

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

## Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19<sup>1</sup>

*Handwritten signature and date: 12/14/2020*

Parecer sobre a Vacinação de Pessoas Recuperadas de Infecção por SARS-CoV-2 – II

*Graca Freitas*  
Diretora-Geral da Saúde

### Enquadramento

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC) emitiu um primeiro parecer sobre vacinação de pessoas recuperadas de COVID-19, a 16 de dezembro de 2020. Nesse parecer, recomendou que pessoas com infeção comprovada por SARS-CoV-2 não deviam ser priorizadas na primeira fase de vacinação, considerando que o número de vacinas era limitado, e que, nesse contexto, o acesso às vacinas devia ser priorizado para as pessoas em situação de maior risco ou vulnerabilidade que não tinham ainda tido a possibilidade de desenvolver resposta imunológica após a infeção natural (princípio da maximização do benefício).

De acordo com o mesmo parecer, a recomendação para as fases seguintes de vacinação devia considerar a evolução do conhecimento, nomeadamente, face à duração da imunidade protetora, bem como a disponibilidade de vacinas, pelo que se torna oportuno emitir um novo parecer que reflete o conhecimento científico à data.

### Imunidade conferida pela infeção natural por SARS-CoV-2

Existe um amplo consenso de que a infeção por SARS-CoV-2, mesmo que assintomática, conduz à aquisição de imunidade protetora<sup>1</sup>. A este propósito, importa referir que alguns marcadores podem não ser um indicador preciso do estado de imunidade, por exemplo, existe correlação entre a gravidade da doença e a depleção de linfócitos T<sup>2-4</sup>. Contudo, são os doentes com doença mais ligeira aqueles que têm títulos mais baixos de anticorpos contra SARS-CoV-2<sup>5-7</sup>. Também são as pessoas que tiveram doença grave e crítica, aquelas 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 alguns quadros clínicos hiperinflamatórios observados na COVID-19<sup>8</sup>.

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

Nas pessoas com doença mais ligeira, admite-se que ocorreu uma resposta inata mais robusta pouco tempo após a infeção, a qual aparenta ter sido suficiente para travar a generalização da virémia - possivelmente é o que também se sucede em crianças infetadas com SARS-CoV-2, o que justifica a sua menor sintomatologia<sup>9</sup>.

Existe alguma divergência em diferentes publicações nos resultados da quantificação, em indivíduos que testaram positivo para SARS-CoV-2, do título de anticorpos e, especificamente, de anticorpos neutralizantes<sup>6,10</sup>. Estas diferenças podem refletir condições experimentais distintas e a utilização de métodos quantitativos com diferente fiabilidade, já que o mesmo método, aplicado em locais diferentes, apresenta habitualmente resultados muito próximos, havendo uma diferença significativa entre os métodos analíticos utilizados para a quantificação de anticorpos, onde a generalidade desses métodos não permite determinar o título de anticorpos neutralizantes<sup>10,11</sup>.

Existe evidência que a infeção por SARS-CoV-2 induz anticorpos neutralizantes e respostas das células T dirigidas aos antígenos virais<sup>12</sup>. Na verdade, para a produção de anticorpos neutralizantes, por infeção natural, e também após vacinação, é necessária a participação coordenada de células B e de células T *helper* foliculares, um subgrupo das células CD4<sup>13</sup>.

Em suma, **está demonstrada a persistência de imunidade duradora (com dados até cerca de 10 meses) que não depende simplesmente da presença de anticorpos contra proteínas de SARS-CoV-2**. De qualquer modo, todos os parâmetros imunitários são indicadores indiretos da resposta imunitária, razão pela qual a proteção conferida por vacinação é aferida pela proteção contra infeção e não por parâmetros imunológicos. Deste modo, **a evidência mais sólida quanto à proteção de reinfeção que as pessoas que recuperaram de infeção por SARS-CoV-2 mantêm, provém de estudos de reinfeção**.

