



Título original: Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections

Título traduzido: Avaliação clínica e imunológica de pacientes assintomáticos infectados pela SARS-CoV-2

Autores:

Quan-Xin Long, Xiao-Jun Tang, Qiu-Lin Shi, Qin Li, Hai-Jun Deng, Jun Yuan, Jie-Li Hu, Wei Xu, Yong Zhang, Fa-Jin Lv, Kun Su, Fan Zhang, Jiang Gong, Bo Wu, Xia-Mao Liu, Jin-Jing Li, Jing-Fu Qiu, Juan Chen & Ai-Long Huang

Projeto Covid-19 e a Matemática das Epidemias - Fazendo a Ponte entre Ciência e Sociedade

Tradução: Danillo Barros de Souza e Jonatas Teodomiro

Síntese: Camila Sousa e Júlia Lyra

Coordenação: Felipe Wergete Cruz

Introdução

Na corrida em busca de uma solução para a crise sanitária imposta pelo novo coronavírus, pesquisadores ao redor do mundo têm investigado, dentre outras questões, qual seria a duração da imunidade adquirida por pacientes recuperados da Covid-19.

Uma pesquisa liderada por cientistas da Universidade Médica de Chongqing, na China, recentemente publicada na revista *Nature Medicine*, revelou que os níveis de anticorpos encontrados em pessoas infectadas pela Sars-Cov-2 diminuíram entre dois a três meses após a infecção.

Com tais resultados, entram em xeque estratégias como “passaportes de imunidade” e, por efeito, a tese de uma suposta imunidade de rebanho, quando o número de pessoas resistentes ao vírus atinge um percentual expressivo suficiente para que ele não encontre mais indivíduos suscetíveis à doença.

Destrinchando

A pesquisa, que estudou 37 pacientes sintomáticos e 37 assintomáticos, no distrito de Wanzhou, descobriu que, entre aqueles que apresentaram resultados positivos para a presença dos anticorpos IgG (Imunoglobulina G), um dos principais tipos induzidos após a contaminação, mais de 90% dos pacientes mostraram declínios acentuados de tais anticorpos dentro de dois a três meses. A porcentagem média de declínio foi de mais de 70% em pacientes sintomáticos e assintomáticos.

Os níveis de IgG específicos da SARS-CoV-2 no grupo assintomático são, na fase aguda, significativamente menores que no grupo sintomático (Fig. 3a). Dos indivíduos assintomáticos, 93.3% tiveram uma redução nos níveis desse anticorpo, comparados com 96.8% de pacientes sintomáticos, ambos testados entre 3 e 4 semanas após exposição ao vírus. Outra conclusão do estudo foi que o IgG, considerado o anticorpo mais abundante no corpo humano, apareceu mais tarde e com maior duração.

Por sua vez, o anticorpo IgM (Imunoglobulina M), primeiro a ser produzido pelo organismo para combater infecções, apresentou uma taxa de 62.2% em paciente assintomáticos, e de 78.4% no grupo com sintomas. Dessa forma, o estudo concluiu que as infecções sem expressão de sintomas em pacientes obtiveram níveis de anticorpos mais baixos do que entre aqueles diagnosticados com a Covid-19, apesar de semelhantes nos dois grupos.

Utilizando um ensaio de neutralização com pseudovírus (que detecta anticorpos capazes de neutralizar a replicação do vírus), também foi observado uma queda de 81.1% nos níveis de anticorpos neutralizantes no sangue do grupo assintomático e 62.2% do grupo sintomático. A porcentagem média de queda de anticorpos neutralizantes no sangue foi de 8.2% para indivíduos assintomáticos e, em sintomáticos, de 11.7% (Fig. 3d). Além disso, 40% do grupo assintomático e 12.9% do grupo sintomático, se tornaram soronegativo para IgG (Fig. 3e).

Contagem sanguínea completa, função coagulativa, funções renais e do fígado e biomarcadores (qualquer coisa que possa ser usada como um indicador de um estado de doença particular ou algum outro estado fisiológico de um organismo) foram mensurados na admissão dos pacientes ao hospital, para se monitorar a potencial progressão da doença.

