

17 – Parecer sobre a vacinação de pessoas recuperadas de infecção de SARS-COV-2 - III

Data de homologação: 02/12/2021

CTVC
CENTRO TÉCNICO DE VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19

REPÚBLICA PORTUGUESA SNS DGS

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19¹

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

Homologado
02/12/2021
Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde

SUMÁRIO EXECUTIVO

- Portugal atingiu mais de 85% da população com a vacinação completa;
- Iniciou-se um novo ciclo da Campanha de Vacinação contra a COVID-19, com a vacinação com doses adicionais e de reforço em populações mais vulneráveis;
- A infecção prévia por SARS-CoV-2 confere uma imunidade natural robusta e prolongada, com proteção contra infecção, doença sintomática e hospitalização causadas pela variante *Delta*.
- Existe evidência de uma resposta celular mais robusta e sustentada em pessoas previamente infetadas, após a primeira dose de vacina contra a COVID-19, quando comparada com pessoas sem infecção prévia (*naïve*) com esquema vacinal completo;
- De um modo geral, a incidência de reações adversas é semelhante quando se compara a administração de uma dose a indivíduos com infecção prévia e a administração do esquema vacinal completo a indivíduos sem infecção prévia;
- A evidência científica, à data, continua a suportar um esquema vacinal de uma dose de vacina contra a COVID-19, em pessoas que recuperaram de infecção por SARS-CoV-2;
- Em Portugal, considera-se esquema vacinal completo, a vacinação com uma dose de vacina contra a COVID-19 nas pessoas recuperadas de infecção por SARS-CoV-2, com exceção das pessoas em condições de imunossupressão, equivalente, do ponto de vista imunológico, aos esquemas previstos nos RCM das vacinas para pessoas sem infecção prévia por SARS-CoV-2;
- Existe evidência do decaimento da proteção contra doença grave, com maior risco de hospitalização e de morte, em pessoas com 65 ou mais anos de idade e com esquema vacinal completo, tornando-se mais evidente 6 meses ou mais após o esquema vacinal completo, de acordo com o Parecer sobre Estratégia de Reforço Vacinal da CTVC, de 27 de setembro de 2021;
- Alguns estudos mostram que existem *breakthrough infections* em pessoas recuperadas e vacinadas, ainda que o risco de se mantenha muito inferior ao das pessoas vacinadas sem infecção prévia por SARS-CoV-2;

¹ Despacho n.º 020/2021 de 21 de julho da Diretora-Geral da Saúde.

- Não existem dados suficientes que permitam aferir a eventual diminuição da proteção em subgrupos de pessoas que completaram o esquema vacinal de diferentes formas, nomeadamente, recuperados com uma dose de vacina ou vacinação completa;
- Existe evidência de que uma dose de reforço consegue reverter o risco de doença grave com hospitalização;
- Apesar dos dados de segurança relativos a uma dose de reforço serem ainda limitados, sobretudo para populações específicas, como os recuperados (que foram excluídos dos ensaios clínicos que suportaram a aprovação de doses de reforço por parte da Agência Europeia de Medicamentos), não existem sinais de preocupação relativamente à segurança destas doses em pessoas recuperadas.
- Não existem, à data, dados consistentes que permitam emitir recomendações sobre doses de reforço em pessoas com esquema vacinal primário completo e uma *breakthrough infection*, mas alguns dados sugerem que as *breakthrough infections* podem ter o potencial de reforçar a imunidade conferida pela vacinação prévia.

A CTVC recomenda que:

- **As pessoas que pertençam aos grupos definidos para doses de reforço, nos termos da Norma 002/2021 da DGS devem ser vacinadas com uma dose de reforço com uma vacina de mRNA, pelo menos 6 meses, após a vacinação, independentemente do esquema primário realizado e da existência de infeção por SARS-CoV-2 prévia à data de conclusão do esquema primário.**
- As pessoas recuperadas que pertençam aos grupos definidos para doses de reforço e que fizeram uma segunda dose de vacina contra a COVID-19, em situações de necessidade de adaptação do esquema vacinal, nos termos da Norma 002/2021 da DGS, 6 ou mais meses após a primeira dose, não devem realizar doses de reforço.
- À data, não existe evidência para recomendar a administração de doses de reforço a pessoas que tenham tido uma infeção por SARS-CoV-2 após a realização do esquema primário completo (*breakthrough infection*).

ENQUADRAMENTO

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC) emitiu o 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 da Campanha de Vacinação contra a COVID-19, 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 uma resposta imunológica após a infeção natural (princípio da maximização do benefício). Nessa altura, era já conhecido que a imunidade adquirida após a infeção natural por SARS-CoV-2 existia e era protetora durante pelo menos 6-8 meses, como as taxas de reinfeção reportadas demonstravam.

De acordo com o mesmo parecer, a recomendação para as fases seguintes de vacinação seria considerada face à evolução do conhecimento, nomeadamente, à duração da imunidade protetora, bem como a disponibilidade de vacinas.

A 12 de abril de 2021, a CTVC emitiu um novo parecer, recomendando a vacinação das pessoas que recuperaram de infeção por SARS-CoV-2, há mais de 6 meses, com uma dose de vacina contra a COVID-19. Esta atualização foi proposta, tendo em conta o aumento progressivo da disponibilidade de vacinas em Portugal, bem como aos resultados de vários estudos que mostravam que este esquema conferia uma proteção contra a COVID-19 pelo menos equivalente à conferida pelo esquema vacinal completo, e face ao aparecimento de uma VOC *Delta*, com elevada transmissibilidade, sobre a qual havia pouca informação relativa à imunidade conferida pela infeção por outra VOC.

Tendo Portugal atingido mais de 85% da população com a vacinação completa², iniciando-se um novo ciclo da Campanha com o início da vacinação com doses adicionais e de reforço em populações mais vulneráveis, e tendo em conta estudos que indicam alguma diminuição da efetividade das vacinas, principalmente contra a infeção pela variante *Delta* do SARS-CoV-2, importa realizar nova análise da evidência científica mais recente sobre a vacinação contra a COVID-19 em pessoas recuperadas.¹⁻⁶

Tal como referido no Parecer sobre a Estratégia de Reforço Vacinal da CTVC, de 27 de setembro de 2021, e mencionado no Relatório Técnico do ECDC de 1 de setembro, atualmente não existe evidência que sugira a necessidade de uma dose de reforço a pessoas que recuperaram da infeção por SARS-CoV-2.⁷ Esta questão relaciona-se, sobretudo, com o facto dos **estudos realizados em pessoas que recuperaram da COVID-19 (não vacinadas ou com esquema vacinal de uma dose) serem cada vez mais escassos**, tendo em conta a elevada cobertura vacinal alcançada pelos países que mais produzem dados relativamente à COVID-19 e à vacinação contra a COVID-19 (Reino Unido e Canadá).