### **Reinfeções por SARS-CoV-2**

Os **casos de reinfeção em indivíduos recuperados de doença COVID-19**, confirmada laboratorialmente através da deteção do RNA/antígeno viral ou pela deteção de anticorpos anti-SARS-CoV-2, **têm sido reportados raramente e de forma esporádica**. Apesar de não estarem ainda disponíveis estudos da evidência direta desta proteção, os dados já publicados mostram indiretamente que a infeção natural reduz o risco de reinfeção (sintomática ou assintomática) em 80 a 100% dos casos, por um período de 5 a 7 meses, correspondendo a

percentagens mais baixas a infeção assintomática (deteção de RNA viral)<sup>1</sup>. Alguns estudos estimam que a proteção contra a reinfeção (avaliada por PCR e independente da doença) é mais baixa em indivíduos com 65 e mais anos, comparativamente com os mais jovens, podendo esta ser mesmo inferior a 50%<sup>1,14</sup>. O aumento da imunidade adquirida após infeção natural e a redução da frequência das reinfeções constituem fatores importantes para a redução da transmissibilidade do SARS-CoV-2 na comunidade<sup>1</sup>. Não é, no entanto, possível excluir que casos de reinfeção tenham a capacidade de transmitir a infeção por SARS-CoV-2 a indivíduos suscetíveis.

Os estudos de coortes de indivíduos com infeção prévia por SARS-CoV-2 (confirmada por PCR ou pela presença de anticorpos) mostram a **quase inexistência de reinfeções sintomáticas nos meses seguintes à primeira infeção**, quando comparados com casos sem infeção anterior ou seronegativos. Estudos realizados em profissionais de saúde, no Reino Unido, demonstraram que a infeção anterior, sintomática e confirmada por PCR, reduziu a deteção de reinfeções sintomáticas em, pelo menos, 90% dos casos, e que mesmo quando considerados todos os casos suspeitos de reinfeção, a redução de reinfeções foi de 75%, durante, pelo menos, 5 meses<sup>15</sup>. Um estudo realizado em 1 038 profissionais de saúde, com infeção anterior, não detetou casos de COVID-19 sintomáticos até 7 meses após a primeira infeção, suportando a baixa frequência de casos de reinfeção sintomática e a evidência da existência de proteção contra a infeção sintomática na população jovem adulta por um período de, pelo menos, 6 meses<sup>16</sup>.

Um outro estudo realizado na comunidade, numa coorte de 43 044 casos de infeção por SARS-CoV-2, evidenciou o baixo risco de reinfeção (0,01%) tendo sido estimada uma eficácia superior a 90% da infeção natural contra a reinfeção. As reinfeções foram raras e apresentaram-se como doença ligeira, tendo sido notificadas uma situação de doença grave e duas de doença de gravidade moderada<sup>17</sup>.

Estudos que confirmaram a reinfeção por PCR, independentemente da presença ou ausência de sintomatologia, estimaram que a infeção natural tem uma efetividade de 80 a 90% contra a reinfeção<sup>14,18</sup>. No grupo de indivíduos com idade superior a 65 anos foi observada uma efetividade de 47,1%, inferior à população em geral, podendo ser indicativo de uma menor proteção conferida pela infeção natural contra a reinfeção neste grupo etário em particular, embora este estudo tenha a limitação de não ter avaliado doença sintomática<sup>14</sup>. No entanto, a avaliação da proteção contra a reinfeção em estruturas residenciais para idosos num estudo realizado no Reino Unido, onde foi verificada uma elevada taxa de infeção numa primeira fase, veio evidenciar que a presença de anticorpos funcionais está relacionada com imunidade

protetora, tendo sido estimada uma efetividade de 96% contra a reinfeção neste contexto<sup>19</sup>, considerando que a doença sintomática e assintomática.