Notas explicativas + gráficos

No momento da admissão dos infectados, tomografias computadorizadas (TC) feitas na região do peito mostraram opacidades de vidro-fosco (não escurece as estruturas brônquicas ou vasos pulmonares ao redor e indica um preenchimento parcial por líquidos dos espaços de ar dos pulmões) em 29.7% dos indivíduos assintomáticos e linhas sombreadas e/ou de consolidação difusa em 27% dos indivíduos (sinal de doenças respiratórias caracterizadas pela substituição do ar alveolar por líquido prejudicial). Por outro lado, 43.2% dos pacientes testados não tinham anormalidades (Fig. 1).

Para investigar a resposta aguda dos anticorpos à infecção da SARS-CoV-2, os anticorpos IgG e IgM foram medidos em amostras de pacientes assintomáticos e sintomáticos. No grupo assintomático, 81.1% testaram positivo para IgG, e 83.8% do grupo sintomático testou positivo para IgG em aproximadamente 3 a 4 semanas após exposição ao vírus.

O estudo também acompanhou os 37 pacientes assintomáticos e 37 pacientes sintomáticos na fase inicial de recuperação. Os níveis de anticorpos IgG no grupo sintomático ainda eram significativamente maiores que entre os assintomáticos na fase inicial de recuperação (Fig. 3b).

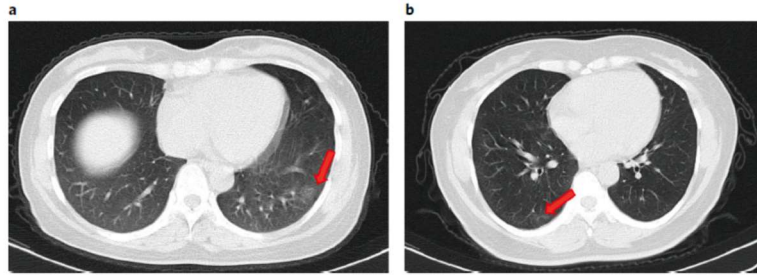


Fig. 1 | Chest CT scans from two asymptomatic patients. **a**, CT scan of a 45-year-old female showing focal ground-glass opacities in the lower lobe of the left lung (arrow). **b**, CT scan of a 50-year-old female showing ground-glass opacities and stripes coexisting in the lower lobe of the right lung (arrows).

