

# Revisão Científica Aprofundada

20 de agosto de 2021

## Conteúdos

Protegendo os imunocomprometidos: as evidências que respaldam uma dose adicional da vacina contra a COVID-19

Destaques de pesquisas

Este boletim científico é um resumo das evidências científicas mais recentes e em desenvolvimento relacionadas à COVID-19 durante o período especificado. Trata-se de um levantamento de tópicos e artigos relevantes, e não de um guia para a criação de políticas públicas ou programas. **As descobertas aqui reunidas estão sujeitas a alterações à medida que surgem novas informações.** Comentários e *feedback* são bem-vindos. Envie-os para: [covid19-eiu@vitalstrategies.org](mailto:covid19-eiu@vitalstrategies.org).

---

## Protegendo os imunocomprometidos: as evidências que respaldam uma dose adicional da vacina contra a COVID-19

**Mensagem principal:** Pessoas imunocomprometidas têm maior risco de contrair doenças infecciosas e de experimentar efeitos adversos delas decorrentes, como enfermidades mais longas ou mais graves, invalidez ou morte. A prevenção de doenças infecciosas em pessoas imunocomprometidas é de extrema importância, e as vacinas são uma ferramenta

fundamental para a prevenção. No entanto, o imunocomprometimento pode reduzir a resposta imune, não apenas contra infecções invasoras, mas também contra vacinas destinadas a oferecer proteção. Há evidências que sugerem que pessoas com certas condições imunossupressoras não apresentam uma forte resposta de anticorpos à série usual (duas doses) da vacina de mRNA

primário contra a COVID-19. Os dados mostram ainda que as pessoas com certas condições imunocomprometedoras apresentam um número desproporcional de infecções pós-vacinais. Isso sugere que, para algumas pessoas imunocomprometidas, duas doses de vacina de mRNA podem ser insuficientes. Esse fato, combinado com a evidência de que uma dose adicional de vacina de mRNA pode aumentar as respostas de anticorpos entre pelo menos algumas pessoas imunocomprometidas, levou à recente recomendação do CDC de uma terceira dose de vacina naqueles com certas condições imunocomprometedoras que já receberam duas doses de uma vacina de mRNA. Ainda existem muitas incógnitas, incluindo a respeito da real eficácia de uma terceira dose de vacina. No entanto, os dados disponíveis sugerem que uma dose adicional de vacina pode fornecer às pessoas imunocomprometidas maior proteção contra a COVID-19 do que duas doses de vacina de mRNA.

#### *O que é imunocomprometimento?*

Imunocomprometimento, o estado em que se tem um sistema imunológico comprometido ou enfraquecido, pode ser causado por uma condição hereditária (imunodeficiência primária) ou adquirido devido a uma doença ou tratamento (imunodeficiência secundária). O grau de comprometimento do sistema imunológico varia de acordo com a condição. Algumas condições – incluindo várias doenças autoimunes – podem ter um impacto relativamente pequeno na função imunológica, mas os tratamentos administrados para evitar que o sistema imunológico ataque a si mesmo podem causar uma imunossupressão significativa.

Como descrevemos anteriormente, a resposta imune a uma doença ou vacina envolve uma variedade de órgãos, células e moléculas. A resposta imune adaptativa, que “relembra” as exposições anteriores a um determinado patógeno, é composta por células B e T. Algumas condições e medicamentos comprometem componentes específicos da resposta imunológica, enquanto outros têm efeitos em várias partes do sistema imunológico. Por exemplo, na infecção pelo HIV, as células T são atacadas, enquanto aqueles que tomam o medicamento rituximabe – um tratamento para algumas doenças autoimunes e cânceres – têm respostas deficitárias de células B. Em contraste, as pessoas submetidas a transplantes de células-tronco recebem tratamentos que reduzem por completo a resposta imune adaptativa para evitar a rejeição das células transplantadas.