Importa notar que os estudos que têm avaliado a eficácia das diferentes vacinas que estão em utilização utilizaram como *outcome* primário a redução de infeção sintomática, e como *outcome* secundário a redução de doença grave e morte, num período de poucos meses após a vacinação. Assim, para podermos comparar o grau de proteção que a infeção natural confere a uma reinfeção com a proteção adquirida pela vacinação devemos considerar a proteção para doença sintomática, em primeiro lugar. Em relação a este ponto, **os estudos publicados são unânimes em mostrar que a infeção natural permite adquirir uma proteção contra doença sintomática igual ou superior aos valores de proteção reportados nos ensaios clínicos para as vacinas<sup>1</sup>**. Note-se ainda que a infeção natural, ao contrário da vacinação, conduz à produção de IgA, em virtude da resposta imunitária associada às mucosas. Deste modo, é mecanisticamente mais provável o estabelecimento de uma barreira imunitária à colonização das mucosas por SARS-CoV-2. Há que notar, ainda, que os estudos até agora realizados, apresentam algumas limitações, pois não avaliam a possibilidade de transmissão da infeção em casos de reinfeção nem analisam a carga viral presente nas amostras respiratória de casos de reinfeção. O período temporal em que os estudos foram realizados, não incluiu o período de circulação crescente das variantes do SARS-CoV-2 (*variants of concern; VOC*), o que sugere a necessidade de atualização em breve dos dados apresentados.

### **Reinfeção e infeção em vacinados: o papel das variantes**

A proteção que é conferida, por vacinas ou por uma infeção primária, contra as linhagens emergentes do vírus SARS-CoV-2 que apresentam mutações na proteína *spike* do vírus, é presentemente objeto de ativa investigação. Há três linhagens em circulação particularmente importantes, devido à sua elevada prevalência e à sua expressão fenotípica. São as linhagens B.1.1.7, B.1.351 e P.1, conhecidas vulgarmente por, respetivamente, variante do Reino-Unido (Kent), da África do Sul e do Brasil (Manaus). Estas variantes incluem alterações nucleótídicas não-sinónimas, nomeadamente as E484K, N501Y e/ou K417N no segmento do RNA do vírus que codifica a região RBD (*Receptor Binding Domain*) da proteína *spike*. A associação entre estas três mutações aparenta ter evoluído de forma convergente, selecionada por favorecer a adaptabilidade do vírus em termos de transmissibilidade e capacidade de evasão de anticorpos presentes em indivíduos que tenham tido infeção anterior com a linhagem que prevaleceu até

finais de 2020<sup>20,21</sup>. Alguns estudos *in vitro*, mostram evidência de menor sensibilidade das variantes emergentes portadoras das mutações E484K e K417N a anticorpos de plasma convalescente e de plasma de indivíduos recentemente vacinados<sup>22-24</sup>. Ambas as mutações estão nas variantes B.1.351 e P.1.

#### Variante B.1.1.7

Em Portugal, a variante B.1.1.7 é presentemente a mais prevalente entre os novos casos de infeção. Em março de 2021 atingiu 82,9% das sequenciações efetuadas em Portugal<sup>25</sup>, apresentando tendência crescente desde pelo menos o início de 2021. Na mesma data, a variante B.1.351 representava apenas 2,5% das sequenciações e a P.1 representava 0,4%.

A variante B.1.1.7 inclui a mutação N501Y, a qual aumenta a afinidade do vírus pela enzima recetora nas células hospedeiras ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2). A B.1.1.7 associa-se a uma maior carga viral no trato respiratório superior dos infectados, o que provavelmente explica a sua maior transmissibilidade<sup>26</sup>. Experiências *in vitro* com pseudovírus portadores das mutações da variante B.1.1.7, mostraram menor sensibilidade à ação neutralizante de anticorpos de vacinados com as vacinas da Pfizer/BioNTech, da Moderna e da Novavax, contudo, a titulação de anticorpos dos vacinados foi suficiente para ocorrer neutralização completa, sendo improvável que esta linhagem escape à proteção induzida pelas vacinas referidas<sup>27,28</sup>. A introdução da mutação E484K na variante B.1.1.7, recentemente detetada no Reino Unido, pode, contudo, causar uma redução mais substancial na ação neutralizadora dos anticorpos induzidos pelas vacinas<sup>23</sup>.

