



UNIVERSIDADE TIRADENTES – UNIT
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



ANA KAROLINE CARDOSO DA SILVA SANTOS

MÁRIO FILIPE VIEIRA DO NASCIMENTO

**EFICÁCIA, IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DAS VACINAS CONTRA
COVID-19 EM INDÍVIDUOS IMUNOCOMPROMETIDOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

ARACAJU-SE

2021



UNIVERSIDADE TIRADENTES – UNIT
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



ANA KAROLINE CARDOSO DA SILVA SANTOS

MÁRIO FILIPE VIEIRA DO NASCIMENTO

**EFICÁCIA, IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DAS VACINAS CONTRA
COVID-19 EM INDÍVIDUOS IMUNOCOMPROMETIDOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Universidade Tiradentes como requisito para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Dr. Ana Paula Barreto Prata Silva.

ARACAJU-SE

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado a oportunidade de fazer parte de uma boa universidade, agradeço principalmente por Ele sempre me acalantar em momentos difíceis passado ao decorrer do curso. A minha mãe **Ana Cláudia Cardoso** por ter feito de tudo e mais um pouco para eu me tornar quem sou hoje, aos meus avós maternos **Maria Raimunda e Zé Pequeno** por todas as orações, joelhos no chão e testemunhos enviados para a igreja, o que impulsionou a minhas vontade de fazer diferente, as minhas tias/madrinhas e padrinho maternas e paternas em especial a minha **Tia Ana** que tanto tem ajudado a nossa família nessa reta final, a minha irmãzinha **Ana Rute**, que com seu sorriso e seus abraços me deu forças quando quis desistir de tudo. Ao meu namorado **Newerton Santos** por ter me apoiado em todas as minhas decisões tomadas até aqui. A minha prima **Izaura** por ter puxado minha orelha quando falhei, meu muito obrigada. Sou grata por todos vocês que me apoiaram e me mandaram forças e energia positiva para que pudesse finalizar meu curso com muita maestria. E por fim, a nossa orientadora, **Dr. Ana Paula Barreto Prata**, por toda ajuda, pelo direcionamento ao longo deste trabalho e pela imensa paciência nessa etapa da nossa formação.

Ana Karoline Cardoso da Silva Santos

Agradeço primeiramente a Deus, por me guiar durante toda essa caminhada e por me dar forças quando ninguém mais conseguia. A minha família, meu muito obrigado por todo amor de sempre. Ao meu tio, **Walter Ferreira**, pelo exemplo, pelos conselhos e todas as palavras sábias que ajudaram em muito a moldar o meu caráter. A minha namorada e companheira, **Lilian Gomes**, pela paciência, pelas palavras de apoio e de carinho e por estar sempre ao meu lado. Aos meus supervisores de estágio, **Tamiris Barreto, Aline Sena, Lizandra Souza, Paulo Mendonça e Camilla Chianca**, pelo acolhimento, os ensinamentos e a confiança durante a etapa que passei com vocês. Aos professores, pelo incentivo, direcionamento, por todos os ensinamentos, pela confiança e por toda a força durante todos esses anos de vida acadêmica. Gratidão, de coração, por tudo. E por fim, a nossa orientadora, **Dr. Ana Paula Barreto Prata**, por toda ajuda, pelo direcionamento ao longo deste trabalho e pela imensa paciência nessa etapa da nossa formação.

Mário Filipe Vieira Do Nascimento

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.

Simone de Beauvoir

EFICÁCIA, IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DAS VACINAS CONTRA COVID-19 EM INDÍVIDUOS IMUNOCOMPROMETIDOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Ana Karoline Cardoso Da Silva Santos¹

Mário Filipe Vieira Do Nascimento¹

Dra. Ana Paula Barreto Prata Silva²

RESUMO

A síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é um coronavírus altamente transmissível e patogênico que causou uma pandemia de doença respiratória aguda, denominada 'doença coronavírus 2019' (COVID-19), podendo variar de um quadro clínico assintomático, sintomático de sintomas leves à um quadro de sintomas graves. Pacientes imunocomprometidos ou em uso de imunossupressores são um grupo de alto risco, pois, além de já estarem vulneráveis à infecção por causa de sua doença subjacente, ainda estão em estado imunossuprimido, aumentando o risco de desenvolver complicações biológicas graves do vírus. A eficácia, imunogenicidade e segurança das vacinas contra COVID-19 em imunocomprometidos é frequentemente baseada em grupos pequenos e compostos de pacientes com condições clínicas heterogêneas, diferentes regimes imunossupressores e diversos antecedentes de imunização. Foi realizada uma revisão de literatura com abordagem descritiva para identificar e analisar evidências existentes na literatura sobre a imunogenicidade, segurança e eficácia das vacinas contra covid-19 em pacientes imunocomprometidos. Estudos publicados entre 2020 e 2021 foram identificados nas bases de dados eletrônicas, Science Direct, BVS e PubMed. Foram incluídos trinta estudos que avaliaram a imunogenicidade, eficácia e segurança das vacinas contra COVID-19. As vacinas contra COVID-19 parecem ser imunogênicas e seguras para população imunocomprometida, a relação risco benefício da vacinação destes indivíduos justificam a priorização desta população.

Palavras-chave: Vacinas contra COVID-19; Hospedeiro Imunocomprometido; Imunogenicidade da Vacina; Segurança do Paciente; Eficácia

¹ Acadêmico do curso de Farmácia da Universidade Tiradentes – UNIT/SE, Brasil.

² Docente do Curso de Biomedicina da Universidade Tiradentes – UNIT/SE, Brasil.

EFFICACY, IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF VACCINES AGAINST COVID-19 IN IMMUNOCOMPROMISED INDIVIDUALS: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a highly transmissible and pathogenic coronavirus that has caused an acute respiratory disease pandemic, called 'coronavirus disease 2019' (COVID-19), which may vary from an asymptomatic clinical picture, symptomatic of mild symptoms to a framework of severe symptoms. Immunocompromised patients or those using immunosuppressants are a high-risk group because, in addition to being vulnerable to infection because of their underlying disease, they are still in an immunosuppressed state, increasing the risk of developing serious biological complications from the virus. The efficacy, immunogenicity, and safety of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients is often based on small, composite groups of patients with heterogeneous clinical conditions, different immunosuppressive regimens, and diverse immunization history. A literature review with a descriptive approach was performed to identify and analyze evidence in the literature on the immunogenicity, safety and efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients. Studies published between 2020 and 2021 were identified in electronic databases, Science Direct, BVS and PubMed. Thirty studies evaluating the immunogenicity, efficacy and safety of vaccines against COVID-19 were included. Vaccines against COVID-19 seem to be immunogenic and safe for the immunocompromised population, the risk-benefit ratio of the vaccination of these individuals justify the prioritization of this population.

Keywords: Vaccines against COVID-19; Immunocompromised Host; Vaccine Immunogenicity; Patient safety; Efficiency

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAU	Unidade de anticorpo de ligação
BTK	Tirosina quinase de Bruton
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
cLIA	Multiplexed Luminex assay
COVID-19	Doença do coronavírus 19
ECA2	Enzima Conversora de angiotensina 2
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assays
EU	Unidade ELISA
FLS	Glicoproteína de pico de comprimento total
GMC	Concentração média geométrica de pico de comprimento
total	
GMT	Títulos médios geométricos
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IFN- γ	Interferon- γ
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IQR	Intervalo interquartil
Mab	Anticorpos monoclonais
MESH	Medical subject headings
MM	Mieloma múltiplo
NAb	Anticorpos neutralizantes baixos
OMS	Organização Mundial de Saúde

PBMC	Milhão de células mononucleares do sangue periférico
PCR	Proteína C reativa
RBD	Domínio de ligação de receptor
RNA	Acido ribonucleico
S	Proteína Spike
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2
SFC	Células formadoras de manchas
TARV	Terapia antirretroviral
U	Unidade
UA	Unidade arbitraria
UFU	Unidade formadora de mancha

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	METODOLOGIA	11
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1	IMUNOGENICIDADE E EFICÁCIA	15
3.1.1	Imunogenicidade em pacientes com câncer.....	16
3.1.2	Imunogenicidade em pacientes com HIV	20
3.1.3	Imunogenicidade em pacientes em diálise	22
3.1.4	Imunogenicidade em receptores de transplante	25
3.1.5	Imunogenicidade em outras populações imunossuprimidas	30
3.2	SEGURANÇA.....	31
4	CONCLUSÃO	32
5	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é um coronavírus altamente transmissível e patogênico que causou uma pandemia de doença respiratória aguda, denominada 'doença coronavírus 2019' (COVID-19), que surgiu em Wuhan na China em dezembro de 2019 e se espalhou rapidamente em todo o mundo, sendo declarada em 30 de janeiro de 2020, a sexta emergência de saúde pública de interesse internacional pela OMS. Até o início de outubro de 2021, mais de 230.000.000 casos e cerca 4.800.000 mortes foram relatados em todo o mundo (DONG et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

A doença provocada por esse vírus pode variar de um quadro clínico assintomático, sintomático de sintomas leves (febre, cansaço e tosse) à um quadro de sintomas graves (febre alta, pneumonia e dispneia). O principal grupo de risco para evolução com quadro clínico grave e morte por infecção por COVID-19 são pessoas com idade acima de 60 anos, portadores de doenças crônicas - asma, cardiopatias, diabetes, neoplasias - e imunodeprimidos. Logo, pacientes imunocomprometidos ou em uso de imunossupressores são um grupo de alto risco na pandemia da COVID-19, pois, além de já estarem vulneráveis à infecção por causa de sua doença subjacente, ainda estão em estado imunossuprimido, aumentando o risco de desenvolver complicações biológicas graves do vírus (BRASIL, 2021; SHEREEN et al., 2020).