É desconhecido o número de adultos imunocomprometidos nos EUA. Na National Health Interview Survey (Pesquisa Nacional de Entrevistas sobre Saúde) de 2013, 2,8% dos cerca de 35 mil entrevistados com mais de 18 anos relataram ter então imunossupressão. A aplicação dessa porcentagem à população adulta dos EUA sugere que pode haver aproximadamente 6 milhões de adultos imunocomprometidos nos EUA. Dados os avanços nas terapias imunossupressoras, possível subnotificação nos levantamentos e aumento no número de pessoas em tais tratamentos, esse número pode estar subestimado.

*O que sabemos sobre vacinas, não contra a COVID-19, para pessoas imunocomprometidas?*

Algumas recomendações de vacinas para pessoas imunocomprometidas diferem daquelas para a população em geral, em termos de número, tipo ou prazo para aplicação das doses. Doses extras podem ser incluídas na série de vacinas primárias (por exemplo, vacina contra o papilomavírus humano [HPV]). Outras vacinas (por exemplo, vacinas pneumocócicas) são recomendadas rotineiramente para a população em geral em certas idades e, em seguida, readministradas em outras idades para alguns indivíduos com imunocomprometimento. Para outras vacinas, uma dose mais elevada (por exemplo, contra a hepatite B) ou uma fórmula vacinal específica (por exemplo, contra a meningite) são recomendadas. Também pode haver recomendações a respeito do momento de vacinação. Por exemplo, certas vacinas devem ser administradas antes da futura imunossupressão planejada (por exemplo, para remoção do baço ou transplante de órgão sólido), e vacinas infantis devem ser administradas novamente após a recuperação do sistema imunológico em algumas pessoas (por exemplo, em receptores de transplante de células-tronco). A descontinuação temporária da medicação imunossupressora – se for seguro fazê-lo – por um período de tempo após a vacinação pode resultar em imunidade mais robusta. Um exemplo de evidência de respaldo é um estudo que mostrou que a interrupção temporária do medicamento imunossupressor metotrexato por duas semanas após a vacinação contra a gripe melhorou a resposta imunológica à vacinação entre pacientes com artrite reumatoide.

A respeito da segurança da vacina, existem preocupações que são exclusivas a

populações imunocomprometidas. Uma delas é que as vacinas vivas – incluindo as vacinas para varicela, sarampo, caxumba e rubéola [MMR], bem como algumas vacinas contra a gripe – geralmente devem ser evitadas em pessoas com imunocomprometimento significativo. Mesmo que os vírus nessas vacinas sejam atenuados ou enfraquecidos, eles poderiam, em tese, causar infecção. Outra preocupação é que estimular o sistema imunológico com a vacinação pode causar complicações. Por exemplo, em alguém com um transplante de órgão sólido, a estimulação imunológica poderia, teoricamente, contribuir para a rejeição do órgão transplantado. No entanto, não há evidências que respaldem uma relação causal entre a vacinação e a rejeição do órgão transplantado. Como sempre, o risco de eventos adversos da vacina deve ser balanceado em relação ao benefício da vacinação. As vacinas podem prevenir não apenas infecções graves, mas também complicações exclusivas de pessoas imunocomprometidas. Por exemplo, se uma infecção grave ocorre em alguém que está tomando um medicamento imunossupressor, pode ser necessário reduzir esse medicamento para que o sistema imunológico possa responder à infecção. No entanto, isso pode aumentar o risco de rejeição do órgão transplantado ou um afloramento de uma doença autoimune.