Passando da investigação laboratorial para a eficácia em ensaio de fase III, a eficácia da vacina da AstraZeneca contra a B.1.1.7 foi comparada com a eficácia contra a linhagem selvagem, anteriormente prevalente no Reino Unido<sup>29</sup>. Embora a titulação média de anticorpos contra a B.1.1.7 fosse cerca de nove vezes inferior à titulação contra a linhagem selvagem, não se detetou diferença de eficácia da vacina contra infeções B.1.1.7 e não-B.1.1.7. A demonstração de menor sensibilidade dos anticorpos induzidos pelas vacinas é importante, mas não prova só por si que uma vacina tem menor efetividade clínica, uma vez que, os títulos de anticorpos neutralizantes *in vivo* estão frequentemente num excesso face ao que seria necessário para neutralização *in vitro*, e à semelhança da infeção, a vacinação induz outras respostas protetoras, quer do sistema imunitário inato quer do adaptativo<sup>30-32</sup>.

Os estudos observacionais que comparam a probabilidade de indivíduos recuperados de uma infeção primária com a linhagem que prevalecia antes da B.1.17 serem reinfectados com a

mesma linhagem ou com a B.1.1.7, também sugerem que a probabilidade é idêntica para as duas. A proteção conferida pela infeção anterior contra reinfeção, aparenta ser idêntica para reinfeção pela linhagem antiga ou pela variante B.1.1.7<sup>33,34</sup>.

#### Variantes B.1.351 e P.1

A informação disponível para as variantes B.1.351 e P.1, menos frequentes em Portugal, é mais limitada. No que respeita à B.1.351, um estudo da África do Sul onde a variante é prevalente, sugere que uma infeção anterior (presumivelmente não-B.1.351) aparenta não proteger contra reinfeção pela B.1.351<sup>35</sup>. Os ensaios das vacinas da Novavax e AstraZeneca conduzidos na África do Sul, também estimaram eficácias menores contra doença sintomática pela variante B.1.351, respetivamente, 55% e 10%<sup>36,37</sup>.

Isto é corroborado por estudos laboratoriais que indicam a B.1.351 apresentar maior resistência à neutralização por anticorpos de plasma convalescente, plasma de vacinados e anticorpos monoclonais<sup>24,38,39</sup>. Não obstante, a resposta celular (CD4+ e CD8+) à infeção por B.1.351 por parte de convalescentes e de vacinados com vacinas genéticas (mRNA) não aparenta ser significativamente afetada, sugerindo que, apesar da reinfeção ser possível, a probabilidade de doença sintomática é menor<sup>32</sup>.

No que respeita à variante P.1, alguma evidência observacional associa-a a maior risco de reinfeção, podendo ser uma explicação possível para o ressurgimento da doença na região de Manaus, Brasil<sup>40,41</sup>. Em laboratório, o plasma convalescente apresentou uma capacidade de neutralização da variante P.1 pelo menos seis vezes inferior à capacidade para a linhagem previamente dominante no Brasil<sup>42</sup>. À semelhança da B.1.351, contudo, a resposta celular à infeção pela P.1 por parte de convalescentes e de vacinados (com vacinas mRNA), não aparentou ser significativamente afetada<sup>32</sup>.

Em suma, de momento a informação sobre a influência das variantes emergentes na probabilidade de reinfeção é ainda limitada. É previsível que tanto a infeção primária, causada por uma linhagem anteriormente dominante do SARS-CoV-2, como as vacinas, induzam uma resposta imunológica humoral, dirigida a epítomos da proteína *spike* apresentando diferentes configurações. Devem também induzir uma resposta celular (células T) que tem como alvo diferentes conjuntos de epítomos lineares. As mutações que caracterizam as novas variantes e que resultam em atenuação da ligação a anticorpos ou atenuação da ligação a recetores de células T, reduzem o grau de proteção individual à infeção, mas não a eliminam totalmente<sup>22,32</sup>. Isto é corroborado pelas notícias oriundas de vários países, relativas a surtos ligados a variantes

emergentes, os quais ocorreram em lares entre residentes predominantemente vacinados<sup>1</sup>. A maioria dos infetados, contudo, não apresentou doença grave.