O desenvolvimento de vacinas SARS-CoV-2 progrediu em uma taxa sem precedentes. Vacinas com diferentes mecanismos de ação estão atualmente disponíveis, e outras em desenvolvimento. A necessidade de avaliar e definir candidatos eficazes às vacinas para uso humano é crucial para priorizar programas de vacinação contra o COVID-19, mas há certas questões potenciais de segurança que requerem consideração no desenvolvimento de vacinas (HE et al., 2021; MARJOT et al., 2021).

Infelizmente, a experiência de resposta à vacina com o paciente imunocomprometido é frequentemente baseada em grupos pequenos e compostos de pacientes com condições clínicas heterogêneas, diferentes regimes

imunossupressores e diversos antecedentes de imunização. Esta evidência difere dos dados regulares de vacinologia que são gerados a partir de grandes coortes de indivíduos saudáveis pertencentes a uma faixa etária bem definida. As informações disponíveis referem-se principalmente à imunogenicidade, reatogenicidade e segurança das vacinações (VAUDAUX et al., 2017).

Proteger o paciente imunocomprometido continua sendo um desafio. Pacientes imunocomprometidos têm maior risco de doenças evitáveis por vacinas do que indivíduos imunocompetentes, mostrando uma taxa de ataque e uma probabilidade aumentada de desenvolver doenças graves ou complicações. Apesar do fato de que uma quantidade substancial de conhecimento sobre as respostas à vacina foi reunida nesses pacientes, espera-se que a imunossupressão diminua a modulação ou suprima as respostas à vacinação (BONILLA, 2018; VAUDAUX et al., 2017).

Os pacientes imunocomprometidos frequentemente adquirem infecção por meio de transmissão nosocomial e podem liberar vírus por longos períodos, especialmente se a função dos linfócitos T estiver comprometida. A infecção por vírus causa os aumentos substanciais da morbidade e mortalidade em receptores de órgãos sólidos e transplantes de células-tronco hematopoiéticas; síndromes pulmonares e neurológicas fatais foram relatadas (DAWOOD; SUBBARAO; FIORE, 2012).

Os dados sobre proteção em pacientes imunossuprimidos estão essencialmente ausentes, deixando o clínico com a esperança de que as vacinas desenvolvidas que obtiveram êxito na proteção de grandes populações de receptores de vacinas saudáveis também se apliquem aos imunossuprimidos. Devido a relevância do tema, o foco principal desta revisão é identificar e analisar evidências existentes na literatura sobre a imunogenicidade, segurança e eficácia das vacinas contra covid-19 em pacientes imunocomprometidos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, baseada nas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA), por meio das seguintes etapas: 1- Formulação da questão norteadora; 2- Produção do protocolo de investigação; 3-

Definição dos critérios de inclusão e de exclusão; 4- Desenvolvimento da estratégia de pesquisa e pesquisa da literatura; 5- Seleção dos estudos; 6- Avaliação dos estudos; 7- Extração dos dados; 8- Síntese dos dados e avaliação da qualidade da evidência; 9- Apresentação dos resultados (DONATO; DONATO, 2019).

A elaboração foi subsidiada pela pergunta de pesquisa segundo a estratégia PICO, um acrônimo onde: **P** representa a população a ser estudada (paciente/ doença/ condição particular/ problema de saúde; **I** representa a intervenção utilizada (terapêutica/ diagnóstica/ prognóstica); **C** é o grupo controle ou de comparação, podendo ser utilizado ou não; **O** é o desfecho (*Outcomes*) ou resultado estudado (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). Nesse sentido, buscou-se responder a seguinte pergunta norteadora: “As vacinas contra covid-19 são imunogênicas e seguras para população imunocomprometida?” (Quadro 1).

Quadro 1-Estratégia PICO e termos *Mesh* selecionados

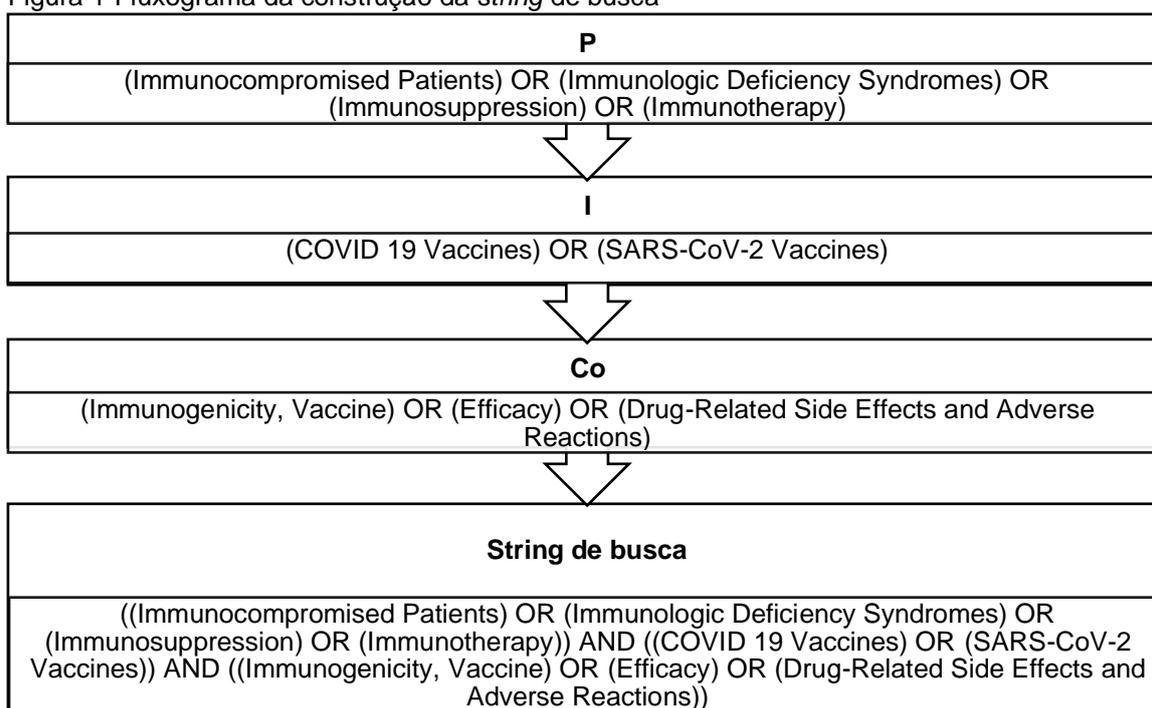
Acrônimo	Definição	Descrição	Mesh
P	Paciente, doença, condição particular ou problema de saúde	Pacientes imunocomprometidos que sofrem de condições crônicas associadas à imunossupressão induzida por doenças ou drogas, doenças inflamatórias e autoimunes de longo prazo, doenças malignas, órgãos sólidos e transplantes de células-tronco hematopoiéticas	Immunocompromised Patients OR Immunologic Deficiency Syndromes OR Immunosuppression OR Immunotherapy
I	Intervenção	Vacinação contra covid-19	COVID 19 Vaccines OR SARS-CoV-2 Vaccines
C	Controle ou comparação	População saudável	
O	Desfecho (“Outcomes”)	Imunogenicidade, eficácia e/ou segurança	Immunogenicity, Vaccine OR Efficacy OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions

Fonte: elaboração do autor (2021).

O levantamento bibliográfico foi realizado em 23 de setembro de 2021 nas seguintes bases de dados: Science Direct (Elsevier) e BVS (Biblioteca Virtual em

Saúde) e na biblioteca PubMed (National Library of Medicine), mediante a utilização de uma “string” de busca (Figura 1), resultante do cruzamento das palavras-chave relacionadas ao objeto de estudo, pertencentes aos descritores do Pubmed (*Mesh terms*) e seus sinônimos, combinados como operadores booleanos “AND” e “OR”.

Figura 1-Fluxograma da construção da string de busca



Fonte: elaboração do autor (2021).

Como critérios de inclusão foram selecionados estudos observacionais envolvendo humanos, nos idiomas inglês e português, disponibilizados na íntegra, entre os anos de 2020 a 2021, estudos contendo a população previamente estabelecida: pacientes imunocomprometidos que sofrem de condições crônicas associadas à imunossupressão induzida por doenças ou drogas, doenças inflamatórias e autoimunes de longo prazo, doenças malignas, órgãos sólidos e transplantes de células-tronco hematopoiéticas; conter um ou mais dos desfechos de interesse – imunogenicidade, eficácia e/ou segurança.

