

Imunidade natural contra a COVID-19

Informe científico
10 de maio de 2021



OPAS

Principais mensagens:

- Nas quatro semanas após a infecção, 90%-99% dos indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 desenvolvem anticorpos neutralizantes detectáveis.
- A força e a duração da resposta imune ao SARS-CoV-2 ainda não foram totalmente elucidadas, e os dados atualmente disponíveis sugerem que podem variar de acordo com a idade e a gravidade dos sintomas. Os dados científicos disponíveis sugerem que, na maioria das pessoas, a resposta imune permanece robusta e protege contra reinfecção por pelo menos 6-8 meses após a infecção (o acompanhamento mais longo com fortes evidências científicas atualmente é de aproximadamente 8 meses).
- Algumas variantes do vírus SARS-CoV-2, com alterações importantes na proteína da espícula, têm suscetibilidade reduzida à neutralização por anticorpos no sangue. Enquanto os anticorpos neutralizantes visam principalmente à proteína da espícula, a imunidade celular desencadeada pela infecção natural também tem como alvo outras proteínas virais, que tendem a ser mais preservadas nas variantes do que a proteína da espícula. A capacidade de variantes emergentes (variantes de interesse e variantes de preocupação) de escapar à resposta imune está sendo investigada por pesquisadores em todo o mundo.
- Existem muitos testes sorológicos disponíveis que medem a resposta de anticorpos à infecção pelo SARS-CoV-2, mas atualmente os correlatos de proteção não estão bem esclarecidos.

Objetivo do informe científico

Este informe científico substitui o Informe Científico da Organização Mundial da Saúde (OMS) intitulado *Immunity passports in the context of COVID-19* [Passaportes de imunidade no contexto da COVID-19], publicado em 24 de abril de 2020.¹ A atualização aborda aquilo que já se sabe sobre a imunidade contra o SARS-CoV-2 decorrente da infecção natural. Mais informações sobre considerações sobre comprovantes ou “passaportes” de vacinação serão abordadas em uma atualização da orientação provisória da OMS, conforme solicitado pelo Comitê de Emergência para COVID-19.²

Métodos

Foi realizada uma rápida revisão sobre o assunto e buscas regulares foram realizadas em periódicos científicos por artigos sobre imunidade contra a COVID-19, a fim de garantir a inclusão de todos os estudos grandes e robustos disponíveis na literatura no momento em que este documento foi redigido.

Resposta imune à infecção natural pela COVID-19

A exposição prévia ao SARS-CoV-2 pode ser avaliada com base na detecção de anticorpos específicos contra o vírus no soro. Os anticorpos neutralizantes funcionais (em inglês, NAb - *neutralizing antibodies*) são aqueles capazes de neutralizar o vírus, bloqueando a sua entrada na célula.

Estudos de coorte de grande porte relataram que 90%-99% dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 desenvolvem anticorpos neutralizantes nas 2-4 semanas após a infecção.³⁻⁷ Uma pequena proporção de indivíduos não desenvolvem NAbs após infecção pelo SARS-CoV-2, por motivos ainda não esclarecidos.⁷ Indivíduos com infecção leve ou assintomática tendem a ter concentrações menores de anticorpos do que aqueles com quadro grave da doença, e alguns estudos indicam que, em alguns indivíduos, ocorre redução nas concentrações de anticorpos alguns meses após a infecção.⁶⁻¹⁰ Estudos destinados a detectar memória imunológica, incluindo avaliação da imunidade celular por meio de testes para presença de linfócitos B de memória e linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, mostraram uma imunidade robusta seis meses após a infecção, em 95% dos indivíduos estudados, incluindo indivíduos com infecção assintomática, leve, moderada e grave.¹¹

Correlatos de proteção contra a doença

Ainda não se sabe quanto à imunidade celular, em comparação à imunidade humoral, contribui para a proteção após a infecção natural. Estudos apontam para os anticorpos neutralizantes como elemento crucial da proteção imunológica, sendo que a imunidade celular provavelmente proporciona uma proteção adicional no longo prazo, principalmente contra quadro grave da doença e morte.¹²⁻¹⁵ Ainda não se sabe claramente por quanto tempo a proteção dura em geral, e isso pode diferir dependendo da gravidade da doença.⁷ Para outros coronavírus humanos (hCoV), hCoV-OC43, hCoV-229E, hCoV-NL63 e hCoV-HKU-1, que causam a gripe comum, os anticorpos permanecem por pelo menos um ano após a infecção, uma significativa variabilidade inter-humanos,¹⁶ enquanto os anticorpos contra vírus mais próximos, MERS-CoV e SARS-CoV-1, que causam, respectivamente, a síndrome respiratória do oriente médio e a síndrome respiratória aguda grave, continuam sendo detectados por anos.¹⁷⁻²¹