É provável que estas variantes, favorecidas pela sua maior transmissibilidade, se venham a tornar dominantes, à semelhança do que já se passa com a B.1.1.7 em Portugal e em outros países europeus. De momento, contudo, **a evidência existente sugere que a proteção imunitária induzida por variantes prévias ou pela vacinação será pelo menos temporariamente eficaz contra infeção sintomática.**

### Vacinação em pessoas com história de Infeção por SARS-CoV-2

A resposta à vacinação de pessoas recuperadas de infeção por SARS-CoV-2 tem sido avaliada em estudos com amostras pequenas com vacinas mRNA. No entanto, são todos convergentes em que **a resposta a uma dose única de vacina é igual ou superior à obtida com duas doses de vacina em populações *naïve*, tendo as características de uma resposta imune secundária (*boost*)**<sup>43-46</sup>. Esta resposta foi quantificada pela produção de anticorpos específicos e, num dos estudos, também pela resposta imunitária celular<sup>46</sup>.

Um destes estudos analisou ainda a resposta vacinal, consoante a infeção prévia fora ou não sintomática – tendo sido a resposta idêntica nos dois grupos<sup>44</sup>.

Não há dados sobre eventuais diferenças da resposta imunitária em função do período que mediou entre a infeção e a vacinação.

Para a obtenção de uma resposta imunitária mais robusta e com maior afinidade dos anticorpos produzidos, o intervalo das doses entre vacinas inativadas deve ser, no mínimo, de 4 meses para permitir a diferenciação da maturação dos linfócitos B dos centros germinativos. Este conceito é aplicado na posologia de algumas vacinas inativadas (como as vacinas contra hepatite A e B e Papilomavírus) em que foi estabelecido um mínimo de seis meses entre doses da mesma vacina em esquemas de vacinação com duas imunizações sequenciais<sup>47</sup>.

**O benefício da vacinação de pessoas previamente infetadas não está demonstrado, quer na prevenção da infeção e transmissão, quer na prevenção de doença.** De facto, nos ensaios que suportaram a aprovação das vacinas atualmente disponíveis para administração na União Europeia, i.e. Comirnaty®, COVID-19 Vaccine Moderna®, Vaxzevria® (anteriormente designada por COVID-19 Vaccine AstraZeneca®) e COVID-19 Vaccine Janssen® incluíram entre os indivíduos recrutados um baixo número de pessoas com infeção prévia por SARS-CoV-2 o que não permitiu

o estabelecimento da eficácia destas vacinas nestes indivíduos (545 pessoas na vacina Comirnaty<sup>48</sup>; 343 pessoas na vacina COVID-19 Vaccine Moderna<sup>49</sup>; 345 pessoas na vacina Vaxzevria<sup>o</sup>; e 2 151 pessoas na vacina COVID-19 Vaccine Janssen<sup>50</sup>). Contudo, para a vacina Vaxzevria<sup>o</sup>, é referido que nos participantes seropositivos antes da vacinação, a resposta imunitária não aumentou muito após a segunda dose, o que é consistente com um *plateau* imunológico observado com outras vacinas<sup>49</sup>. Para a vacina COVID-19 Vaccine Janssen<sup>o</sup>, apesar de limitados, os resultados observados indicam que a resposta imunológica nas pessoas seropositivas é semelhante ou mesmo mais elevada com a mesma taxa quando comparada com a observada nas pessoas seronegativas antes da vacinação<sup>50</sup>.