Como critérios de exclusão foram excluídos artigos não referentes ao tema e fora dos critérios de inclusão; estudos envolvendo animais e estudos de revisão, artigos de opinião e outros cujo conteúdo não sejam dados originais;

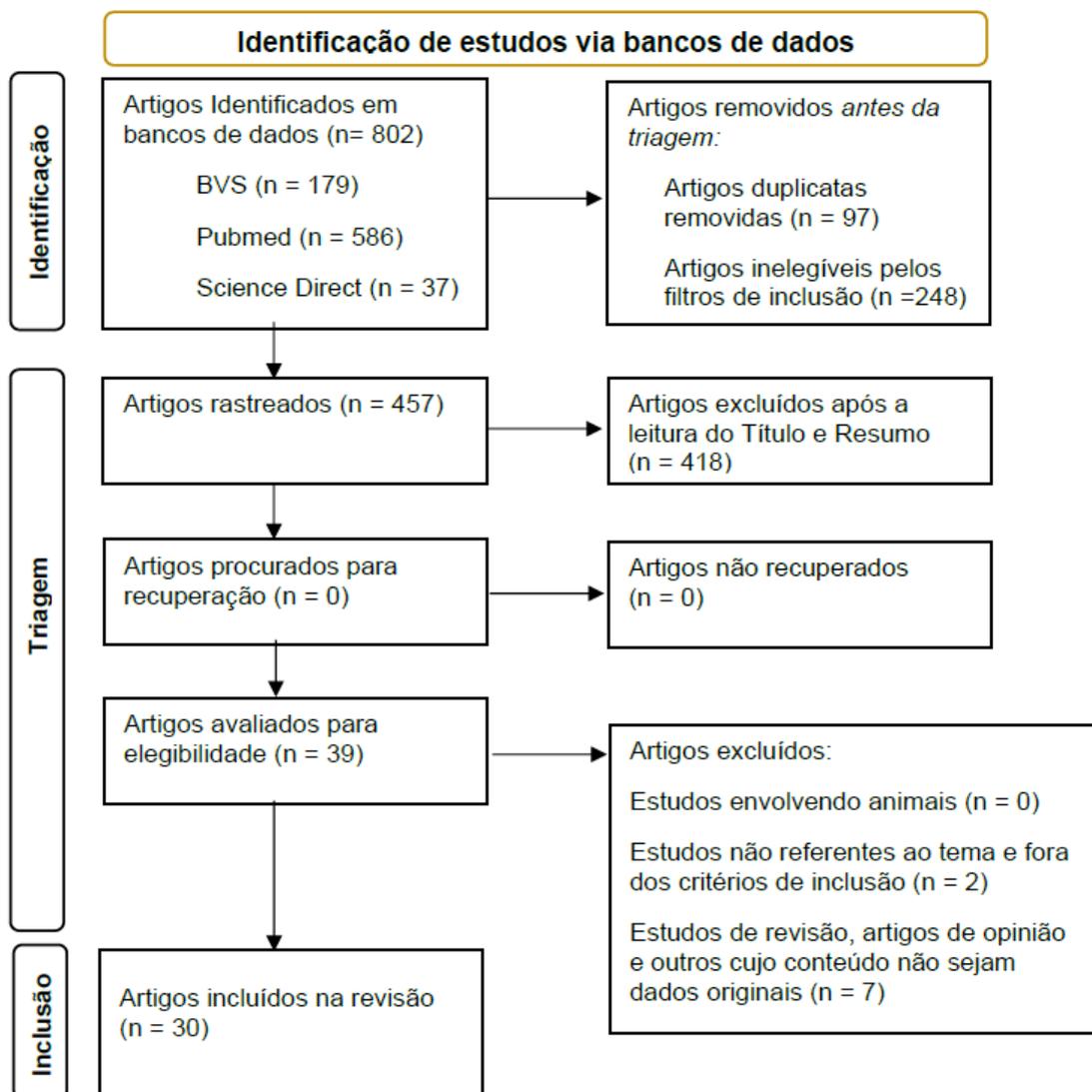
A triagem inicial, identificação das publicações nas referidas bases de dados e aplicação dos critérios de inclusão, as publicações que não atendiam à proposta da revisão foram removidas após a leitura do título e resumos, dando continuidade com a leitura na íntegra dos considerados elegíveis. Seguiu-se a leitura detalhada das publicações e análise do conteúdo dos artigos, bem como a organização dos mesmos, agrupando-os por semelhanças e organizando-os em categorias temáticas. Dessa forma, foi possível identificar conclusões e implicações resultantes da revisão.

Para a interpretação e síntese dos resultados, os artigos foram agrupados para facilitar a extração das informações. A extração e síntese de dados se deu pela análise dos dados descritivos dos estudos: ano de publicação, autores, delineamento do estudo, amostra, objetivos, principais resultados e conclusões. A análise dos dados se deu da seguinte forma: leitura, descrição dos dados e construção do quadro sinóptico, por conseguinte.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento bibliográfico nas bases de dados resultou em 802 referências. Após a aplicação dos filtros definidos nos critérios de inclusão, restaram 554 artigos, dos quais foram removidas 96 duplicatas. Após a leitura do título e resumo destes estudos, foram selecionados 39 artigos para leitura do texto integral, após a qual foram selecionados 30 artigos para análise (Figura 2).

Figura 2- Fluxograma da seleção dos artigos



Fonte: elaboração do autor (2021).

3.1 IMUNOGENICIDADE E EFICÁCIA

Os trinta estudos incluídos nesta revisão, avaliaram a imunogenicidade e/ ou eficácia das vacinas contra COVID-19. No que diz respeito aos estudos da eficácia, os mesmos avaliaram a resposta sorológica à vacinação contra COVID-19, após a administração de pelo menos uma dose da vacina, assim a medida do desfecho foi o percentual de pacientes que desenvolveram anticorpos SARS-CoV-2. O momento da avaliação sorológica foi bem similar entre os estudos, realizadas antes da primeira

administração, antes da segunda administração e após a segunda administração da vacina.

A seguir descrevemos os resultados da imunogenicidade por grupos de estudos que avaliaram a mesma população (pacientes com câncer, pacientes com HIV, pacientes em diálise, receptores de transplantes e outras populações imunossuprimidas).

3.1.1 Imunogenicidade em pacientes com câncer

Addeo e colaboradores (2021), avaliaram a resposta imune humoral de curto prazo (taxas de soroconversão e títulos de anticorpos), após duas doses de vacinas de mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), pelo imunoensaio Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, em pacientes com câncer (pacientes com malignidades sólidas e hematológicas). Após a administração das duas doses da vacina 94% dos pacientes atingiram a soroconversão.

Addeo e colaboradores (2021), não observaram diferença estatisticamente significativa entre as taxas de soroconversão (93% versus 95%, $p = 0,678$) e títulos de anticorpos (mediana, IQR: 1.232 [258-2.500] versus 2.500 [442-2.500], $p = 0,254$) após a conclusão da série de vacinação entre as vacinas BNT162b2 e mRNA-1273, respectivamente. Malignidades hematológicas, terapias anti-monoclonais e quimioterapia citotóxica são fatores associados pelos autores a menores taxas de soroconversão. As taxas de soroconversão e os títulos de anticorpos em pacientes com malignidade hematológica foram significativamente menores do que aqueles com tumores sólidos (77% versus 98%, $p = 0,002$) e títulos de anticorpos (mediana, IQR: 832 [24-2.500] versus > 2.500 [514-2.500], $p = 0,029$). Nenhum dos pacientes com histórico de anticorpos anti-CD20, nomeadamente o rituximabe, nos 6 meses anteriores à vacinação desenvolveu resposta de anticorpos.

Dois estudos semelhantes, Iacono e colaboradores (2021) e Massarweh e colaboradores (2021), avaliaram as taxas de resposta do anticorpo anti spike (anti-S) a uma vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), realizados pelo sistema Abbott IgG anti SARS-CoV-2 Alinity. O estudo de Iacono e colaboradores (2021), incluiu pacientes (≥ 80 anos) com diagnóstico de neoplasias sólidas ou hematológicas e um grupo de

médicos e enfermeiras foi usado como controle na proporção de 1:2. O estudo de Massarweh e colaboradores (2021) incluiu pacientes com neoplasias sólidas, que estavam recebendo tratamento ativo e controles saudáveis.

Em seis dos dez (60%) pacientes com neoplasias hematológicas e em um dos vinte e seis (3,9%) pacientes com tumores sólidos, estudados por Iacono e colaboradores (2021), não alcançaram positividade na análise sorológica. Os títulos de IgG sérica em pacientes com câncer foi de 2396,10 UA / ml (intervalo de 0–32,763,00) e 8737,49 UA / ml (398,90–976,280,00) no grupo de controle, $p < 0,0001$., esses dados podem se tornar de relevância clínica com números maiores.

Os resultados de Massarweh e colaboradores (2021), mostraram que 90% dos pacientes com câncer versus 100% dos controles eram soropositivos para anticorpos IgG anti-Spike SARS-CoV 2, após a segunda dose da vacina. O título de IgG mediano nos pacientes com câncer foi significativamente menor do que nos controles (1931 [IQR, 509-4386] AU / mL versus 7160 [IQR, 3129-11 241] AU / mL; $P < 0,001$). A maioria dos pacientes com câncer, independentemente do tipo ou tratamento, demonstrou soropositividade para SARS-CoV-2 anti-S IgG. A única variável que foi significativamente associada com títulos de IgG mais baixos foi o tratamento com quimioterapia mais imunoterapia (β , -3,5; IC de 95%, -5,6 a -1,5).