² Direção-Geral da Saúde. Relatório de Vacinação - Semana 41, 17.10.2021. Link: <https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/10/Relato%CC%81rio-Vacinac%CC%A7a%CC%83o-n.o-36.pdf>

IMUNIDADE CONFERIDA PELA INFEÇÃO NATURAL POR SARS-COV-2³

Existe um **amplo consenso de que a infeção por SARS-CoV-2, mesmo que assintomática, conduz à aquisição de imunidade protetora.**⁸ A este propósito, importa referir que alguns marcadores imunitários podem não ser um indicador preciso do estado de imunidade. A título de exemplo, existe uma correlação entre a gravidade da doença e a depleção de linfócitos T, contudo, são os doentes com doença mais grave (onde há maior depleção de anticorpos) aqueles que têm títulos mais altos de anticorpos contra SARS-CoV-2.^{9-11,12-14} 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-19.¹⁵

Tem-se colocado como hipótese que nas pessoas com doença mais ligeira, 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 sucede em crianças infetadas com SARS-CoV-2, o que justifica a sua menor sintomatologia.¹⁶

Existe alguma divergência em diferentes publicações nos resultados da quantificação do título de anticorpos e, especificamente, de anticorpos neutralizantes, em indivíduos com testes laboratoriais positivos para SARS-CoV-2.^{13,17} Estas diferenças podem refletir condições experimentais distintas e a utilização de métodos quantitativos com diferentes fiabilidades (observando-se maior divergência em estudos com métodos analíticos que não permitem quantificação de títulos de anticorpos), contudo, estudos com os mesmos métodos, mesmo quando aplicados em locais geograficamente distantes, tendem a apresentar resultados muito próximos.^{17,18}

Existe evidência que a infeção por SARS-CoV-2 induz anticorpos neutralizantes e respostas T dirigidas aos antígenos virais, mesmo para variantes de preocupação.^{19,20} 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 CD4.²¹

Em suma, **está demonstrada a persistência de um estado de imunidade durador (com dados conhecidos até, pelo menos, 10 meses) que não depende simplesmente da presença de anticorpos contra proteínas de SARS-CoV-2⁴.** Os parâmetros moleculares e celulares (como a quantificação de anticorpos) 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 pessoas que recuperaram de infeção por SARS-CoV-2 mantêm, provém de estudos de reinfeção.**

³ Science Brief: SARS-CoV-2 Infection-induced and Vaccine-induced Immunity, 29.10.2021. Link: [Science Brief: SARS-CoV-2 Infection-induced and Vaccine-induced Immunity | CDC](#)

⁴ O facto da generalidade dos países ter, entretanto, recomendado a vacinação das pessoas que recuperaram de infeção por SARS-CoV-2 impossibilita o seguimento da proteção por infeção prévia para períodos de tempo mais prolongados.

REINFEÇÕES POR SARS-COV-2

Os primeiros casos de possíveis reinfeções por SARS-CoV-2 foram reportados no segundo trimestre de 2020 em diferentes países, sendo no início difícil a diferenciação entre a presença do vírus nas vias respiratórias por um longo período após o primeiro episódio da doença ou uma verdadeira reinfeção, o que estava essencialmente associado à falta de dados laboratoriais e de sequenciação genómica.²² A ocorrência de casos de COVID-19 com excreção prolongada do vírus e infeção recorrente, tornou mais difícil a identificação dos verdadeiros casos de reinfeção. Foram propostas várias definições para a identificação e confirmação de casos de reinfeção, na literatura científica: clinicamente é identificada uma reinfeção quando se verifique a recorrência dos sintomas compatíveis com COVID-19, acompanhado por um teste laboratorial positivo, suportado por exposição a contactos próximos ou a ambiente de surto.²³ A caracterização genética de SARS-CoV-2 detetado na primeira e segunda infeção permite comprovar a infeção por duas estirpes filogeneticamente diferentes.²³

Estudos recentes sugeriram que os anticorpos produzidos após uma infeção natural poderiam ser protetores contra uma reinfeção na maioria dos indivíduos, mas as reinfeções são possíveis e verificadas em alguns casos.²⁴ A reinfeção por outros coronavírus está já descrita, mesmo na presença de anticorpos num espaço temporal de um ano, sem associação de maior gravidade às situações de reinfeção.²⁵ Nos casos de reinfeção pelo vírus SARS-CoV-2 foram reportados casos de maior gravidade da doença em cerca de 20% dos casos e de complicações mais graves em indivíduos mais velhos e imunocomprometidos.²⁴ Os casos de reinfeção por SARS-CoV-2 não estão associados a variantes em particular, foram identificados vírus com diferentes perfis genéticos associados a estes casos de reinfeção.²⁴

A prevalência de reinfeções de COVID-19 é difícil de estimar devido à possível ocorrência de sintomatologia ligeira que não motivou a realização de testes de diagnóstico no início da pandemia, bem como a ocorrência de reinfeções assintomáticas que não são confirmadas laboratorialmente.²⁴ Em 2020, um total de 1 887 possíveis casos de reinfeção foram reportados e investigados, em 12 dos países europeus, apesar de serem situações raras estima-se que estejam sub-reportadas, tendo sido identificados em cerca de 1% dos casos reportados.^{7,26}

Após a infeção por SARS-CoV-2 a maioria dos estudos mostra que é desenvolvida uma resposta imunitária que confere proteção duradoura. Grande parte dos estudos mostrou que mais de 90% dos infetados por SARS-CoV-2 desenvolvem imunoglobulinas do tipo G (IgG) e anticorpos neutralizantes, sendo estes últimos bons indicadores de proteção contra reinfeções.²⁶ Existe, no entanto, pouca evidência da duração da imunidade protetora contra reinfeções por SARS-CoV-2.⁷ Estudos recentes vieram demonstrar uma elevada proteção dos anticorpos adquiridos numa infeção prévia contra a reinfeção. Um estudo no Qatar mostrou que a reinfeção é pouco frequente nos 7 meses seguintes à deteção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 adquiridos por infeção ou vacinação, prevenindo a infeção em 95% dos casos.²⁷