Relativamente à segurança das vacinas em pessoas seropositivas para a SARS-CoV-2 antes da vacinação, não foram observadas, nestes estudos, reações adversas distintas daquelas observadas na restante população estudada. Na verdade, e tomando como exemplo a vacina Comirnaty<sup>o</sup>, a taxa de eventos adversos em pessoas seropositivas foi mesmo inferior (22%) quando comparada com pessoas seronegativas (27%) não tendo sido detetados preocupações específicas com a segurança das vacinas nesta subpopulação<sup>48</sup>.

Antecipa-se por isso que o perfil de segurança em indivíduos seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 é seja semelhante ao observado na restante população.

Contudo, as pessoas que tiveram infeção prévia demonstraram uma frequência significativamente maior de eventos adversos, tais como fadiga, dor de cabeça, calafrios, febre, mialgia ou astralgia ( $P < 0,001$ ), semelhante à verificada com a segunda dose de vacina em pessoas sem infeção prévia<sup>43</sup>.

Um subgrupo que deve merecer uma análise diferenciada é o das **pessoas que tiveram doença grave e prolongada**, habitualmente associada a uma resposta inflamatória intensa. Nesta população a relação risco benefício da vacinação pode ser alterada por dois fatores: está demonstrada uma resposta serológica mais forte com títulos de anticorpos mais elevados que persistem mais tempo e existe o risco teórico de a vacinação poder desencadear nova resposta inflamatória pelo novo estímulo antigénico<sup>51</sup>.

Atendendo a que a taxa de reinfeção sintomática até pelo menos 6 meses após a infeção é muito reduzida, e à persistência de imunidade humoral e celular demonstrada até 8-10 meses de pós infeção, **não está ainda definido qual o momento ideal para a vacinação de pessoas previamente infetadas.**

## Recomendação

Os casos documentados de COVID-19 grave por reinfeção por SARS-CoV-2 são muito raros, pelo que se mantém a premissa da priorização da vacinação das pessoas não imunizadas por infeção natural, pertencentes aos grupos de maior risco de complicações e morte por COVID-19.

Contudo, face a um eventual benefício da vacinação dos recuperados de infeção por SARS-CoV2 há mais de 6 meses, e, confirmando-se a previsão do aumento progressivo da disponibilidade de vacinas contra a COVID-19 em Portugal neste trimestre de 2021, o que coincide com a Fase 2 da Campanha de Vacinação contra a COVID-19, a CTVC considera que:

1. **Podem ser vacinadas as pessoas recuperadas de infeção por SARS-CoV-2**, nos termos da Norma 020/2020 da DGS, **há pelo menos seis meses**, e que pertençam aos grupos prioritários definidos para a Fase 1 e 2 do Plano de Vacinação, nos termos da Norma 002/2021 da DGS.
2. Estas pessoas devem ser vacinadas com **uma dose de vacina, independentemente de ser uma vacina com um esquema vacinal de uma ou de duas doses.**
3. As pessoas que tiveram doença grave e prolongada, devem consultar o médico assistente para a decisão de vacinação.
4. Não devem ser utilizados testes serológicos para SARS-CoV-2 para qualquer decisão sobre a vacinação contra a COVID-19.

Lisboa, 12 de abril de 2021.

*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, Válder R. Fonseca (coordenador).*