Lasagna e colaboradores (2021), avaliaram a resposta imune humoral (taxa de soroconversão e títulos de anticorpos) e celular (% de células T específicas e taxa de resposta de células T), em pacientes com neoplasias sólidas em tratamento com inibidores da proteína 1 de morte celular programada (PD-1) / ligante de morte programada 1 (PD-L1). A caracterização quantitativa de anticorpos anti-S1 e anti-S2 IgG SARS-CoV-2 foi realizada pelo ensaio quimioluminescente (Liason SARS-CoV-2 S1 / S2 IgG, Diasorin, Saluggia, Itália) e a resposta de célula T específica de pico medida por ensaio ELISpot ex vivo.

O estudo de Lasagna e colaboradores (2021), demonstra que a vacina foi capaz de induzir tanto a resposta imune humoral quanto a celular. Mais de 90% dos pacientes desenvolveram uma resposta sustentada de células T específicas do pico após a segunda dose, sugerindo que a resposta imune adaptativa não está

comprometida nesta coorte de indivíduos. Além disso, uma resposta sustentada das células T CD4 e CD8 foi induzida pela vacinação.

A resposta de células T específicas do pico foi quase indetectável em antes da primeira dose, [mediana de 0,0 unidades formadoras de manchas de interferon- γ (IFN- γ) (SFU) / milhão de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) intervalo interquartil (IQR) 0-7,5] e aumentou significativamente após a primeira e após a segunda administração da vacina (mediana de 15,0 IFN- γ SFU / milhão de PBMC, 25^o-75^o 0-40 versus 90 IFN- γ SFU / milhão de PBMC, 25^o-75^o 32,5-224, respectivamente) (<0,001). O nível de anticorpos neutralizantes SARS-CoV-2 P estava baixo após a primeira dose em indivíduos virgens de SARS-CoV-2 [mediana 1: 5 (IQR 1: 5-1: 20)], mas atingiu uma mediana significativamente maior de 1: 80 (25^o-75^o 1: 20-1: 160) após a segunda dose da vacina (P <0,0001) (LASAGNA et al., 2021).

Revon-Rivieire e colaboradores (2021), analisaram a eficácia da vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) em adolescentes e adultos jovens com tumor sólido. As amostras de soro foram testadas para anticorpos anti-SARS-Cov-2 imunoglobulina G (IgG) dirigidos contra o domínio S1 da proteína spike do vírus usando um kit comercial de ensaio imunoenzimático (ELISA) (Euroimmun®, Luebeck, Alemanha). Nove de dez pacientes testados obtiveram soroconversão um mês após a vacinação. O único paciente com sorologia negativa 1 mês após a segunda sorologia apresentou sorologia positiva no momento da segunda injeção e soro neutralização positiva. Os autores do estudo relatam uma alta taxa de recusa, por medo de desenvolver um efeito colateral ou pela falta de conhecimento de longo prazo sobre a tolerância.

Roeker e colaboradores (2021), examinaram as respostas sorológicas de pacientes com leucemia linfocítica crônica que receberam duas doses da vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), ou a vacina mRNA-1273 (Moderna) com o ensaio Liaison® SARS-CoV-2 S1 / S2 IgG. Vinte e três pacientes de 44 (52%) testaram positivo para anticorpos anti-SARS-CoV-2 S1 / S2. Pacientes virgens de tratamento (OR 56,7, IC 95% 6,2–518) e aqueles com menos de 70 anos (OR 12,0, IC 95% 2,9–50,5) eram mais propensos a produzir anticorpos anti-SARS-CoV-2 S1 / S2. A produção de anticorpos foi significativamente menos comum em pacientes que

receberam inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK) no momento da vacinação ou em pacientes que receberam mAb anti-CD20 em 12 meses.

O estudo de Shmueli e colaboradores (2021), incluiu pacientes com tumores sólidos submetidos a tratamento anticâncer e profissionais de saúde imunocompetentes servindo como controles. Os títulos séricos do domínio de ligação ao receptor (RBD) imunoglobulina G (IgG) e anticorpos neutralizantes foram medidos 2–4 semanas após cada dose da vacina. A taxa de soropositividade entre pacientes com câncer e controles foi de 32,4% versus 59,8% ($p < 0,0001$) após a primeira dose e 84,1% versus 98,9% ($p < 0,0001$) após a segunda dose, respectivamente. O título médio de RBD-IgG foi menor entre os pacientes do que os controles ($p < 0,0001$). Os pacientes soronegativos após a segunda dose apresentaram significativamente mais comorbidades do que os pacientes com soropositividade (77,8% versus 41,1%, respectivamente, $p = 0,0042$).

Terpos e colaboradores (2021), relataram o desenvolvimento de respostas de anticorpos neutralizantes baixos (NAb) contra SARS-CoV-2 em pacientes com mieloma múltiplo (MM) em comparação com controles, após a primeira dose da vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). As respostas de anticorpos neutralizantes baixos contra SARS-CoV-2 foram medidos usando ensaio imunoenzimático; kit de detecção de anticorpos neutralizantes cPass SARS-CoV-2; GenScript, Piscataway, NJ. Os pacientes com MM tiveram títulos de NAb mais baixos em comparação com os controles: a mediana dos títulos de inibição de NAb foi de 20,6% (variação, 0-96,7%) para pacientes com MM versus 32,5% (variação, 5,2- 97,3%) para controles ($P < 0,01$;) mais especificamente, apenas 12 (25,0%) pacientes com MM versus 57 (54,8%) controles desenvolveram títulos de NAb $\geq 30\%$ antes da segunda dose da vacina. Quatro (8,3%) pacientes com MM e 21 (20,2%) controles desenvolveram títulos de NAb $\geq 50\%$ (o que corresponde à inibição viral clinicamente relevante).

As taxas de soroconversão e os títulos de anticorpos em pacientes com câncer foram estatisticamente semelhantes a grupos saudáveis. Os estudos de Addeo e colaboradores (2021) e de Iacono e colaboradores (2021), mostram que as taxas de soroconversão e os títulos de anticorpos em pacientes com neoplasias hematológicas

foram significativamente menores em comparação com pacientes com neoplasias sólidas.

O estudo de Lasagna e colaboradores (2021), foi o único que avaliou tanto a resposta imune humoral como a celular nessa população. Os resultados demonstram que a vacina foi capaz de induzir tanto a resposta imune humoral quanto a celular. Além disso, uma resposta sustentada das células T CD4 e CD8 foi induzida pela vacinação. Malignidades hematológicas, terapias anti-monoclonais e quimioterapia citotóxica são fatores associados a menores taxas de soroconversão (ADDEO et al., 2021), assim como o número de comorbidades (SHMUELI et al., 2021), uso de inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK), maior idade (ROEKER et al., 2021) e ausência de histórico prévio de infecção por SARS-CoV2 (LASAGNA et al., 2021).

3.1.2 Imunogenicidade em pacientes com HIV

Em um estudo com pacientes com HIV, recebendo terapia antirretroviral (TARV) supressiva (carga viral <50 cópias de RNA do HIV por mL de plasma) e com a contagem de células T CD4 > 350 células por μ L, em comparação com 50 indivíduos HIV negativos, após a aplicação das duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), Frater e colaboradores (2021), examinaram a imunidade humoral medindo as concentrações de IgG anti-pico e a neutralização do vírus vivo entre um subconjunto selecionado aleatoriamente de indivíduos com HIV. Eles também avaliaram a imunidade mediada por células por meio das respostas proliferativas de células T e do ensaio de imunospot ligado a enzima (EliSpot) medindo interferon- γ produzido por linfócitos T específicos para o SARSCoV-2. Para análise imunológica, amostras de sangue foram coletadas nos dias 0, 14, 28, 42 e 56.

Os resultados apresentam as respostas de anticorpos (sorologia e neutralização) e respostas de células T (ELISpot e CTV), bem como dados de ativação e exaustão de células T até 56 dias após a dose inicial. As respostas de IgG anti-pico por ELISA atingiram o pico no dia 42 (mediana de 1440 unidades de ELISA [EUs; IQR 704-2728]; n = 50) e foram mantidas até o dia 56 (mediana de 941 EUs [531-1445]; n = 49). As respostas IFN- γ ELISpot somadas em 12 pools de peptídeos de pico SARS-CoV-2 atingiram o pico no dia 14 após a dose inicial (mediana de 674 SFCs por milhão de PBMCs [IQR 341-1223]; n = 44) e foram mantidas em um nível inferior até dia 56

(mediana de 333 SFCs por milhão de PBMCs [191-564]; $n = 39$). Não sendo encontrada diferença na magnitude ou persistência das respostas humorais ou celulares específicas do pico de SARS-CoV-2 ($p > 0,05$ para todas as análises) (FRATER et al., 2021).