Nos EUA, as recomendações para vacinação de pessoas imunocomprometidas são fornecidas pelo Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) para os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA). Muitas dessas recomendações são baseadas em estudos de

laboratório que mediram a resposta imune à infecção ou à vacinação. Os dados sobre a eficácia da vacina no mundo real, entre pessoas imunocomprometidas, são limitados por razões diversas. Em primeiro lugar, o espectro de imunocomprometimento é vasto, e os resultados do estudo podem não ser generalizáveis para diferentes condições. Em segundo lugar, os ensaios clínicos com frequência excluem pessoas imunocomprometidas. Terceiro, os estudos pós-comercialização (conduzidos após uma vacina estar em uso generalizado) podem incluir apenas um pequeno número de pessoas imunocomprometidas, tornando difícil tirar conclusões, especialmente a respeito da segurança da vacina. Quarto, pode ser difícil separar os efeitos da vacinação em uma população imunocomprometida dos efeitos da vacinação da população em geral. Por exemplo, depois que a vacinação contra a bactéria pneumocócica foi recomendada para todas as crianças menores de dois anos de idade, a taxa de doença pneumocócica grave entre as crianças com doença falciforme caiu 93%, o que pode se dever à vacinação naquelas com doença falciforme bem como à proteção por transbordamento (“imunidade de rebanho”) a partir da vacinação de outras crianças.

*Quais são os riscos que a COVID-19 inflige às pessoas imunocomprometidas?*

Algumas pessoas imunocomprometidas correm maior risco de desenvolver um nível grave da doença e mesmo de morrerem em decorrência da COVID-19 do que pessoas com um sistema imunológico normal. Os primeiros dados oriundos da China mostraram que um número desproporcionalmente alto de pessoas com COVID-19 grave tinha câncer.

Em um estudo de coorte inicial do Reino Unido – um dos maiores estudos sobre fatores de risco de morte por COVID-19, com 17 milhões de participantes e mais de 10 mil casos de COVID-19 –, o risco de morte foi maior entre aqueles com:

- Doenças autoimunes (artrite reumatoide, lúpus ou psoríase),
- Vários tipos de câncer (especialmente se diagnosticados nos últimos 5 anos),
- Transplante de órgãos sólidos,
- Um histórico de doença renal em estágio terminal ou diálise, e
- Várias outras condições imunocomprometedoras.

Desde então, vários estudos tentaram quantificar os riscos associados a diferentes condições imunocomprometedoras e medicamentos. No entanto, não está claro exatamente quais tipos de imunocomprometimento podem levar a graus específicos de risco de COVID-19. Isso se deve em parte ao amplo espectro de imunocomprometimentos, mesmo entre pessoas com a mesma condição. Por exemplo, a imunossupressão induzida por medicação comumente varia ao longo do tempo, como em pacientes que recebem transplantes de órgãos sólidos, que normalmente se submetem a terapia de “indução” de alta intensidade na época do transplante e, posteriormente, passam para uma terapia de “manutenção” de intensidade mais baixa (menos imunossupressora) para reduzir os riscos de infecção no longo prazo. Além disso, os fatores de confusão tornam difícil separar a relação entre ser imunocomprometido e o risco de COVID-19: muitas condições imunocomprometedoras estão associadas à idade avançada ou a outros fatores de risco

para COVID-19 grave. Em alguns estudos, muito do risco de COVID-19 associado ao imunocomprometimento pode ser explicado por outros fatores.

As evidências também sugerem que os pacientes com COVID-19 que são imunocomprometidos apresentam riscos específicos de transmissão a outras pessoas. Alguns pacientes imunocomprometidos que tiveram COVID-19 espalharam o vírus por meses. Além disso, a infecção persistente em pacientes imunocomprometidos pode resultar na evolução acelerada do vírus e no acúmulo de alterações mutacionais semelhantes às encontradas em variantes já conhecidas e que despertam preocupação. Além disso, em comparação com pessoas que têm sistema imunológico normal e pegam COVID-19, aqueles que são imunocomprometidos e têm COVID-19 têm maior probabilidade de transmitir a infecção aos membros do seu núcleo doméstico.