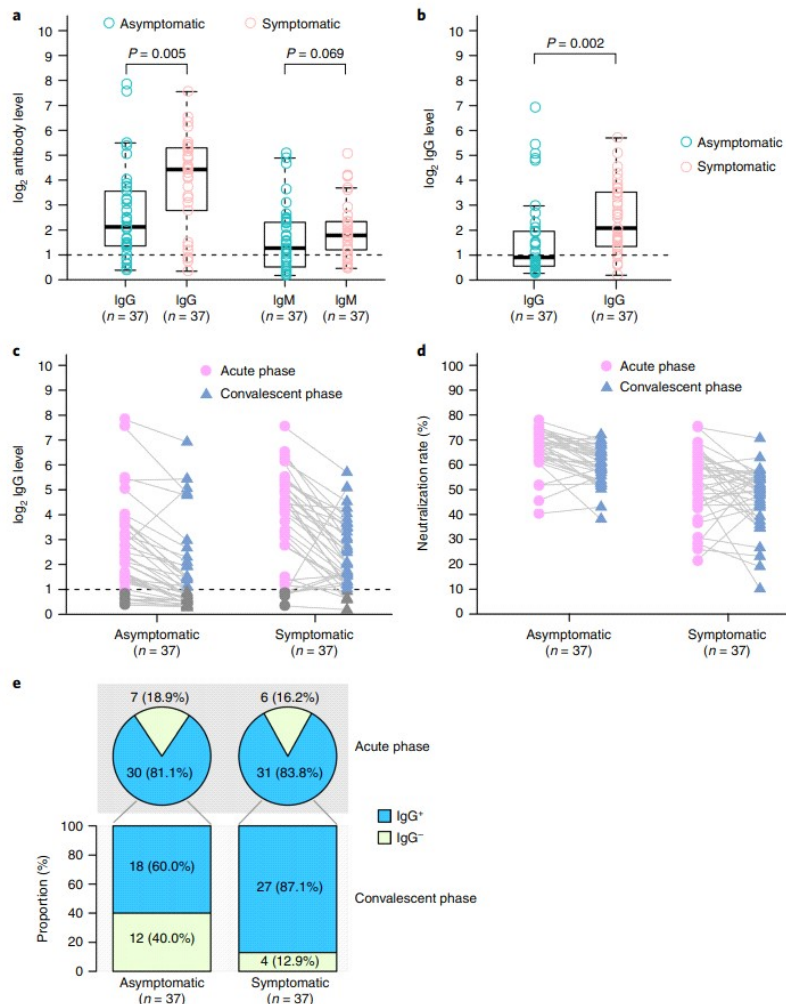


Fig. 3 | Níveis de IgG e IgM na fase aguda e na fase de recuperação de pacientes infectados com a SARS-CoV-2.

- Comparação entre os níveis de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 em pacientes assintomáticos e pacientes sintomáticos com infecções agudas.
- Níveis de IgG em pacientes na fase de recuperação da COVID-19 que receberam alta do hospital.
- Mudanças dinâmicas nos níveis de IgG específicos para o SARS-CoV-2 na fase aguda e na fase de recuperação.
- Mudanças dinâmicas nos anticorpos neutralizantes na fase aguda e na fase de recuperação. Os resultados são as médias de dois experimentos independentes.
- Proporção de pacientes com COVID-19 que deram positivo para os testes de IgG na fase aguda e na fase de recuperação.

Referências

1. COVID-19 Prevention and Control Plan, 4th edition (National Health Commission of the People's Republic of China, 2020).
2. Hu, Z. et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci. China Life Sci.* 63, 706–711 (2020).
3. Chan, J. F. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395, 514–523 (2020).
4. Nishiura, H. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J. Infect. Dis.* 94, 154–155 (2020).
5. Bai, Y., et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 323, 1406–1407 (2020).
6. Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A. & Chowell, G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro. Surveill.* 25, 2000180 (2020).
7. COVID-19 Treatment Guidelines, 5th edition (National Health Commission of the People's Republic of China, 2020).
8. Xiong, Y. et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Invest. Radiol.* 55, 332–339 (2020).
9. Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513 (2020).
10. Wang, D., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069 (2020).
11. Atkinson, B. & Petersen, E. SARS-CoV-2 shedding and infectivity. *Lancet* 395, 1339–1340 (2020).
12. Gudbjartsson, D. F., et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100> (2020).
13. Long, Q. X., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1> (2020).
14. Xu, D. et al. Persistent shedding of viable SARS-CoV in urine and stool of SARS patients during the convalescent phase. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24, 165–171 (2005).
15. Oh, M. D. et al. Viral load kinetics of MERS coronavirus infection. *N. Engl. J. Med.* 375, 1303–1305 (2016).
16. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
17. Young, B. E., et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 323, 1488–1494 (2020).

18. Weitz, J. S., et al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0895-3> (2020).
19. Norheim, O. F. Protecting the population with immune individuals. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0895-3> (2020).
20. Phelan, A. L. COVID-19 immunity passports and vaccination certificates: scientific, equitable, and legal challenges. *Lancet* 395, 1595–1598 (2020).
21. Cao, W. C., Liu, W., Zhang, P. H., Zhang, F. & Richardus, J. H. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N. Engl. J. Med.* 357, 1162–1163 (2007).
22. Choe, P. G. et al. MERS-CoV antibody responses 1 year after symptom onset, South Korea, 2015. *Emerg. Infect. Dis.* 23, 1079–1084 (2017).
23. Guo, X., et al. Long-term persistence of IgG antibodies in SARS-CoV infected healthcare workers. Preprint at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20021386v1> (2020).
24. Wu, L. P. et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 1562–1564 (2007).
25. Payne, D. C. et al. Persistence of antibodies against middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 1824–1826 (2016).
26. Ni, L., et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity* <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713> (2020).
27. Thevarajan, I. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* 26, 453–455 (2020).
28. Wu, F., et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. Preprint at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v2> (2020).
29. Suthar, M. S., et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. Preprint at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.03.20084442v1> (2020).
30. Wang, X., et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. Preprint at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20065623v3> (2020).
31. Kissler, S. M., Tedijanto, C., Goldstein, E., Grad, Y. H. & Lipsitch, M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 368, 860–868 (2020).