Reinfecção

Embora raramente relatado até o momento, pode ocorrer reinfecção pelo SARS-CoV-2. Quatro grandes estudos do Reino Unido, Estados Unidos da América e Dinamarca estimaram que a infecção pelo SARS-CoV-2 proporcionou proteção de 80%-90% contra reinfecção por até sete meses, e até 94% contra doença sintomática.²²⁻²⁵ Estimou-se que o nível de proteção contra reinfecção, avaliado pela positividade do PCR, foi de 50% em pessoas com mais de 65 anos.²⁴

Variantes do SARS-CoV-2 e implicações para a imunidade

Quanto mais o vírus SARS-CoV-2 circula, mais oportunidades ele tem de mudar por meio de um processo de evolução natural. O surgimento de variantes do vírus pode criar novos desafios. Atualmente, três variantes do vírus, B.1.1.7, B.1.351 e P.1, com maior transmissibilidade ou potencial de escape imune parcial, são caracterizadas como variantes globais de preocupação (em inglês, VOC - *variant of concern*) pela OMS e circulam em muitos países. Já foram relatadas evidências de menor susceptibilidade de algumas variantes do SARS-CoV-2 (por ex. P.1 e B.1.351) aos anticorpos neutralizantes naturais (ou induzidos por vacinas),²⁶⁻²⁹ levando ao receio de que a reinfecção após infecção natural (ou infecção de escape após a vacinação) pode ser maior em contextos em que essas variantes estão circulando intensamente.³⁰ Vale ressaltar que estudos recentes mostraram que as VOCs globais atuais provavelmente não têm impacto na reatividade de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ T em doadores e vacinados expostos à COVID-19, mas ainda não se sabe claramente como essa observação se aplica à proteção contra reinfecção ou infecção de escape após a vacinação.

Medição da resposta imune

A resposta imune após infecção por um vírus pode ser medida pela detecção de anticorpos específicos contra o vírus em questão, como IgA, IgM, IgG ou anticorpos totais, usando-se imunoenaios, e pela detecção de linfócitos B de memória sensibilizados e/ou linfócitos T CD4 e CD8, que requerem testes mais complicados. A resposta imune mais frequentemente medida é a presença de anticorpos no soro. Os exames sorológicos para detectar resposta de anticorpos baseiam-se geralmente em imunoenaios enzimáticos, que detectam a presença de anticorpos específicos contra o vírus no sangue, ou em testes de neutralização de pseudovírus, que detectam NAb funcional. Embora os exames sorológicos tenham uso limitado no manejo clínico por não capturarem a infecção ativa, eles podem ser muito úteis para determinação da extensão da infecção ou estimativa de taxas de ataque em determinadas populações.

A interpretação dos resultados de testes sorológicos, entretanto, é complexa. Existem vários tipos e subtipos de anticorpos e diversos determinantes antigênicos/epítomos que podem ser usados para direcionar esses anticorpos, e os resultados podem diferir substancialmente dependendo das combinações escolhidas. Os resultados também dependem das especificações de fabricação do teste utilizado. Os testes mais utilizados para detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 são testes de imunoabsorção enzimática, testes quimioluminescentes e testes rápidos de fluxo lateral (em inglês, RDT - *rapid diagnostic test*). Orientações sobre o uso de RDTs para detecção de anticorpos estão disponíveis na página da OMS na internet.³²

Conclusões

As evidências atuais indicam que a maioria dos indivíduos desenvolvem uma forte resposta imune de proteção após a infecção natural pelo SARS-CoV-2. No entanto, testes imunodiagnósticos imprecisos podem sugerir que indivíduos previamente infectados nunca contraíram o vírus, ou que pessoas nunca infectadas são positivas para marcadores imunológicos de infecção.

Em conclusão, os testes disponíveis e o conhecimento atual não esclarecem a duração da imunidade e da proteção contra reinfecção, mas evidências mais recentes indicam que a infecção natural pode proporcionar uma proteção semelhante à da vacinação contra os sintomas da doença, pelo menos durante o período de acompanhamento já estudado.³³ O surgimento de variantes de preocupação cria desafios e o potencial dessas variantes de escapar à resposta imune elicitada pela infecção natural ou pela vacinação precisam ser monitorados de perto.

Planos para atualização

A OMS continua monitorando a situação, atenta a qualquer mudança que possa afetar as informações deste Informe Científico. Em caso de mudanças, a OMS publicará uma nova atualização. Caso contrário, este informe será revisado três meses após a data de publicação.