  
Válder R. Fonseca  
Coordenador da CTVC

## Bibliografia

1. European Centre for Disease Prevention and Control. *Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly- infected individuals with documented previous infection or vaccination*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/sars-cov-2-transmission-newly-infected-individuals-previous-infection> (2021).
2. Mathew, D. *et al.* Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* **369**, 1209 (2020).
3. Laing, A. G. *et al.* A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat. Med.* **26**, 1623–1635 (2020).
4. Wang, F. *et al.* Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in covid-19 pneumonia. *J. Infect. Dis.* **221**, 1762–1769 (2020).
5. Wang, Y. *et al.* Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J. Clin. Invest.* **130**, 5235–5244 (2020).
6. Long, Q. X. *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* **26**, 1200–1204 (2020).
7. Seow, J. *et al.* Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat. Microbiol.* **5**, 1598–1607 (2020).
8. Grifoni, A. *et al.* Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* **181**, 1489-1501.e15 (2020).
9. Pierce, C. A. *et al.* Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci. Transl. Med.* **12**, (2020).
10. Wajnberg, A. *et al.* Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science (80-. )*. **370**, 1227–1230 (2020).
11. Figueiredo-Campos, P. *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.* **50**, 2025–2040 (2020).
12. Dan, J. M. *et al.* Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science (80-. )*. **371**, (2021).
13. Crotty, S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity* **50**, 1132–1148 (2019).
14. Hansen, C. H., Michlmayr, D., Gubbels, S. M., Mølbak, K. & Ethelberg, S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *6736*, 1–9 (2021).
15. Hall, V. J. *et al.* Do Antibody Positive Healthcare Workers Have Lower SARS-CoV-2 Infection Rates than Antibody Negative Healthcare Workers? Large Multi-Centre Prospective Cohort Study (The SIREN Study), England: June to November 2020. *SSRN Electron. J.* (2021) doi:10.2139/ssrn.3768524.
16. Hanrath, A. T., Payne, B. A. I. & Duncan, C. J. A. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. *J. Infect.* **82**, e29–e30 (2021).
17. Abu-Raddad, L. J. *et al.* SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. *medRxiv* 2021.01.15.21249731 (2021).
18. Harvey, R. A. *et al.* Real-world data suggest antibody positivity to SARS-CoV-2 is associated with a decreased risk of future infection. *medRxiv* **157**, 1–19 (2020).
19. Jeffery-Smith, A. *et al.* Antibodies to SARS-CoV-2 protect against re-infection during outbreaks in care homes, September and October 2020. *Eurosurveillance* **26**, (2021).
20. Davies, N. G. *et al.* Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science (80-. )*. **3055**, eabg3055 (2021).
21. Tegally, H. *et al.* Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related

- coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv* 2, (2020).
22. Wang, Z. *et al.* mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature* (2021) doi:10.1038/s41586-021-03324-6.
  23. Collier, D. A. SARS-CoV-2 B.1.1.7 sensitivity to mRNA vaccine-elicited, convalescent and monoclonal antibodies. *medRxiv* (2021) doi:10.1101/2021.01.19.21249840v3.
  24. Stamatatos, L. *et al.* A single mRNA immunization boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* 10.1126/science.abg9175 (2021).
  25. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. *Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal. Relatório de Situação, 2 de Abril de 2021.* vol. 2 <https://insaflu.insa.pt/covid19/> (2021).
  26. Kidd, M. *et al.* S-variant SARS-CoV-2 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-QPCR. *medRxiv* (2020) doi:10.1101/2020.12.24.20248834.
  27. Muik, A. *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* (80-. ). **371**, 1152–1153 (2021).
  28. Shen, X. *et al.* SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell Host Microbe* (2021) doi:10.1016/j.chom.2021.03.002.
  29. Emary *et al.* Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7) *Lancet* 10.2139/ssrn.3779160, 2021.
  30. Gaebler, C. *et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* **591**, doi:10.1038/s41586-021-03207 (2021).
  31. Rodda, L. B. *et al.* Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell* **184**, 169-183.e17 (2021).
  32. Alison Tarke, A. *et al.* Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4 + and CD8 + T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. *bioRxiv* 2021.02.27.433180 (2021).
  33. Nell, P. *et al.* Investigation of novel SARS-CoV-2 variant Variant of Concern 202012 / 01 Technical briefing 2: Nomenclature of variants in the UK Current epidemiological findings. *Public Heal. Engl.* **70**, 1–12 (2020).
  34. Graham, M. S. *et al.* The effect of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 on symptomatology, re-infection and transmissibility. *medRxiv* 2021.01.28.21250680 (2021).
  35. Shinde, V., Bhorat, Q. & Lalloo, U. Preliminary Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.351 Variant. *medrxiv* 2021/03/03/2021.02.25.21252477 (2021).
  36. Novavax. Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials. *Novavax* 2021–2022 (2021).
  37. Madhi, S. A. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *NEJM* DOI: 10.1056/NEJMoa2102214 (2021).
  38. Wang, P. *et al.* Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* (2021) doi:10.1038/s41586-021-03398-2.
  39. Wibmer, C. K. *et al.* SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat. Med.* **2**, (2021).
  40. Sabino, E. C. *et al.* Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet* **397**, 452–455 (2021).
  41. Faria, N. R. *et al.* Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv* doi: 10.1101/2021.02.26.21252554.
  42. de Souza, W. M. *et al.* Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination. *The Lancet*, <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3793486> (2021).
  43. Krammer, F. *et al.* Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *medRxiv* 2021.01.29.21250653 (2021).