Um estudo multicêntrico de larga escala, envolvendo 30.625 profissionais de saúde, realizado no Reino Unido, para avaliar o risco de reinfeção assintomática e sintomática mostrou uma redução em 84% do risco de reinfeção nos 7 meses seguintes à primeira infeção.²⁸

Na Dinamarca, um estudo veio mostrar que a imunidade conferida pela infeção prévia contra a reinfeção é de 78,8% (95% CI 74,9–82,1), durante aproximadamente 6 meses. No entanto, na população com 65 e mais anos esta proteção revelou-se mais baixa, 47,1% (95% CI 24,7–62,8).²⁹

VACINAÇÃO EM PESSOAS COM HISTÓRIA DE INFEÇÃO POR SARS-COV-2

Vários estudos realizados têm evidenciado a existência de **uma resposta imunológica mais robusta e sustentada em pessoas previamente infetadas após a primeira dose de vacina contra a COVID-19, superior em tempo e em intensidade, quando comparada com pessoas *naïve* com esquema vacinal completo.**

- Segundo um estudo realizado em Espanha que analisou a cinética da imunidade humoral e da imunidade celular, a resposta 10 dias após a primeira dose revelou uma produção de INF- γ mais robusta em indivíduos previamente infetados por SARS-CoV-2, comparativamente com indivíduos *naïve* (520 pg/mL vs. 110,4 pg/mL). Adicionalmente, enquanto que os indivíduos recuperados mantêm elevados níveis de resposta imunitária celular 20 dias após a primeira dose, a resposta em indivíduos *naïve* reduz rapidamente (278,0 pg/mL vs. 31,3 pg/mL), revelando ser mais robusta e sustentada nas pessoas previamente infetadas, após a primeira dose.³⁰
- A segunda dose da vacina aumentou a imunidade celular e humoral em indivíduos *naïve*, ao contrário do que foi observado em indivíduos recuperados, onde é observada a ausência de um aumento na produção de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 após a segunda dose, tendo sido inclusivamente observada uma redução da imunidade celular.³⁰

Existe também evidência quanto à **existência de uma resposta humoral robusta após ambas as doses de vacina nos indivíduos *naïve*, enquanto que nos indivíduos com infeção prévia verifica-se uma resposta humoral robusta apenas após a primeira dose**, com uma atenuação da mesma após a segunda dose.^{30–33}

- No contexto do ensaio longitudinal PARIS (*Protection Associated with Rapid Immunity to SARS-CoV-2*), verificou-se que o título de anticorpos dos indivíduos vacinados com imunidade pré-existente foi 10-45 vezes mais elevada ao dos indivíduos *naïve* para os mesmos pontos temporais considerados após a primeira dose.³² Apesar dos resultados refletirem um aumento no título de anticorpos após a segunda dose em indivíduos *naïve* (3 vezes mais), não foi verificado esse aumento nos indivíduos com infeção prévia.³²
- Num outro estudo, os resultados mostram que três semanas após a vacinação com uma dose em indivíduos *naïve* foi observada uma elevada citotoxicidade celular mediada por anticorpos (ADCC), embora sem atividade neutralizante.³⁴ No grupo de indivíduos previamente infetados, a vacinação com uma dose aumentou a imunidade humoral pré-existente, incluindo a ADCC e atividade neutralizante.³⁴

- Os indivíduos recuperados apresentaram também uma frequência elevada de linfócitos B específicos para o SARS-CoV-2, quando comparados com indivíduos *naïve*.³³
- Foi efetuado um estudo baseado em dados populacionais de Israel em que foi avaliado o efeito na estimulação da resposta imunitária em 1.378 profissionais de saúde vacinados com uma dose de Comirnaty®, através da medição de anticorpos anti-SARS-CoV-2, analisando de acordo com vários fatores, entre eles, o estado de infeção prévia.³⁵ Os níveis de IgG após vacinação eram muito superiores no grupo de indivíduos previamente infetados comparativamente a indivíduos sem evidência de infeção (573 AU/mL vs 61,5 AU/mL, respetivamente), independentemente da capacidade de deteção antes da vacinação.³⁵
- Num estudo decorrido no Reino Unido, foi avaliada a resposta imunitária humoral e celular a uma dose de Comirnaty® em 72 profissionais de saúde. Os indivíduos foram vacinados entre 23 e 31 de dezembro de 2020, tendo fornecido amostras de sangue antes e 21-25 dias após a vacinação. Foi verificado que nos indivíduos *naïve* existia uma correlação inversa entre a geração de uma resposta imunitária humoral e a idade, com indivíduos com idade superior a 50 anos a terem uma resposta mais fraca comparativamente a indivíduos com idade inferior a 50 (230.1 AU/mL vs 888.9 AU/mL). Esta correlação não foi observada em doentes com infeção prévia.³⁶
- Noutro estudo, indivíduos previamente infetados apresentam uma resposta robusta mediada por anticorpos IgG anti-*spike*, 7 dias após vacinação, com um pico nos dias 10-14.³⁷ Esta resposta foi independente da presença de infeção sintomática, com resultados semelhantes para os dois perfis analisados (sintomáticos vs. assintomáticos).³⁷
- Após a vacinação, o título de anticorpos em indivíduos previamente infetados aumentou exponencialmente 5-18 dias após a primeira dose, comparativamente com indivíduos *naïve*.³⁸ Em indivíduos previamente infetados com infeção sintomática, o título de IgG atingiu um *plateau* após a segunda dose e, nos indivíduos que não receberam a segunda dose a resposta humoral manteve-se em valores semelhantes, sendo que em quatro destes indivíduos com infeção sintomática.³⁸
- A atividade de anticorpos neutralizantes foi também superior após a vacinação, com os indivíduos previamente infetados a apresentarem percentagens de neutralização de 48,6% e 96,3%, na medição basal e 3 semanas pós-vacinação, respetivamente.³⁹ No entanto, as percentagens de neutralização no grupo de indivíduos *naïve* foram inferiores, com 8,9% e 59,5%, na medição basal e três semanas pós-vacinação, respetivamente.³⁹

A infeção por SARS-CoV-2 confere uma imunidade natural robusta e prolongada, com proteção contra infeção, doença sintomática e hospitalização causadas pela variante *Delta*, quando comparada com a obtida através da vacinação completa com a vacina Comirnaty® em indivíduos sem infeção prévia.⁴⁰

