, nomeadamente face à duração da imunidade protetora.

Lisboa, 16 de dezembro de 2020.

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19,

Diana Costa, Ema Paulino, José Gonçalo Marques (coordenador adjunto), Luís Graça, Luisa Rocha, Maria de Fátima Ventura, Maria de Lurdes Silva, Manuel do Carmo Gomes, Raquel Guiomar, Teresa Fernandes, Válter R Fonseca (coordenador).


Válter R. Fonseca
Coordenador da CTVC

Referencias

- [1] D. Mathew *et al.*, "Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications," *Science*, vol. 369, no. 6508, p. eabc8511, Sep. 2020, doi: 10.1126/science.abc8511.
- [2] A. G. Laing *et al.*, "A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis," *Nat Med*, vol. 26, no. 10, pp. 1623–1635, Oct. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-1038-6.
- [3] F. Wang *et al.*, "Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia," *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 221, no. 11, pp. 1762–1769, May 2020, doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
- [4] Q.-X. Long *et al.*, "Clinical and Immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections," *Nat Med*, vol. 26, no. 8, pp. 1200–1204, Aug. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0965-6.
- [5] J. Seow *et al.*, "Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans," *Nat Microbiol*, vol. 5, no. 12, pp. 1598–1607, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41564-020-00813-8.
- [6] Y. Wang *et al.*, "Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 130, no. 10, pp. 5235–5244, Aug. 2020, doi: 10.1172/JCI138759.
- [7] A. Grifoni *et al.*, "Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals," *Cell*, vol. 181, no. 7, pp. 1489–1501.e15, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
- [8] C. A. Pierce *et al.*, "Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients," *Sci. Transl. Med.*, vol. 12, no. 564, p. eabd5487, Oct. 2020, doi: 10.1126/scitranslmed.abd5487.
- [9] A. Wajnberg *et al.*, "Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months," *Science*, p. eabd7728, Oct. 2020, doi: 10.1126/science.abd7728.
- [10] P. Figueiredo-Campos *et al.*, "Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients and healthy volunteers up to 6 months post disease onset," *Eur. J. Immunol.*, p. eji.202048970, Nov. 2020, doi: 10.1002/eji.202048970.
- [11] J. M. Dan *et al.*, "Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection," *Immunology*, preprint, Nov. 2020. doi: 10.1101/2020.11.15.383323.
- [12] S. Crotty, "T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases," *Immunity*, vol. 50, no. 5, pp. 1132–1148, May 2019, doi: 10.1016/j.immuni.2019.04.011.
- [13] A. Iwasaki, "What reinfections mean for COVID-19," *The Lancet Infectious Diseases*, p. S1473309920307830, Oct. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30783-0.
- [14] F. J. Ibarondo *et al.*, "Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19," *N Engl J Med*, vol. 383, no. 11, pp. 1085–1087, Sep. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2025179.
- [15] H. Ward *et al.*, "Declining prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2: a community study of 365,000 adults," *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*, preprint, Oct. 2020. doi: 10.1101/2020.10.26.20219725.
- [16] D. Stadlbauer *et al.*, "Repeated cross-sectional sero-monitoring of SARS-CoV-2 in New York City," *Nature*, Nov. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2912-6.
- [17] D. F. Gudbjartsson *et al.*, "Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland," *N Engl J Med*, vol. 383, no. 18, pp. 1724–1734, Oct. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2026116.
- [18] A. S. Iyer *et al.*, "Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients," *Sci. Immunol.*, vol. 5, no. 52, p. eabe0367, Oct. 2020, doi: 10.1126/sciimmunol.abe0367.
- [19] T. J. Ripberger *et al.*, "Orthogonal SARS-CoV-2 Serological Assays Enable Surveillance of Low-Prevalence Communities and Reveal Durable Humoral Immunity," *Immunity*, vol. 53, no. 5, pp. 925–933.e4, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.immuni.2020.10.004.
- [20] E. Pradenas *et al.*, "Stable neutralizing antibody levels six months after mild and severe COVID-19 episode," *Immunology*, preprint, Nov. 2020. doi: 10.1101/2020.11.22.389056.
- [21] A. T. Huang *et al.*, "A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity," *Nature Communications*, vol. 11, no. 1, p. 4704, Sep. 2020, doi: 10.1038/s41467-020-18450-4.
- [22] J. Braun *et al.*, "SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19," *Nature*, vol. 587, no. 7833, pp. 270–274, Nov. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2598-9.
- [23] N. Le Bert *et al.*, "SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls," *Nature*, vol. 584, no. 7821, pp. 457–462, Aug. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2550-z.