44. Saadat, S. et al. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in HCWs Previously Infected With SARS-CoV-2. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **383**, 2320–2332 (2020).
45. Ebinger, J. E. et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with. *Nat. Med.* doi:10.1038/s41591-021-01325-6.
46. Prendecki, M. et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet* **6736**, 25–28 (2021).
47. Stanley A. Plotkin. *Plotkin's Vaccines*. (Elsevier, 2018). doi:https://doi.org/10.1016/C2013-0-18914-3.
48. European Medicines Agency. Assessment report Committee for Medicinal Products for Human Use - Comirnaty. *EMA* vol. 9 0–140 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf) (2021).
49. European Medicines Agency. Assessment report Committee for Medicinal Products for Human Use - Moderna. vol. 31 0–169 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf) (2021).
50. European Medicines Agency. Assessment report Committee for Medicinal Products for Human Use - Janssen. vol. 31 0–218 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf) (2021).
51. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. **2**, 1–15 (2021).
52. European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA. **28** (2021).

## Anexo - Decisão de vacinação de recuperados de infeção por diferentes países europeus

A decisão de vacinação de recuperados de infeção por diferentes países, alguns com intervalos curtos (3 meses), pode comprometer o conhecimento da evolução da imunidade protetora pós infeção e motivar um escalar do número de doses a administrar sem conhecimento real do seu benefício. Seria muito útil para o processo de recomendação de vacinação a existência de evidência estabelecida por um estudo em que fosse avaliada a estratégia de vacinação versus não vacinação de recuperados de infeção.

**Tabela 1** - Decisão de diferentes países europeus relativamente à administração de uma dose da vacina contra a COVID-19 após infeção por SARS-CoV-2<sup>52</sup>

| Países     | Período para administração de uma dose de vacina contra a COVID-19, em pessoas com infeção prévia de SARS-CoV-2  |
|------------|--|
| Áustria    | Uma dose, 6-8 meses após infeção (para todas as vacinas em uso)  |
| Estónia    | Uma dose, 1 semana a 6 meses após recuperação da infeção   |
| Itália     | Uma dose, pelo menos 3 meses após a infeção, e preferencialmente com seis meses após infeção documentada (não é válido para pessoas imunocomprometidas)  |
| Eslováquia | Uma dose, 3 meses após a infeção (para todas as vacinas aprovadas, perante decisão do médico ou da pessoa a ser vacinada)  |
| Espanha    | Uma dose, 6 meses após a infeção, em pessoas com 55 ou mais anos de idade (recomendação da vacina de acordo com os grupos prioritários)  |
| Noruega    | Uma dose, 3 meses após recuperação (para todas as vacinas em utilização). Terão de ter um teste laboratorial que confirme a infeção. A Noruega tem um registo nacional para todos os testes positivos. |

A presente tabela, retirada do *Technical Report* do ECDC<sup>52</sup>, que carecia de dados atualizados referentes a Portugal, demonstra a decisão de diferentes países europeus relativamente ao período de tempo para a administração de uma dose após infeção por SARS-CoV-2.