- Um estudo observacional retrospectivo realizado em Israel indica que os indivíduos *naïve* com vacinação completa tinham um risco de infeção com a variante *Delta* que

foi 13,06 vezes superior aos indivíduos previamente infetados, quando o primeiro evento (infecção ou vacinação) ocorreu entre janeiro e fevereiro de 2021. O aumento do risco foi também significativo para a doença sintomática, tendo sido verificado um aumento de risco de 27,02 vezes para infecção sintomática após vacinação comparativamente a uma reinfeção sintomática.⁴⁰ Na comparação dos grupos de indivíduos previamente infetados com previamente infetados e vacinados com uma dose, foi verificado que o último grupo tinha um risco associado a reinfeção inferior (0,53 vezes) comparativamente ao primeiro, com 20 indivíduos com um teste RT-PCR positivo comparativamente a 37 no grupo não vacinado (total de 14.029 indivíduos nesta coorte).⁴⁰ Foi verificada uma tendência (não significativa) para diminuição do risco de infecção no grupo com infecção prévia e vacinado com uma dose, comparativamente ao grupo previamente infetado e não vacinado (OR=0.68, IC_{95%} 0.38-1.21, P=0.188).⁴⁰

- O CDC (*Centers for Disease Control and Prevention* - EUA), num dos seus relatórios semanais MMWR (*Morbidity and Mortality Weekly Report*), publicou os resultados de um estudo de caso-controlo com a avaliação entre vacinação e a reinfeção por SARS-CoV-2 em indivíduos previamente vacinados, durante os meses de maio-junho de 2021.⁴¹ Foi definido como vacinação completa a administração de dose única da vacina COVID-19 *Vaccine Janssen*® ou duas doses de uma das vacinas mRNA disponíveis nos EUA (*Comirnaty*® e *Spikevax*®) até duas semanas da data de reinfeção. A vacinação parcial foi definida como a administração de, pelo menos, uma dose de vacina nas vacinas com o esquema vacinal de duas doses ou em que a reinfeção ocorreu antes dos 14 dias após o esquema vacinal completo.⁴¹ De entre os 246 indivíduos previamente infetados, 20,3% tinham a vacinação completa, comparativamente com 34,3% dos indivíduos *naive*.⁴¹ O estudo demonstrou que de entre os indivíduos previamente infetados, os indivíduos não vacinados apresentavam um risco de reinfeção que era 2,34 vezes superior aos indivíduos com vacinação completa. A vacinação parcial não apresentou associação estatisticamente significativa com o risco de reinfeção, apesar da existência de uma tendência estatística. Este resultado foi apontado pelos autores como sendo uma possível consequência de uma baixa representatividade de indivíduos com vacinação parcial na amostra (6,9-7,9% da população total).⁴¹

Relativamente à incidência de reações adversas à vacinação em indivíduos previamente infetados, os estudos parecem mostrar que **de um modo geral, a incidência de reações adversas é semelhante quando se compara a administração de uma dose a indivíduos com infecção prévia e a administração do esquema vacinal completo a indivíduos sem infecção prévia**. No entanto, enquanto a frequência de reações adversas locais é semelhante para os dois grupos, **parece existir uma maior frequência de reações adversas sistémicas após vacinação de indivíduos previamente infetados**.^{32,42}

- No estudo realizado em Israel que avaliou a eficácia e segurança da administração de uma dose única da vacina *Comirnaty*® a 78 indivíduos previamente infetados por SARS-CoV-2 (administração 3-6 meses após infecção), comparativamente a um grupo

de 177 indivíduos (1:2) não previamente infetados (*naïve*) vacinados com o protocolo completo (2 doses) apresenta um total de 55/78 (70,5%) indivíduos reportaram reações adversas no grupo de indivíduos previamente infetados, comparativamente com 117/177 (66,1%) e 127/177 (71,8%) nos indivíduos *naïve*, após a primeira e segunda dose, respetivamente.⁴² A maioria das reações adversas foram locais, de intensidade leve a moderada, horas após a administração. As reações alérgicas de curta duração foram mais reportadas no grupo previamente infetado (4,1% vs 1,1%), assim como os sintomas mais graves que requereram hospitalização, com 6,8% no grupo previamente infetado comparativamente a 0,6% no grupo *naïve* após a primeira dose, com nenhum caso após segunda dose.⁴²

- Os indivíduos com infeção prévia apresentaram uma maior frequência de reações adversas sistémicas, quando comparados com os indivíduos seronegativos (fadiga, cefaleias, arrepios, mialgias, febre e dor articular).³²
- Um outro estudo sugere que as reações adversas gastrointestinais, mialgias e febre apresentaram uma correlação positiva com a resposta humoral avaliada pelo título de IgG, apesar de após a segunda dose não se ter observado um aumento significativo do título de IgG nos indivíduos previamente infetados.³⁸

REINFEÇÃO E INFEÇÃO COM A VOC DELTA EM VACINADOS

Em Portugal, a taxa média global de infeção em indivíduos completamente vacinados foi estimada em 5,0 por 1 000 vacinados até 30 de setembro de 2021. A taxa foi mais elevada para a COVID-19 Vaccine Janssen® (8,7/1.000) e menos para a Spikevax® (2,1/1.000) (Fig. 1). Os idosos com 80 ou mais anos tiveram a taxa global (todas as marcas de vacina) mais elevada (Fig. 1):

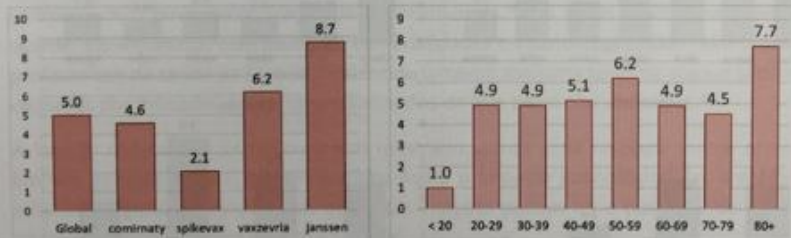


Figura 1. Taxas de *breakthrough* calculadas por: (n° de vacinados que testaram positivo x 1.000)/(n° de vacinados) entre janeiro e setembro de 2021. Esquerda: global e por marca de vacina, todas as idades. Direita: por idade, todas as marcas englobadas (Fonte: DGS/DSIA).

Vários fatores influenciam o risco de infeção em vacinados, nomeadamente, o grau de exposição ao vírus, o aparecimento de variantes mais transmissíveis, e a diminuição com o tempo da proteção inicial conferida pela resposta imunitária à vacina (*waning immunity*), a qual varia com a idade do vacinado.