Os resultados de Frater e colaboradores (2021), apoiam que as pessoas com HIV que estão em TARV eficaz com cargas virais suprimidas e contagens de células CD4 elevadas (> 350 células por μL) não têm respostas humorais e mediadas por células diminuídas a vacinação com ChAdOx1 nCoV-19, embora um acompanhamento de longo prazo seja necessário para examinar a durabilidade dessas respostas.

Madhi e colaboradores (2021), avaliaram as respostas humorais na linha de base e após a vacinação através de ensaios de ligação de anticorpos baseados em ELISA para proteínas recombinantes SARS-CoV-2 RBD e FLS de Asp614Gly de tipo selvagem e a variante beta como descrito. Eles também determinaram as concentrações séricas de anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-2, usando dois ensaios de neutralização de pseudovírus.

Nos indivíduos soronegativos para antígenos SARS-CoV-2 na linha de base, a concentração média geométrica de pico de comprimento total (GMC) no dia 28 foi de 163,7 unidades de anticorpo de ligação (BAU) / mL (95% CI 89,9-298,1) para pessoas com HIV ($n = 36$) e 112 · 3 BAU / mL (61 · 7–204 · 4) para participantes HIV-negativos ($n = 23$), com uma resposta de reforço crescente no dia 42 de GMC em ambos os grupos. Pessoas soropositivas para SARS-CoV-2 na linha de base com HIV demonstraram respostas de anticorpos mais altas após cada dose da vacina do que as pessoas com HIV que eram soronegativas na linha de base (MADHI et al., 2021).

Os resultados de Madhi e colaboradores (2021), mostram que as duas doses de ChAdOx1 nCoV-19 foram bem toleradas, com padrões de resposta neutralizantes de IgG e SARS-CoV-2 de ligação FLS e RBD semelhantes em pessoas com HIV e HIV negativo. Esses achados sugerem que a vacinação com ChAdOx1 nCoV-19 pode consolidar a resposta imune e impulsionar a memória imune de longo prazo, fornecendo um benefício protetor para essa população contra a cepa ancestral, independentemente da exposição anterior ao SARS-CoV-2.

Ambos os estudos com pacientes HIV positivos em TARV supressiva e com contagens baixas de células T CD4 > 350 células por uL, não mostram respostas humorais e celulares diminuídas a vacinação com a vacina da AstraZeneca, também não encontraram diferenças na magnitude ou persistência das respostas humorais ou celulares específicas do pico de SARS-CoV-2. Pacientes com HIV, soropositivos para SARS-CoV-2 na linha de base demonstraram respostas de anticorpos mais altas em relação a pacientes com HIV soronegativos para SARS-CoV-2. Os achados sugerem que a vacinação pode consolidar a resposta imune e impulsionar a memória imune de longo prazo, fornecendo um benefício protetor para essa população contra a cepa ancestral, independentemente da exposição anterior ao SARS-CoV-2, embora um acompanhamento de longo prazo seja necessário para examinar a durabilidade dessas respostas (FRATER et al., 2021; MADHI et al., 2021).

3.1.3 Imunogenicidade em pacientes em diálise

Strengert e colaboradores (2021), avaliaram a imunogenicidade da vacina de mRNA BNT162b2 em pacientes em diálise de risco e caracterizamos as respostas imunes celulares e humorais sistêmicas no soro e na saliva usando ensaio de liberação de interferon γ e medições de citocinas e imunoglobulinas baseadas em multiplex . Além disso, comparamos a capacidade de ligação e a eficácia de neutralização de imunoglobulinas induzidas por vacinação contra as variantes Alfa, Beta, Epsilon e Cluster 5 emergentes de SARS-CoV-2 por ensaio de competição ECA2-RBD.

O estudo de Strengert e colaboradores (2021), mostram níveis significativamente mais baixos de IFN γ liberado nos sobrenadantes de células T estimuladas de pacientes ($p < 0 \cdot 0001$). Além disso, todos, exceto um indivíduo dentro do grupo de controle (97,1%) foram classificados como reativos pelo ensaio de liberação de interferon γ , enquanto apenas 71,6% estavam dentro do grupo hemodialisado. Das 12 citocinas analisadas além do IFN γ , apenas IL-8 e CCL-2 (ambos $p < 0 \cdot 0001$, teste de Mann-Whitney-U) foram significativamente diferentes entre os dois grupos imunizados, enquanto nenhuma outra citocina do tipo Th1, como TNF α ou IL-2 acompanhou a resposta de IFN γ .

Todos os participantes do grupo de controle soro converteram, já na população em diálise, quatro de 81 indivíduos vacinados (8%) foram classificados como não respondedores sorológicos com títulos de anticorpos abaixo do ponto de corte. Como um controle adicional, os títulos de S1 IgG foram medidos usando um ensaio comercial, que identificou o mesmo padrão de uma resposta de anticorpos significativamente diminuída em pacientes dialisados (272,3 RU / mL) em comparação com indivíduos não dialisados (456 · 8 RU / mL, $p < 0 \cdot 0001$, teste de Mann-Whitney-U). Pacientes em diálise recebendo imunossupressoresa terapia tendeu a ter níveis mais baixos de IgG anti-pico (mediana de 65 · 68 RU / mL, IQR 285 · 14) em comparação com os demais pacientes em diálise (mediana de 112,3 RU / mL, IQR 323,6, $p = 0 \cdot 09$, Mann-Whitney- Teste U) (STRENGERT et al., 2021).

O estudo de Goupil e colaboradores (2021), mediram os níveis de imunoglobulina G (IgG) do domínio de ligação do anti-receptor (RBD) e grupos estratificados por evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2. mostra que uma única dose não conseguiu induzir uma resposta imune humoral na maioria dos pacientes em hemodiálise sem infecção prévia por SARS-CoV-2, mesmo após observação prolongada, e naqueles com infecção anterior por SARS-CoV-2, a resposta foi atrasada. Entre aqueles sem infecção prévia por SARS-CoV-2, anti-RBD IgG era indetectável em 4 semanas em 75 de 131 (57%, intervalo de confiança de 95% [IC] 47% a 65%) pacientes recebendo hemodiálise, em comparação com 1 de 20 (5%, IC 95% 1% a 23%) controles ($p < 0,001$). Nenhum paciente com níveis não detectáveis em 4 semanas desenvolveu IgG anti-RBD em 8 semanas. Os resultados foram semelhantes em indivíduos não imunossuprimidos e mais jovens. Entre aqueles com infecção prévia por SARS-CoV-2, os níveis médios de IgG anti-RBD em 8 semanas em pacientes em hemodiálise foram semelhantes aos controles em 3 semanas ($p = 0,3$) e plasma convalescente ($p = 0,8$).

Em um estudo conduzido por Lesny e colaboradores (2021), os pacientes foram testados para SARS-CoV-2-spike IgG / IgM, Nucleocapsid-proteína-IgG-anticorpos e capacidade de inibição de ligação ao receptor ECA2 plasmático. As taxas de resposta vacinal foram de 17,4% em pacientes em hemodiálise, 100% em pacientes em diálise peritoneal e 57,1% nos indivíduos saudáveis. Entre os pacientes em hemodiálise, o

tipo de vacina não pareceu influenciar os níveis de anticorpos (pico de IgG: BNT162b2 / Pfizer-BioNTech mediana 0,0 [1,3 quartil 0,0-3,8] versus ChAdOx1 nCoV-19 / Oxford-AstraZeneca 4,3 [1,6-20,1] AU / mL, $p = 0,079$).

Dos respondedores à primeira dose de vacinação contra SARS-CoV-2 entre pacientes em hemodiálise, os níveis médios de pico de IgG e capacidade de inibição de ligação ao receptor ACE2 foram menores do que os de pacientes em hemodiálise IgG com pico positivo com Infecção por COVID-19 (72,2%): pico de IgG: mediana 222,0, 1,30. quartil 104,1–721,9 versus mediana 3794,6, 1. – 3. quartil 793,4–9357,9 AU / mL, $p = 0,015$; Capacidade de inibição da ligação ao receptor ACE2: mediana 11,5%, 1,3. quartil 5,0–27,3 versus mediana 74,8%, 1. – 3. quartil 44,9–98,1, $p = 0,002$ (LESNY et al., 2021).

Broseta e colaboradores (2021), avaliaram a soroconversão, definida como a detecção de anticorpos IgG para o domínio de ligação ao receptor do antígeno spike S1 de SARS-CoV-2 (anti-S1-RBD IgG) e a identificação de CD4 ativado T + ativadas 3 semanas após a vacinação. Os níveis de IgG anti-S1-RBD também foram analisados como desfecho secundário. Dos 175 pacientes vacinados que eram soronegativos no início do estudo 97,7% desenvolveram uma resposta (humoral, celular ou ambos); 95,4% desses pacientes soroconverteram, enquanto 62% daqueles testados para imunidade celular tiveram uma resposta positiva. Níveis mais baixos de anti-S1-RBD IgG foram correlacionados com maior idade ($P < 0,001$), tipo de unidade de diálise ($P = 0,02$), diabetes ($P = 0,04$), terapia imunossupressora ($P < 0,01$), nível de albumina mais baixo ($P = 0,04$) e contagem de linfócitos mais baixa ($P = 0,04$).