Contribuidores

Lorenzo Subissi, Mick Mulders, Martin Friede, Maria Van Kerkhove, Mark Perkins.

Agradecimentos

Agradecemos a Stanley Perlman pela leitura crítica deste informe científico.

Referências

1. World Health Organization. “Immunity passports” in the context of COVID-19. [“Passaportes de imunidade” no contexto da COVID-19] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>
2. World Health Organization. Statement on the seventh meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Declaração sobre a sétima reunião do Comitê de Emergência do Regulamento Sanitário Internacional (2005) sobre a pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19)] Disponível em: [https://www.who.int/news/item/19-04-2021-statement-on-the-seventh-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/19-04-2021-statement-on-the-seventh-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
3. Wajnberg A, Mansour M, Leven E, et al. Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. *Lancet Microbe* [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 26];1(7):e283–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666524720301208>
4. Guthmiller JJ, Stovicek O, Wang J, et al. SARS-CoV-2 Infection Severity Is Linked to Superior Humoral Immunity against the Spike. *mBio* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 26];12(1):e02940-20, /mbio/12/1/mBio.02940-20.atom. Disponível em: <https://mbio.asm.org/content/12/1/e02940-20>
5. Wu J, Liang B, Chen C, et al. SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. *Nat Commun* 2021;12(1):1813.
6. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet* [Internet] 2021 [cited 2021 Apr 22];397(10270):220–32. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620326568>
7. Arkhipova-Jenkins I, Helfand M, Armstrong C, et al. Antibody Response After SARS-CoV-2 Infection and Implications for
8. Immunity: A Rapid Living Review. *Ann Intern Med* 2021;
9. Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol* [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 26];5(12):1598–607. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41564-020-00813-8>
10. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* [Internet] 2020 [cited 2021 Apr 22];26(8):1200–4. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>
11. Wheatley AK, Juno JA, Wang JJ, et al. Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19. *Nat Commun* [Internet] 2021 [cited 2021 Apr 22];12(1):1162. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41467-021-21444-5>
12. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 26];371(6529):eabf4063. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abf4063>
13. Schwarzkopf S. Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2–Specific IgG. *Emerg Infect Dis* [Internet] Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/1/20-3772_article#suggestedcitation

14. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* 2020;183(1):158-168.e14.
15. Wheatley AK, Juno JA, Wang JJ, et al. Evolution of immunity to SARS-CoV-2 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 [cited 2021 Mar 26]. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.09.20191205>
16. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet* [Internet] 2020 [cited 2021 Apr 16];396(10262):1595–606. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620321371>
17. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med* [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 26];26(11):1691-3. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-1083-1>
18. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun* [Internet] 2020 [cited 2021 Apr 15];11(1):4704. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41467-020-18450-4>
19. Guo X, Guo Z, Duan C, et al. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in SARS-CoV Infected Healthcare Workers [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 [cited 2021 Apr 15]. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.12.20021386>
20. WU L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome. *Emerg Infect Dis* [Internet] 2007 [cited 2021 Apr 15];13(10):1562–4. Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article.htm
21. Anderson DE, Tan CW, Chia WN, et al. Lack of cross-neutralization by SARS patient sera towards SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):900–2.
22. Alshukairi AN, Zhao J, Al-Mozaini MA, Wang Y, Dada A, Baharoon SA, et al. Longevity of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibody responses in humans, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2021. *Emerg Infect Dis*
23. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, et al. Association of SARS-CoV-2 Seropositive Antibody Test With Risk of Future Infection. *JAMA Intern Med* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 26];Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2776810>
24. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 26];384(6):533–40. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034545>
25. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, 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. *The Lancet* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 27];397(10280):1204–12. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621005754>
26. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *The Lancet* [Internet] 2021 [cited 2021 Apr 15];S0140673621006759. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621006759>
27. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 30]; Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41586-021-03398-2>
28. Planas D, Bruel T, Grzelak L, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 30];Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41591-021-01318-5>
29. Wang P, Wang M, Yu J, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization [Internet]. *Microbiology*; 2021 [cited 2021 Mar 30]. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.01.433466>
30. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 30];S0092867421002269. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867421002269>
31. Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants – Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 26];NEJMc2100362. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2100362>
32. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. [Testagem diagnóstica para SARS-CoV-2] Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>

33. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. [Orientação sobre o uso de testes imunodiagnósticos rápidos para COVID-19] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
34. Krammer F. Correlates of protection from SARS-CoV-2 infection. The Lancet [Internet] 2021 [cited 2021 Apr 22];397(10283):1421–3. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621007820>

© **Organização Pan-Americana da Saúde 2021.**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0074