Globalmente, o risco de infeção em vacinados tem sido baixo (Fig. 1), mas existe evidência de que aumenta com o tempo decorrido desde a conclusão do esquema vacinal, devido ao referido decaimento da protecção adquirida com a vacinação. A medição deste decaimento, é dificultada pela surgimento da VOC *Delta* em Junho e pelo aumento da incidência da infeção na quarta vaga da epidemia, cujo pico ocorreu em julho de 2021. Não obstante, a observação das taxas de *breakthrough* ocorridas durante setembro de 2021 sugere a ocorrência do referido decaimento (Fig. 2).

Por exemplo, para a Comirnaty®, a mais administrada em Portugal, a taxa de infeção em setembro de 2021 foi mais alta para os vacinados em janeiro-fevereiro, atingindo 3,9/1.000 vacinados, e foi mais baixa para os vacinados mais recentemente, em agosto, com 0,9 casos por 1.000 vacinados.

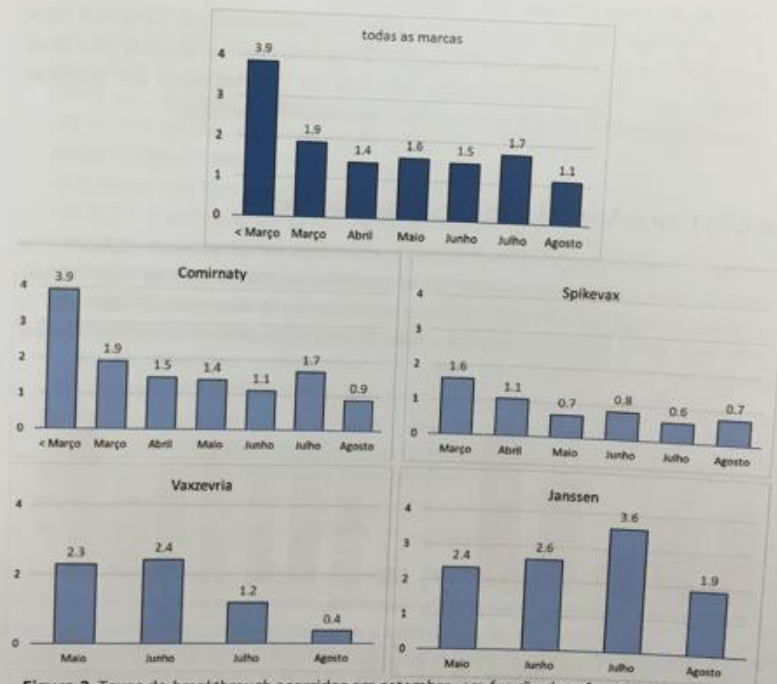


Figura 2. Taxas de *breakthrough* ocorridas em setembro, em função do mês em que a pessoa terminou o esquema vacinal (todas as idades incluídas). Para a Vaxzevria® e COVID-19 Vaccine Janssen® apresentam-se taxas apenas a partir de maio, uma vez que o número de pessoas que concluiu o esquema (+14 dias) com estas vacinas em meses anteriores foi relativamente pequeno (<1500/mês) (Fonte: DGS/DSIA).

Outros países têm também relatado casos de infeção em indivíduos previamente vacinados, nomeadamente em comunidades onde a cobertura vacinal era já muito elevada⁴³⁻⁴⁸. As taxas de infeção (por 1 000 vacinados) são muito variáveis. Na população geral, variam entre 0,18 e 1,58, em profissionais de saúde entre 1,49 e 26,05 e em recetores de órgãos transplantados variam entre 0,83 e 44,74.⁴⁹

O aumento do risco de infeção pela variante *Delta* ao longo do tempo, é também referido em relatórios de Israel onde, como em Portugal, a variante se tornou preponderante a partir de junho 2021.^{50,51} Um estudo retrospectivo, estimou que a incidência de infeções em vacinados aumentou 2,26 vezes, entre os que foram vacinados cedo, em janeiro-fevereiro, e os vacinados mais tarde, em março-abril.⁵⁰ À semelhança dos resultados portugueses, estes estudos também sugerem possível decaimento da proteção contra infeção conferida pela vacinação, o qual pode resultar da diminuição ao longo do tempo da concentração de anticorpos neutralizantes mesmo após duas doses.⁴ Com efeito, um estudo detetou níveis mais baixos de anticorpos neutralizantes no período peri-exposição ao vírus em indivíduos previamente vacinados que foram infetados, comparativamente aos não-infetados.⁴⁴

Contudo, à data atual, ainda não existem *cut-offs* de proteção contra doença leve ou contra doença grave para qualquer variante do SARS-CoV-2. Aguardam-se também mais estudos, antes de se poder concluir que existe correlação entre as taxas de infeção de vacinados pela variante *Delta* e o tempo decorrido desde a vacinação.⁷

No que respeita a carga viral em infetados com a *Delta*, existe evidência preliminar de que os vacinados apresentam cargas virais tão elevadas como os não vacinados, contudo, estas cargas decaem mais rapidamente em vacinados do que em não vacinados.^{45,52-54}

Em comparação com não-vacinados, os casos de infeção em indivíduos previamente vacinados tendem a ser menos graves, com menos critérios de hospitalização e compreendem uma maior fração de assintomáticos.⁴⁶ Os casos mais graves tendem a ocorrer em indivíduos com múltiplas comorbilidades e imunossupressão.⁴⁸ Um estudo em profissionais de saúde da Escócia, evidenciou também menores taxas de ataque secundário causadas por infetados que estavam vacinados do que pelos não vacinados.⁵⁵

A infeção natural por SARS-CoV-2 tem mostrado induzir uma resposta imune protetora. Embora existam, à data, poucos estudos sobre o impacto imunológico das *breakthrough infections*, alguns dados sugerem que estas infeções podem ter o potencial de reforçar a imunidade conferida pela vacinação prévia.

Um estudo realizado nos Estados Unidos da América com 35 pessoas vacinadas que desenvolveram uma infeção por SARS-CoV-2 após o esquema primário completo mostrou o aumento das respostas humorais e celulares após *breakthrough infections*.⁵⁶

Existem vários estudos em curso sobre *breakthrough infections* que permitirão conhecer melhor o impacto destas infeções na imunidade e na sua duração em pessoas com esquema vacinal primário completo, cujos **resultados**, incluindo dados de segurança, **devem ser conhecidos antes de serem feitas recomendações específicas sobre a administração de doses de reforço de vacinas contra a COVID-19 nestas pessoas.**

De salientar que os ensaios clínicos que suportaram a aprovação pela Agência Europeia de Medicamento da dose de reforço de Comirnaty^{5,6} e Spikevax⁷ excluíram pessoas com infeção prévia por SARS-CoV-2.