Schrezenmeier e colaboradores (2021), analisamos a resposta humoral e de células T após duas doses da vacina de mRNA BNT162b2 (Pfizer/BioNTech). Em um acompanhamento longitudinal em ~ 10 semanas após a segunda dose, observaram uma diminuição na proporção de pacientes em diálise reativos para anti-SARS-CoV-2-IgG, para 27/32 (84,37%, IC 95%: 66,46-94,10). A proporção de anti-SARS-CoV-2 S1 IgA diminuiu de 33/36 (91,67%; IC de 95%: 76,41-97,82) nas semanas 3-4 até 19/32 (59,38; IC de 95%: 40,79-75,78). Em comparação com uma coorte de vacinados

com idade semelhante, mas não em diálise crônica, as taxas de soroconversão e os títulos de anticorpos foram significativamente mais baixos.

Em linha com as diferenças nos níveis de anticorpos, a reatividade das células T à estimulação do peptídeo S1 mostrou níveis significativamente mais baixos de liberação de interferon- γ na coorte de diálise (67,74%; IC de 95%: 48,53-82,68) em comparação com a coorte de controle vacinada (93,33%; IC 95%: 76,49–98,84) ($p < 0,05$). Pacientes não reativos em ensaios sorológicos mostraram resultados negativos para respostas de células T específicas para SARS-CoV-2 (SCHREZENMEIER et al., 2021).

Zitt e colaboradores (2021), determinaram a imunogenicidade pela quantificação de anticorpos anti-SARS-CoV-2 spike protein IgG (LIAISON® SARS-CoV-2-TrimericS IgG imunoensaio quimioluminescente) expressos em unidades de atividade de ligação por mililitro (BAU / mL) adaptado à OMS Padrão internacional. Após a primeira injeção, 42% dos pacientes desenvolveram uma resposta positiva usando o valor de corte específico do ensaio de 33,8 unidades de atividade de ligação por mililitro (BAU / mL) com uma mediana (Q1, Q3) de IgG de pico anti-SARS-CoV-2 concentração de 20,0 (11,7, 51,0) BAU / mL. Após a segunda injeção, a porcentagem de pacientes soropositivos aumentou para 97,9% com uma concentração de IgG de pico anti-SARS-CoV-2 de 1075 (290,8, 1735) BAU / mL.

Os estudos em indivíduos em diálise que receberam a vacina da Pfizer, moderna ou AstraZeneca, mostraram que pacientes em diálise recebendo imunossupressão tendem a ter níveis mais baixos de IgG anti-pico (STRENGERT et al., 2021). Os níveis mais baixos de anti-S1-RBD (domínio de ligação de receptor) IgG foram correlacionados com a maior idade, tipo de unidade de diálise, diabetes, terapia imunossupressora, nível mais baixo de albumina e contagem de linfócitos mais baixas (BROSETA et al., 2021). Lesny e colaboradores (2021), relatam que o tipo de vacina não pareceu influenciar os níveis de anticorpos.

3.1.4 Imunogenicidade em receptores de transplante

Grupper e colaboradores (2021), determinaram o nível de anticorpos dirigidos contra o antígeno S (pico), pelo ensaio quimioluminescente LIAISON SARS-CoV-2 S1

/ S2 IgG (DiaSorin SpA) comparando-o aos controles e explorando os fatores que podem estar associados a ele. Todos os participantes do grupo de controle tiveram uma resposta positiva de anticorpos à proteína spike, enquanto apenas 51 dos 136 receptores de transplante (37,5%) tiveram sorologia positiva ($p < 0,001$). O nível médio de IgG anti-pico no grupo de transplante renal (mediana = 5,9 (IQR 3,8–42,0 UA / mL) foi menor do que no grupo de controle (mediana = 189,0 [IQR 141,10–248] UA / mL). O teste de Whitney indicou que essa diferença foi estatisticamente significativa ($u = 69,5$, $p < 0,001$). Além disso, mesmo em receptores soropositivos, os níveis médios de anticorpos foram significativamente mais baixos em comparação com os controles (mediana = 71,8 [IQR 37,6-111,7] versus. 189,0 [IQR 141,10–248] UA / mL), grupos de estudo e controle, respectivamente; $p < 0,001$).

Havlin e colaboradores (2021), avaliaram a soroconversão por anti-SARS-CoV-2 Spike S1 IgG ELISA (Euroimmun, Lubeck, Alemanha), confirmada independentemente por Microblot-Array COVID-19 IgG contra uma mistura de antígenos recombinantes (TestLine Clinical Diagnostics, Brno, República Tcheca) e imunoensaio quimioluminiscente (CLIA) Ligação SARS-CoV-2 IgG S Trimérica contra a proteína S1 do pico trimérico (Diasorin, Saluggia, Itália). Os resultados mostraram que nenhum dos vacinados testados após duas doses da vacina mRNA BNT162b2 desenvolveu IgG anti-SARS-CoV-2, enquanto 85% dos pacientes apresentaram resposta de anticorpos após infecção por SARS-CoV-2. A ausência de resposta de anticorpos à vacinação nos levou a investigar a resposta celular em um subconjunto de pacientes. Detectamos células T específicas para SARS-CoV-2 em 4 de 12 pacientes testados. Alguns pacientes, portanto, podem ter benefícios clínicos com a vacina, apesar da ausência de resposta de anticorpos.

Easdale e colaboradores (2021), determinaram as respostas de anticorpos a uma única dose de vacinas em um dos grupos de pacientes mais vulneráveis, receptores de transplante de células hematopoiéticas alogênicas, usando o imunoensaio IgG anti-SARS-Cov-2 para diagnóstico clínico da Ortho. Idade avançada e o uso concomitante de imunossupressores medicamentos foram significativamente associados à falta de resposta de anticorpos à vacinação. Vinte e um pacientes (38,2%) tiveram uma resposta positiva documentada de anticorpos IgG

após a vacinação. Na análise uni variada, os que não responderam à vacina eram mais propensos a ser mais velhos (idade média, 51 versus 29 anos; $P = 0,033$) e mais propensos a receber imunossupressão sistêmica ($P = 0,0062$). Os pacientes que tiveram doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (6 de 55) pareceram não responder e, dados os pequenos números, mostraram apenas uma tendência estatística ($P = 0,072$). Vimos taxas mais altas de soroconversão em receptores da vacina AstraZeneca em comparação com os receptores da vacina Pfizer (50% versus 19%; $P = 0,021$). Além disso, houve uma tendência de redução contagens de linfócitos em não respondedores.

Um analisador Architect i2000SR (Abbot Diagnostics, IL, EUA) e kit químico Abbott foram utilizados por Rabinowich e colaboradores (2021), para a detecção de anticorpos IgG dirigidos contra a proteína do nucleocapsídeo (N) SARS-CoV-2 após receber o segundo Pfizer- Dose da vacina BioNTech BNT162b2 SARS-CoV-2 receptores de transplante de fígado. O título de anticorpos também foi significativamente menor no grupo receptores de transplante de fígado (média de 95,41 UA / ml versus. 200,5 UA / ml nos controles, $p = 0,002$). Todos os participantes foram negativos para a sorologia da proteína IgG N, indicando que a imunidade não resultou de infecção anterior por COVID-19. Todos os controles foram positivos para sorologia de proteína S de IgG. A imunogenicidade entre os receptores de transplante de fígado foi significativamente menor com sorologia positiva em apenas 47,5% ($<0,001$). Os preditores de resposta negativa entre os receptores de transplante de fígado foram idade avançada, menor taxa de filtração glomerular estimada e tratamento com esteroides em altas doses e micofenolato de mofetil.

Thuluvath, Robarts e Chauhan (2021), determinaram as respostas dos anticorpos à proteína spike, 4 semanas após a 2 dose de vacinas de mRNA ou após a dose única da vacina Johnson & Johnson, em receptores de transplante de fígado e aqueles com doença hepática crônica com e sem cirrose. Os pacientes foram testados para a proteína SARS-CoV-2 pelo ensaio semiquantitativo Roche (Elecys® Anti-SARS-CoV-2 semiquantitativo) via LabCorp. Os títulos de anticorpos foram definidos por como indetectáveis ($<0,40$ U / ml), subótimos (0,40–250 U / ml) e adequados (> 250 U / ml).

Dos 62 pacientes que tinham transplante de fígado, os níveis de anticorpos eram indetectáveis em 11 pacientes e subótimos (título médio de 17,6, faixa de 0,47–212 U / ml) em 27 pacientes. Entre 79 pacientes com cirrose, 3 tinham níveis indetectáveis de anticorpos e 15 tinham respostas de anticorpos subótimas (título médio de 41,3, faixa de 0,49–221 U / L). Dos 92 pacientes sem cirrose, 4 tinham níveis indetectáveis de anticorpos e 19 tinham respostas de anticorpos subótimas (título médio de 95,5, faixa de 4,9–234 U / L). Transplante de fígado, uso de 2 ou mais imunossupressão medicamentos e vacinação com uma dose única da vacina Johnson & Johnson foram associados a uma resposta imunológica deficiente na análise multivariável (THULUVATH; ROBARTS; CHAUHAN, 2021).