DIMINUIÇÃO DA PROTEÇÃO EM RECUPERADOS

Vários estudos realizados no Reino Unido, Estados Unidos da América (EUA), Qatar, Israel, Suécia, bem como dados preliminares do Instituto Nacional Dr. Ricardo Jorge, indicam uma diminuição da efetividade das vacinas contra a COVID-19, principalmente contra a infeção pela variante *Delta* do SARS-CoV-2, permanecendo um nível de proteção elevado contra a doença grave, hospitalização e morte.^{2,3,6,51,57,58} Os dados que mostram o benefício da administração de uma dose de reforço têm vindo a ser publicados, sendo já conhecidos os dados de Israel. Neste estudo, foram excluídas as pessoas com infeção prévia por SARS-CoV-2.⁵⁹

Os estudos realizados em pessoas que recuperaram que infeção são cada vez mais escassos, tendo em conta a elevada cobertura vacinal alcançada pelos diferentes países pioneiros na produção de evidência científica que suporta as análises realizadas no âmbito da vacinação contra a COVID-19. Por isso, é referido no Relatório Técnico do ECDC, de 1 de setembro que não existe evidência que sugira a necessidade de uma dose de reforço a pessoas que recuperaram da infeção por SARS-CoV-2.⁷

Um estudo recente no Qatar mostra que as *breakthrough infections* ocorrem menos frequentemente em pessoas recuperadas e vacinadas do que em pessoas vacinadas sem infeção prévia por SARS-CoV-2, com as vacinas Comirnaty e Spikevax.⁶⁰

Não é claro se com o passar do tempo, desde a última dose de vacina contra a COVID-19 administrada, a incidência cumulativa de *breakthrough infections* aumentar em pessoas recuperadas e vacinadas, tal como se verifica, em pessoas vacinadas sem infeção prévia, em linha com o documento fenómeno de *waning immunity*. Contudo, o tempo de seguimento não ultrapassa dos 140 dias, sendo inferior ao período após o qual se verifica uma diminuição mais acentuada da efetividade das vacinas contra a COVID-19 (180 dias)⁶⁰.

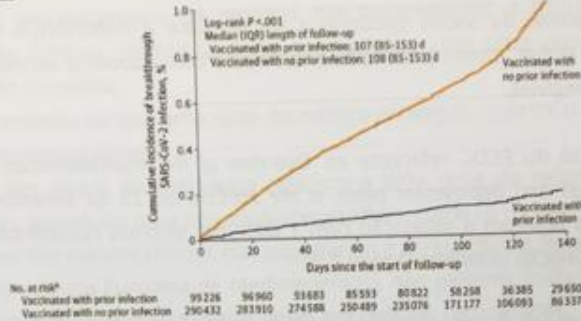
Estes dados são corroborados pelo estudo de 3500 profissionais de saúde nos Estados Unidos da América que mostram um decaimento, com o tempo, em pessoas vacinadas com e sem infeção prévia por SARS-CoV-2, ainda que o decaimento verificado seja muito superior nos vacinados sem infeção prévia por SARS-CoV-2.⁶¹

⁵ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-initiate-rolling-submission>

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728>

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405076>

A Vaccination with BNT162b2



B Vaccination with mRNA-1273

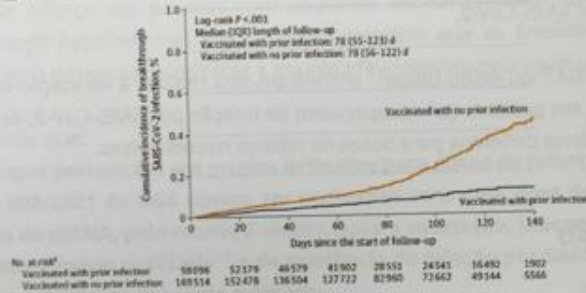


Figura 3. Incidência cumulativa de *breakthrough infections* com a vacina Comirnaty, em pessoas com e sem infeção prévia à vacinação.⁶⁰

A Participants with vs without prior SARS-CoV-2 infection

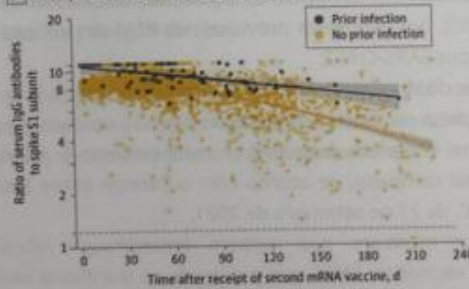


Figura 4. Rácio de IgG, em pessoas com e sem infeção prévia à vacinação.⁶¹

Pelo que **pode ser defensável à administração de um dose de reforço em pessoas recuperadas e vacinadas de acordo com a Norma 002/2021 da DGS que apresentem risco para infeção por SARS-CoV-2 e COVID-19 grave** (grupos definidos para a estratégia de reforço vacinal).

RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS E DE OUTROS PAÍSES

A Organização Mundial da Saúde continua a alertar para a importância da vacinação equitativa à escala global, dando prioridade à vacinação com esquema vacinal primária de todas as pessoas elegíveis.

Segundo o relatório do ECDC referente ao *Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA*, de 23 de setembro, tal como Portugal, 14 países realizam a vacinação com 1 dose em pessoas recuperadas e 12 países recomendam a vacinação completa (Anexo I).⁶²

Em França⁸ e na Alemanha⁹, onde está recomendado o esquema primário de uma dose para pessoas recuperadas, não estão, à data, recomendadas doses de reforço para pessoas com infeção prévia por SARS-CoV-2.

Países como os EUA¹⁰ ou Reino Unido¹¹ encontram-se a realizar a vacinação completa e as doses de reforço em pessoas que recuperaram de infeção por SARS-CoV-2, de acordo com os grupos prioritários definidos para doses de reforço nesses países.