Em um grupo de receptores de transplante cardíaco que receberam uma terceira dose da vacina da Pfizer, os resultado de Peled e colaboradores (2021b), mostram que o título médio geométrico (GMT) para anticorpos neutralizantes foi 3,05 (95% CI, 2,05 a 4,55) antes da terceira dose e 27,25 (95% CI, 15,70 a 47,30) após a terceira dose, e o GMT para anticorpos IgG anti-RBD foi de 0,49 (IC de 95% 0,39 a 0,62) e 1,58 (IC de 95% 1,24 a 2,00), antes e depois da terceira dose, respectivamente. A terceira dose de reforço da vacina homóloga BNT162b2 induziu títulos de neutralização SARS-CoV-2 > 9 vezes e anticorpos IgG anti-RBD > 3 vezes a faixa alcançada após as duas doses primárias da vacina.

Em outro estudo também receptores de transplante cardíaco, conduzido por Peled e colaboradores (2021a), os resultados preliminares sugerem que o tipo de imunossupressão impacta a capacidade de montar uma resposta imune. O uso de micofenolato foi independentemente associado a uma probabilidade reduzida de gerar uma resposta de anticorpos. As terapias imunossupressoras diminuem a capacidade do receptor do transplante de montar uma resposta de anticorpos ao COVID-19, o risco de rejeição pode ser maior com uma redução significativa na imunossupressão.

Dos 308 receptores de transplante renal incluídos no estudo de Rozen-Zvi e colaboradores (2021), apenas 112 (36,4%) testaram positivo para anticorpos anti-S 2–4 semanas após receber a segunda dose da vacina BNT162b2. O título médio de anticorpos foi de 15,5 UA / mL (intervalo interquartil (IQR) 3,5–163,6). Fatores associados à resposta de anticorpos foram a maior taxa de filtração glomerular

estimada (OR) 1,025 por mL / min / 1,73 m², Intervalo de confiança de 95% (IC) 1,014-1,037, p <0,001), menor dose de ácido micofenólico (OR 2,347 por redução de 360 mg, IC 95% 1,782-3,089, p <0,001), idade mais jovem (OR 1,032 por redução de ano, IC de 95% 1,015-1,05, p <0,001) e nível sanguíneo de inibidor de calcineurina inferior (OR 1,987, IC de 95% 1,146-3,443, p 0,014).

A grande maioria dos pacientes transplantados cardiotorácicos (90%) não mostrou nem uma resposta humoral detectável nem uma resposta de células T três semanas após a vacinação de duas doses BNT162b2 completa; esses resultados estão em nítido contraste com a robusta imunogenicidade observada no grupo de controle: 98% exibiram seroconversão após a dose inicial, com um aumento significativo dos títulos de IgG após a dose de reforço (aumento médio > dez vezes), mais de 90% capacidade de inibição de anticorpos neutralizantes, bem como evidência de uma capacidade de resposta de células T (SCHRAMM et al., 2021).

Títulos de IgG anti-SARS-CoV-2 acima do valor de corte de 7,1 BAU / ml (Abbot-ELISA) foram detectados em todos os indivíduos, exceto um, 21 dias após a dose inicial [mediana 82 (41; 149) BAU / ml]. 21 dias após a dose de reforço, os títulos aumentaram acentuadamente em todos os indivíduos [mediana 1417 (732; 2589) BAU / ml, p <0,0001 versus dose inicial]. Notavelmente, houve uma ampla gama de títulos de IgG Anti-SARS-CoV-2 dentro do grupo de controle em ambos os pontos de tempo (intervalo 8–559 e 251–7351 BAU / ml após a dose inicial e de reforço, respectivamente;). As análises com os imunoensaios da Roche e Euroimmun revelaram resultados comparáveis. Títulos acima dos valores de corte foram detectados em todos os indivíduos, exceto em um, após a dose inicial [Roche: mediana 33 (12; 75) U / ml; Euroimmun: Mediana 62 (27; 100) RU / ml], seguido por títulos de IgG significativamente mais elevados em todos os participantes 21 dias após o reforço (Roche:> 250 U / ml, Euroimmun:> 100 RU / ml em todos os controles)(SCHRAMM et al., 2021).

Todos os autores relataram taxas de soroconversão e os títulos de anticorpos estatisticamente menores em receptores de transplante em comparação com grupos saudáveis, mesmos em pacientes soropositivos para SARS-CoV 2 (GRUPPER et al., 2021). O estudo de Schramm e colaboradores (2021), que realizaram duas diferentes

metodologias (imunoensaio da Euroimmun (ELISA) e o imunoensaio da Roche (Elecsys)), obtiveram resultados de títulos de anticorpos comparáveis.

Fatores associados à redução da resposta de anticorpos foram idade avançada, uso concomitante de medicamentos imunossupressores (EASDALE et al., 2021), menor taxa de filtração glomerular, tratamento com esteroides em altas doses e uso de micofenolato de mofetil (RABINOWICH et al., 2021). Taxas de soroconversão em receptores da vacina da AstraZeneca foram mais altas em comparação com a vacina Pfizer (EASDALE et al., 2021), enquanto a vacinação com a dose única da Johnson e Johnson foram associadas a respostas imunológicas deficientes (THULUVATH; ROBERTS; CHAUHAN, 2021).

3.1.5 Imunogenicidade em outras populações imunossuprimidas

Outros grupos estudados foram pacientes com esclerose múltipla (GALLO et al., 2021), pacientes em uso de metotrexato (MAHIL et al., 2021), que receberam a vacina da Pfizer e pacientes com doença hepática crônica não alcoólica (WANG et al., 2021), que receberam a vacina da Sinopharm.

Os dados do estudo conduzido por Gallo e colaboradores (2021), sugerem uma redução clara dos títulos de IgG anti-TSP em pessoas com esclerose múltipla tratados com terapias modificadoras de doença de alta eficácia, anti-CD20 em comparação com indivíduos saudáveis. Sete dias após a segunda dose da vacina, todos os indivíduos saudáveis apresentaram uma resposta humoral significativa (média geométrica 2010,4 BAU / mL CI 95% 1512,7-2672), enquanto as pessoas com esclerose múltipla mostraram uma resposta inferior (intervalo <4,81-175 BAU / mL).

O estudo de Mahile colaboradores (2021), mostra que as taxas de soroconversão foram mais baixas em pacientes que receberam imunossupressores (60 [78%; IC 95% 67–87] de 77) do que em controles (17 [100%; 80–100] de 17), com a taxa mais baixa naqueles que receberam metotrexato (sete [47%; 21-73] de 15). A atividade neutralizante contra o SARS-CoV-2 de tipo selvagem foi significativamente menor em pacientes que receberam metotrexato (diluição inibitória média de 50% 129 [IQR 40-236]) do que nos controles (317 [213-487], $p = 0,032$), mas foi preservado naqueles que receberam produtos biológicos direcionados (269 [141-418]). Os títulos

neutralizantes contra a variante B.1.1.7 foram igualmente baixos em todos os participantes. As respostas imunes celulares foram induzidas em todos os grupos e não foram atenuadas em pacientes que receberam metotrexato ou produtos biológicos direcionados em comparação com os controles.

Anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 foram detectados em 364 (95,5%) pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. O título médio de anticorpos neutralizantes foi de 32 (IQR 8–64). estudo mostrou que os títulos de anticorpos neutralizantes em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica persistiram ao longo do tempo (WANG et al., 2021).

Pacientes com esclerose múltipla tratados com anti-CD20, mostraram uma redução significativa nos títulos de IgG anti-TSP em relação a indivíduos saudáveis (GALLO et al., 2021). As respostas imunes humorais foram significativamente menores nos pacientes tratados com metotrexato. Já as respostas imunes celulares foram induzidas em todos os grupos e não foram atenuadas em pacientes que receberam metotrexato ou produtos biológicos direcionados em comparação com os controles (MAHIL et al., 2021). 95,5% dos pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica tiveram níveis detectáveis de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 (WANG et al., 2021).

3.2 SEGURANÇA

A maioria entregou diário para ser preenchido pelo participante durante após a administração da primeira dose e da dose de reforço (FRATER et al., 2021; GRUPPER et al., 2021; HAGIN et al., 2021; LASAGNA et al., 2021; MADHI et al., 2021; REVON-RIVIERE et al., 2021; THULUVATH; ROBARTS; CHAUHAN, 2021; WANG et al., 2021), Zitt e colaboradores (2021), relataram que os dados sobre eventos adversos foram avaliados com a aplicação de um questionário em cada sessão de hemodiálise. Shmueli e colaboradores (2021), obtiveram os dados de eventos adversos após a conclusão das duas doses, usando perguntas específicas (sim/ não). Os efeitos colaterais foram separados em locais (dor, vermelhidão, inchaço e linfadenopatia) e sistêmicos (febre, calafrios, dor de cabeça, fadiga, mialgia, artralgia, náusea e vômito, diarreia) (FRATER et al., 2021).

As vacinas foram geralmente bem toleradas, sendo a dor no local da injeção o evento adverso mais comumente relatado. Os efeitos colaterais foram mais comuns após a 2ª dose das vacinas e os eventos sistêmicos ocorreram com menor frequência. Um padrão semelhante de eventos adversos foi relatado no grupo estudado e no grupo controle (FRATER et al., 2021; GRUPPER et al., 2021; HAGIN et al., 2021; LASAGNA et al., 2021; MADHI et al., 2021; REVON-RIVIERE et al., 2021; SHMUELI et al., 2021; THULUVATH; ROBARTS; CHAUHAN, 2021; WANG et al., 2021; ZITT et al., 2021).

No estudo de Lasagna e colaboradores (2021), um paciente relatou dois efeitos colaterais imunológicos (hepatite G3 e colite G3) 10 dias após a primeira dose da vacina. Não foram relatados eventos adversos graves em nenhum dos estudos. Dois receptores de transplante renal com níveis indetectáveis de anticorpos foram hospitalizados com COVID-19, comprovado por PCR (GRUPPER et al., 2021). Um paciente com imunodeficiência comum variável relatou linfadenopatia axilar unilateral que durou 5 dias (HAGIN et al., 2021).

4 CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa incluiu 30 artigos sobre vacinação contra COVID-19 na população imunocomprometida. Os estudos avaliaram a frequência de soroconversão e os títulos de anticorpos, após a vacinação. Diferentes vacinas com mecanismos de ação diferentes e diversas propriedades imunogênicas estão disponíveis em todo o mundo, com outras ainda em desenvolvimento, porém muitas questões ainda são um debate científico, incluindo o tempo necessário para desenvolver imunidade, a duração da imunidade, os efeitos de diferentes terapias sobre a imunidade.

A população imunocomprometida apresentou taxas de soroconversão e títulos de anticorpos semelhantes à população saudável. Os Títulos Médios Geométricos (GMT) de anticorpos, foram geralmente mais baixos na população imunodeprimida, quando comparados com a população saudável da mesma faixa etária. Não é possível concluir sobre a resposta a longo prazo, já que poucos estudos avaliaram a persistência de anticorpos a mais longo prazo. A maior idade e tratamento imunossupressor foram associados a níveis mais baixos de anticorpos.

O tamanho das amostras não fora grande o suficiente para permitir a análise da associação entre variáveis como: diferenças nas terapias, composição da coorte de pacientes ou co-morbidades, ambiente de tratamento, intervalo de tempo entre o início da imunoterapia e administração da vacina, histórico de diagnóstico prévio de SARS confirmado por laboratório Infecção -CoV-2

As vacinas contra COVID-19 se mostraram seguras nessas populações, sendo que o evento adverso mais comum foi dor no local da aplicação. A frequência de eventos adversos após a vacinação foi semelhante à observada na população saudável. Nenhum evento adverso grave relacionado à vacina foi relatado.

Com isto podemos concluir que as vacinas contra covid-19 parecem ser imunogênicas e seguras para população imunocomprometida. Sendo uma população de alto risco para infecção persistente e doença associada ao COVID-19, a relação risco benefício da vacinação destes indivíduos justificam a priorização desta população.

5 REFERÊNCIAS

ADDEO, A. et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. **Cancer Cell**, v. 39, n. 8, p. 1091- 1098.e2, 9 ago. 2021.

BONILLA, F. A. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 2, p. 474–481, 1 fev. 2018.

BRASIL, M. DA S. C.-G. DO P. N. DE. Plano nacional de operacionalização da vacinação contra a COVID-19. 2021.

BROSETA, J. J. et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 78, n. 4, p. 571–581, 1 out. 2021.

DAWOOD, F. S.; SUBBARAO, K.; FIORE, A. E. 229 - Influenza Viruses. In: LONG, S. S. (Ed.). . **Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fourth Edition)**. London: Elsevier, 2012. p. 1149-1159.e7.

DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227, 29 mar. 2019.

DONG, Y. et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. **Signal Transduct Target Ther**, v. 5, n. 1, p. 237, 13 out. 2020.

EASDALE, S. et al. Serologic Responses following a Single Dose of SARS-Cov-2 Vaccination in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. **Transplantation and Cellular Therapy**, 19 jul. 2021.

FRATER, J. et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. **Lancet HIV**, v. 8, n. 8, p. e474–e485, ago. 2021.

GALLO, A. et al. Preliminary evidence of blunted humoral response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in multiple sclerosis patients treated with ocrelizumab. **Neurol Sci**, v. 42, n. 9, p. 3523–3526, set. 2021.

GOUPIL, R. et al. Short-term antibody response after 1 dose of BNT162b2 vaccine in patients receiving hemodialysis. **CMAJ**, v. 193, n. 22, p. E793–E800, 31 maio 2021.

GRUPPER, A. et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. **Am J Transplant**, v. 21, n. 8, p. 2719–2726, abr. 2021.

HAGIN, D. et al. Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. **J Allergy Clin Immunol**, v. 148, n. 3, p. 739–749, set. 2021.

HAVLIN, J. et al. Immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection in lung transplant recipients. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 40, n. 8, p. 754–758, 1 ago. 2021.

HE, Q. et al. COVID-19 Vaccines: Current Understanding on Immunogenicity, Safety, and Further Considerations. **Front Immunol**, v. 12, p. 669339, 2021.

IACONO, D. et al. Serological response to COVID-19 vaccination in patients with cancer older than 80 years. **Journal of Geriatric Oncology**, 11 jun. 2021.

LASAGNA, A. et al. A snapshot of the immunogenicity, efficacy and safety of a full course of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine in cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors: a longitudinal cohort study. **ESMO Open**, v. 6, n. 5, p. 100272, 1 out. 2021.

LESNY, P. et al. Immunogenicity of a first dose of mRNA- or vector-based SARS-CoV-2 vaccination in dialysis patients: a multicenter prospective observational pilot study. **J Nephrol**, v. 34, n. 4, p. 975–983, ago. 2021.

MADHI, S. A. et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in people living with and without HIV in South Africa: an interim analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1B/2A trial. **Lancet HIV**, v. 8, n. 9, p. e568–e580, set. 2021.

MAHIL, S. K. et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. **The Lancet Rheumatology**, v. 3, n. 9, p. e627–e637, 1 set. 2021.

MARJOT, T. et al. SARS-CoV-2 vaccination in patients with liver disease: responding to the next big question. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 6, n. 3, p. 156–158, mar. 2021.

MASSARWEH, A. et al. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. **JAMA Oncol**, v. 7, n. 8, p. 1133–1140, maio 2021.

PELED, Y. et al. BNT162b2 vaccination in heart transplant recipients: Clinical experience and antibody response. **J Heart Lung Transplant**, v. 40, n. 8, p. 759–762, maio 2021a.

PELED, Y. et al. Third dose of the BNT162b2 vaccine in heart transplant recipients: immunogenicity and clinical experience. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, 28 ago. 2021b.

RABINOWICH, L. et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. **Journal of Hepatology**, v. 75, n. 2, p. 435–438, 1 ago. 2021.

REVON-RIVIERE, G. et al. The BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adolescents and young adults with cancer: A monocentric experience. **European Journal of Cancer**, v. 154, p. 30–34, 1 set. 2021.

ROEKER, L. E. et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Leukemia**, v. 35, n. 9, p. 2703–2705, maio 2021.

ROZEN-ZVI, B. et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 8, p. 1173.e1-1173.e4, 1 ago. 2021.

SANTOS, C. M. DA C.; PIMENTA, C. A. DE M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, 2007.

SCHRAMM, R. et al. Poor humoral and T-cell response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine BNT162b2 in cardiothoracic transplant recipients. **Clin Res Cardiol**, v. 110, n. 8, p. 1142–1149, jul. 2021.

SCHREZENMEIER, E. et al. Immunogenicity of COVID-19 Tozinameran Vaccination in Patients on Chronic Dialysis. **Front Immunol**, v. 12, p. 690698, 2021.

SHEREEN, M. A. et al. **COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses** *Journal of advanced ...ncbi.nlm.nih.gov*, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113610/>>

SHMUELI, E. S. et al. Efficacy and safety of BNT162b2 vaccination in patients with solid cancer receiving anticancer therapy – a single centre prospective study. **European Journal of Cancer**, v. 157, p. 124–131, 1 nov. 2021.

STRENGERT, M. et al. Cellular and humoral immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients on haemodialysis. **EBioMedicine**, v. 70, p. 103524, 1 ago. 2021.

TERPOS, E. et al. Low neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in older patients with myeloma after the first BNT162b2 vaccine dose. **Blood**, v. 137, n. 26, p. 3674–3676, abr. 2021.

THULUVATH, P. J.; ROBERTS, P.; CHAUHAN, M. Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. **Journal of Hepatology**, 26 ago. 2021.

VAUDAUX, B. P. et al. 87 - Vaccination of the Immunocompromised Patient. In: COHEN, J.; POWDERLY, W. G.; OPAL, S. M. (Eds.). . **Infectious Diseases (Fourth Edition)**. [s.l.] Elsevier, 2017. p. 780-795.e1.

WANG, J. et al. Safety and immunogenicity of COVID-19 vaccination in patients with non-alcoholic fatty liver disease (CHESS2101): A multicenter study. **J Hepatol**, v. 75, n. 2, p. 439–441, ago. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19)**. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 1 out. 2021.

ZITT, E. et al. The Safety and Immunogenicity of the mRNA-BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine in Hemodialysis Patients. **Front Immunol**, v. 12, p. 704773–704773, jul. 2021.