RECOMENDAÇÃO

Atendendo a que:

- A evidência científica, à data, continua a suportar um esquema vacinal de uma dose de vacina contra a COVID-19, em pessoas que recuperaram de infeção por SARS-CoV-2;
- Em Portugal, considera-se esquema vacinal completo, a vacinação com uma dose de vacina contra a COVID-19 nas pessoas recuperadas de infeção por SARS-CoV-2, com exceção das pessoas em condições de imunossupressão, equivalente, do ponto de vista imunológico, aos esquemas previstos nos RCM das vacinas para pessoas sem infeção prévia por SARS-CoV-2;
- Existe evidência do decaimento da proteção contra doença grave, com maior risco de hospitalização e de morte, em pessoas com 65 ou mais anos de idade e com esquema vacinal completo, tornando-se mais evidente 6 meses ou mais após o esquema vacinal completo, de acordo com o Parecer sobre Estratégia de Reforço Vacinal da CTVC, de 27 de setembro de 2021;
- Alguns estudos mostram que existem *breakthrough infections* em pessoas recuperadas e vacinadas, ainda que o risco de se mantenha muito inferior ao das pessoas vacinadas sem infeção prévia por SARS-CoV-2;

⁸ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-armm-comirnaty

⁹ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/43/Art_01.html

¹⁰ <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>

¹¹ Public Health England - COVID-19 vaccination programme - Information for healthcare practitioners. 6 August 2021. Version 3.10.

- Não existem dados suficientes que permitam aferir a eventual diminuição da proteção em subgrupos de pessoas que completaram o esquema vacinal de diferentes formas, nomeadamente, recuperados com uma dose de vacina ou vacinação completa;
- Existe evidência de que uma dose de reforço consegue reverter o risco de doença grave com hospitalização;
- Apesar dos dados de segurança relativos a uma dose de reforço serem ainda limitados, sobretudo para populações específicas, como os recuperados (que foram excluídos dos ensaios clínicos que suportaram a aprovação de doses de reforço por parte da Agência Europeia de Medicamentos), não existem sinais de preocupação relativamente à segurança destas doses em pessoas recuperadas.
- Não existem, à data, dados consistentes que permitam emitir recomendações sobre doses de reforço em pessoas com esquema vacinal primário completo e uma *breakthrough infection*, mas alguns dados sugerem que as *breakthrough infections* podem ter o potencial de reforçar a imunidade conferida pela vacinação prévia.

A CTVC recomenda que:

- **As pessoas que pertençam aos grupos definidos para doses de reforço, nos termos da Norma 002/2021 da DGS devem ser vacinadas com uma dose de reforço com uma vacina de mRNA, pelo menos 6 meses, após a vacinação, independentemente do esquema primário realizado¹² e da existência de infeção por SARS-CoV-2 prévia à data de conclusão do esquema primário.**
- As pessoas recuperadas¹³ que pertençam aos grupos definidos para doses de reforço e que fizeram uma segunda dose de vacina contra a COVID-19, em situações de necessidade de adaptação do esquema vacinal¹⁴, nos termos da Norma 002/2021 da DGS, 6 ou mais meses após a primeira dose, não devem realizar doses de reforço.
- À data não existe evidência para recomendar a administração de doses de reforço a pessoas que tenham tido uma infeção por SARS-CoV-2 após a realização do esquema primário completo (*breakthrough infection*).

A CTVC mantém-se a acompanhar a evolução do conhecimento científico, da situação epidemiológica e das avaliações de farmacovigilância relativas às vacinas contra a COVID-19, podendo atualizar as suas recomendações a qualquer momento.

¹² Esquema vacinal primário de acordo com a Norma 002/2021 da DGS - Capítulo "Esquemas Vacinais".

¹³ Em Portugal, as pessoas que recuperam de COVID-19 há, pelo menos, 3 meses, são vacinadas com uma dose de vacina contra a COVID-19, com exceção das pessoas em condições de imunossupressão. Esta recomendação é suportada pela evidência científica, nomeadamente, que as pessoas que recuperaram de infeção por SARS-CoV-2 e vacinadas com uma dose, têm um grau de proteção igual ou superior às pessoas vacinadas com duas doses.

¹⁴ Para efeitos de viagens, pode ser adaptado o esquema vacinal, com a administração de uma 2ª dose nas situações em que o país de destino não aceite o esquema vacinal recomendado em Portugal.

Lisboa, 07 de novembro de 2021

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC): Ana Maria Correia, António Sarmento, Diana Costa, João Rocha, Luís Graça, Luisa Rocha, Maria de Fátima Ventura, Maria de Lurdes Silva, Manuel do Carmo Gomes, Raquel Guiomar, Teresa Fernandes, Válder R. Fonseca.

O presente parecer teve a votação favorável de 12 membros efetivos.


Válder R. Fonseca
Coordenador da CTVC

Bibliografia

1. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. 2021;1-21. Available from: <https://tinyurl.com/WaningCOVID19%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262423v1>
2. Barclay W, Kellam P, Moss P, Lopez-Bernal J, Ramsey M, Zambon M. How long will vaccines continue to protect against COVID? 2021;1-9.
3. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJ, Simmons R, 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;
4. Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, Byrne T, Geismar C, Fragaszy E, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. Lancet [Internet]. 2021;398(10298):385-7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01642-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01642-1)
5. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature [Internet]. 2021;591(March). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
6. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, 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. 2020;5(52):1-12.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses - 1 September 2021. 2021;(September).
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly- infected individuals with documented previous infection or vaccination [Internet]. Stockholm; 2021. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/sars-cov-2-transmission-newly-infected-individuals-previous-infection>
9. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. Science (80-). 2020;369(6508).
10. Laing AG, Lorenc A, del Molino del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. Nat Med. 2020;26(10):1623-35.
11. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in covid-19 pneumonia. J Infect Dis. 2020;221(11):1762-9.
12. Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. J Clin Invest. 2020;130(10):5235-44.
13. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med. 2020;26(8):1200-4.
14. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel KJA, 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;5(12):1598-607. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-00813-8>
15. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets

- of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 2020;181(7):1489-1501.e15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
16. Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, Aschner CB, Cheshenko N, Galen B, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med*. 2020;12(564).
 17. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* (80-). 2020;370(6521):1227-30.
 18. Figueiredo-Campos P, Blankenhau B, Mota C, Gomes A, Serrano M, Ariotti S, 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*. 2020;50(12):2025-40.
 19. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* (80-). 2021;371(6529).
 20. Uriu K, Takaori-Kondo A. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum. 2021;3-5.
 21. Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity* [Internet]. 2019;50(5):1132-48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.011>
 22. European Centre for Disease Prevention and Control. Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response - 21 September 2020. *Ecdc* [Internet]. 2020;(September). Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2>
 23. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt CS, Wang J, Cao B, et al. Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. 2020;(January).
 24. Wang J, Kaperak C, Sato T, Sakuraba A. COVID-19 reinfection: A rapid systematic review of case reports and case series. *J Investig Med*. 2021;69(6):1253-5.
 25. Galanti M, Shaman J. Direct observation of repeated infections with endemic coronaviruses. *J Infect Dis*. 2021;223(3):409-15.
 26. European Centre for Disease Prevention and Control. Reinfection with SARS-CoV-2: implementation of a surveillance case definition within the EU/EEA - 8 April 2021. 2021;(8 April 2021).
 27. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 antibody-positivity protects against reinfection for at least seven months with 95% efficacy. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021;35:100861. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100861>
 28. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, 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). *Lancet*. 2021;397(10283):1459-69.
 29. 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. 2021;6736(21):1-9.
 30. Lozano-Ojalvo D, Camara C, Lopez-Granados E, Nozal P, del Pino-Molina L, Bravo-Gallego LY, et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naive and COVID-19 recovered individuals. *Cell Rep*. 2021;36(8):1-9.
 31. Samanovic AMI, Cornelius AR, Gray-gallard SL, Allen JR, Karmacharya T, Wilson JP, et

- al. Robust immune responses after one dose of BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2 experienced individuals. medRxiv. 2021;1-37.
32. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1372-4.
 33. Mazzoni A, Lauria N Di, Maggi L, Salvati L, Vanni A, Capone M, et al. First-dose mRNA vaccination is sufficient to reactivate immunological memory to SARS-CoV-2 in subjects who have recovered from COVID-19. *J Clin Invest.* 2021;131(12):2-8.
 34. Tauzin A. A single BNT162b2 mRNA dose elicits antibodies with Fc-mediated effector functions and boost pre-existing humoral and T cell responses. 2021; Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.18.435972v1.full.pdf>
 35. Jabal KA, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 MRNA COVID-19 vaccine: Real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Eurosurveillance.* 2021;26(6):1-5.
 36. Prendecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet.* 2021;6736(21):25-8.
 37. Saadat S, Zahra ;, Tehrani R, Logue J, Newman M, Frieman MB, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. medRxiv [Internet]. 2021;2021.01.30.21250843. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.30.21250843>
 38. Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A, et al. One dose of SARS-CoV-2 vaccine exponentially increases antibodies in individuals who have recovered from symptomatic COVID-19. *J Clin Invest.* 2021;131(12):1-5.
 39. Todd B. Antibody responses boosted in seropositive healthcare workers after single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. medRxiv. 2021;
 40. Gazit S. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. medRxiv. 2021;3-3.
 41. Alyson M. Cavanaugh; Kevin B. Spicer; Douglas Thoroughman; Conno. Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination. *Science (80-).* 2021;372(6549):1413-8.
 42. Efrati S, Catalogna M, Abu Hamad R, Hadanny A, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, et al. Safety and humoral responses to BNT162b2 mRNA vaccination of SARS-CoV-2 previously infected and naive populations. *Sci Rep [Internet].* 2021;11(1):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96129-6>
 43. Hacısuleyman E, Hale C, Saito Y, Blachere NE, Bergh M, Conlon EG, et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2212-8.
 44. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021;1-11.
 45. Brown CM, Vostok J, Johnson H, Burns M, Gharpure R, Sami S, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings — Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(31):1059-62.
 46. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Post-vaccination SARS-CoV-2 infection: risk factors and illness profile in a prospective, observational community-based case-control study. medRxiv [Internet]. 2021;2021.05.24.21257738. Available from:

- <https://doi.org/10.1101/2021.05.24.21257738>
47. Keehner J, Horton E. L. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. *new engl J Med* [Internet]. 2020;February(Coospondance):2008-9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2112981?articleTools=true>
 48. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036>
 49. Jespers V, Leroy R. Rapid Review of the Evidence on a Covid-19 Booster Dose After a Primary Vaccination Schedule. 2021;(August).
 50. Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine; Preliminary Study. *medRxiv* [Internet]. 2021;2021.07.29.21261317. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.21261317v1%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.21261317v1.abstract>
 51. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. *medRxiv* [Internet]. 2021;2021.08.24.21262423. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>
 52. Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, Halfmann P, Kocharian A, Florek KR, et al. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination. *medRxiv* [Internet]. 2021;2021.07.31.21261387. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.31.21261387v4%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.31.21261387v4.abstract>
 53. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England - Technical briefing 20. Sage. 2021;(April):1-50.
 54. Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, Crone MA, Koycheva A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. 2021;3099(21).
 55. Shah AS V, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households. *medRxiv*. 2021 Mar;2021.03.11.21253275.
 56. Collier AY. Immune Responses in Fully Vaccinated Individuals Following Breakthrough Infection with the SARS-CoV-2 Delta Variant in Provincetown, Massachusetts. *medRxiv Prepr*. 2021;
 57. Shrotri M, D Navaratnam AM, Nguyen V, Byrne T, Geismar C, Fragaszy E, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. 2021 [cited 2021 Sep 14]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
 58. Gaebler C, Wang Z, C Lorenzi JC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2021;591:639. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
 59. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*. 2021;6736(21):1-8.
 60. Kaleeckal AH, Latif AN, Shaik RM, Rahim HFA. Association of Prior SARS-CoV-2 Infection With Risk of Breakthrough Infection Following mRNA Vaccination in Qatar. 2021;1-10.
 61. Zhong D, Xiao S, Debes AK, Egbert ER, Caturegli P, Colantuoni E, et al. Durability of

- Antibody Levels After Vaccination With mRNA SARS-CoV-2 Vaccine in Individuals With or Without Prior Infection. *Jama*. 2021;1-3.
62. European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU and EEA - 23 September 2021. 2021;(September).

ANEXO I - Recomendações de outros países da Europa⁶²

Table 2. Recommendations of COVID-19 vaccination in individuals previously infected (n=26)

Recommended vaccination dose in individuals previously infected with SARS-CoV-2	Countries
Full vaccination course	Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czechia, Denmark, Finland, Lithuania, Luxembourg, Malta, Romania, Slovakia, Sweden
One dose (for those vaccines that have a two-dose regimen)	Austria, Croatia, Estonia*, France, Germany, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, the Netherlands, Norway, Slovenia, Portugal, Spain

* A second dose may be administered if there is a need (e.g. problems entering a country that requires two doses even from those who have recovered from COVID-19).