*Até que ponto as vacinas contra a COVID-19 protegem as pessoas imunocomprometidas?*

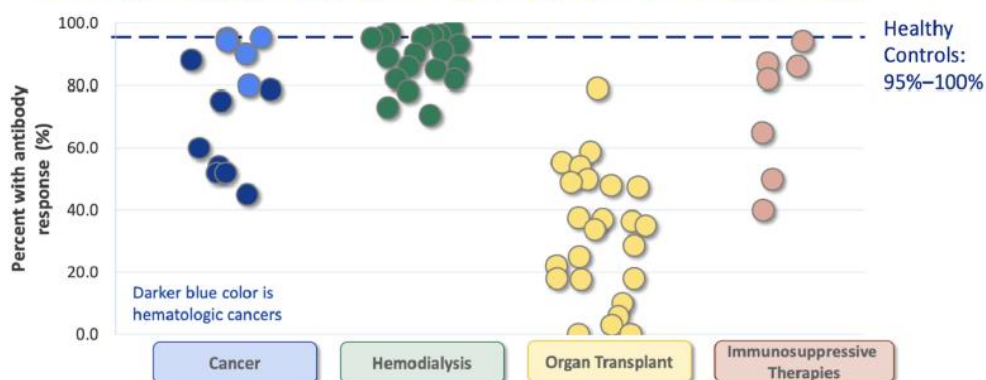
Como é comum em novos ensaios de drogas ou vacinas, os ensaios de vacinas contra a COVID-19 conduzidos nos EUA excluíram pessoas imunocomprometidas. Elas podem ser excluídas devido aos riscos potenciais para tal população vulnerável associados a um novo produto farmacêutico não testado, e em parte porque a inclusão pode complicar a interpretação dos resultados para a população em geral sem produzir estimativas robustas da eficácia da vacina entre pessoas imunocomprometidas. Como resultado, para saber o até que ponto as vacinas contra a COVID-19 protegem as pessoas imunocomprometidas, devemos olhar para os

estudos de laboratório das respostas imunológicas às vacinas contra a COVID-19, estudos observacionais da eficácia da vacina em pessoas que são imunocomprometidas e informações sobre infecções pós-vacinais (infecções de COVID-19 entre pessoas totalmente vacinadas).

### 1) Estudos de laboratório

Estudos constataram que, entre pessoas imunocomprometidas que receberam duas doses de vacina de mRNA (Pfizer ou Moderna), menos indivíduos desenvolveram anticorpos e, entre aquelas que desenvolveram, os níveis de anticorpos desenvolvidos são mais baixos do que entre pessoas sem imunocomprometimento, sugerindo um nível mais baixo de proteção após a vacinação. A força da resposta de anticorpos varia de acordo com a condição, mas é particularmente diminuta entre os grupos mais severamente imunocomprometidos: pacientes com transplantes de órgãos sólidos ou cânceres hematológicos (do sangue) e aqueles que fazem uso de medicamentos imunossupressores. A figura a seguir mostra a porcentagem de pessoas com respostas de anticorpos à vacinação COVID-19 entre quatro categorias de pessoas imunocomprometidas, em comparação com as respostas de anticorpos entre pessoas saudáveis. Cada ponto na figura representa uma estimativa de um estudo.

### Percent of subjects with antibody response after two mRNA vaccine doses by immunocompromising condition and study (n=63)



Fonte: [ACIP](#)

Percent of subjects with antibody response after <u>two</u> mRNA vaccine doses by immunocompromising condition and study (n=63)	Porcentagem de indivíduos com resposta de anticorpos após <u>duas</u> doses de vacina de mRNA por condição imunocomprometida e estudo (n=63)
Percent with antibody response (%)	Porcentagem com resposta de anticorpos (%)
Health Controls: 95%–100%	Controles de Saúde: 95%–100%
Darker blue color is hematologic cancers	A cor azul mais escura indica cânceres hematológicos
Cancer	Câncer
Hemodialysis	Hemodiálise
Organ Transplant	Transplante de Órgão
Immunosuppressive Therapies	Terapias Imunossupressoras

Descobertas dignas de nota de alguns estudos sobre vacinas contra a COVID-19 em pessoas imunocomprometidas incluem:

- Em um estudo *preprint* (pré-publicação) de coorte prospectivo com 107 profissionais de saúde e 489 pessoas imunocomprometidas que foram totalmente vacinadas, 98% dos profissionais de saúde totalmente vacinados tiveram soroconversão – desenvolveram anticorpos detectáveis – após a vacinação. Por outro lado, as proporções de pessoas imunocomprometidas com anticorpos detectáveis foram:
  - 37% para transplante de órgão sólido,

- 55% para neoplasias hematológicas,
- 82% para tumor de órgão sólido,
- 84% para doenças autoimunes, e
- 94% para HIV.
- Dentre 658 receptores de transplante de órgãos sólidos que receberam séries completas de vacinas de mRNA, 46% não tinham anticorpos detectáveis. Respostas fracas de anticorpos foram associadas ao uso de medicamentos imunossupressores específicos, conhecidos como antimetabólitos.

- Dentre 244 pacientes em diálise que receberam duas doses da vacina da Pfizer, 91% tinham anticorpos detectáveis. Aqueles que não tinham eram mais velhos ou tomavam medicação imunossupressora.
- Dentre 404 pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas que receberam uma série completa de vacinas de mRNA, 94% tiveram resultados positivos para anticorpos. Taxas mais baixas de resposta de anticorpos foram observadas entre os pacientes que faziam uso de medicamentos específicos: micofenolato (73% soropositivos) ou rituximabe (26% soropositivos).

É difícil extrapolar o nível de proteção contra infecções ou doenças graves a partir dos dados de anticorpos. Há estudos em andamento que buscam compreender os correlatos imunológicos de proteção contra a COVID-19, incluindo os níveis de anticorpos que podem prever a proteção contra a doença. Essas previsões podem ser ainda menos precisas com relação a pessoas imunocomprometidas. Além disso, alguns dos estudos mencionados acima têm limitações que comprometem ainda mais as conclusões, incluindo a falta de um grupo de comparação de pessoas imunocompetentes e nenhum dado sobre as respostas das células B e T. Além do mais, pode ser problemático comparar dados de anticorpos em estudos que usam diferentes ensaios de laboratório com características de desempenho variáveis.

## 2) Estudos observacionais

Estudos observacionais encontraram eficácia reduzida das vacinas contra a COVID-19 em

algumas pessoas imunocomprometidas. Por exemplo, um estudo preprint de caso-controle que incluiu 1.210 adultos hospitalizados com COVID-19 nos EUA mostrou que as vacinas de mRNA foram 59% eficazes contra a hospitalização entre pacientes imunocomprometidos (*versus* 91% em pacientes imunocompetentes). Um estudo de coorte retrospectivo realizado em Israel, que incluiu dados de 1,1 milhão de pessoas vacinadas, constatou que a eficácia da vacina da Pfizer contra a COVID-19 sintomática foi de 75% entre pessoas imunocomprometidas contra 94% em pessoas imunocompetentes.

## 3) Infecções pós-vacinais

Os estudos também mostraram que as pessoas imunocomprometidas respondem por uma grande proporção dos casos de hospitalização pós-vacinal. Em um estudo de Israel, de 152 pacientes hospitalizados com COVID-19 pelo menos sete dias após receberem sua segunda dose da vacina da Pfizer, 40% eram imunocomprometidos. Em um estudo preprint sobre a eficácia da vacina de mRNA realizado com 1.210 participantes nos EUA, houve 45 hospitalizações pós-vacinais, das quais 20 (44%) ocorreram com pessoas com imunocomprometimento. Outro estudo dos Estados Unidos mostrou que o risco de infecção pós-vacinal e morte associada era muito maior entre os receptores de transplantes de órgãos sólidos do que entre a população em geral: dentre 18.215 receptores de transplantes de órgãos sólidos totalmente vacinados, houve 151 infecções pós-vacinais e 14 mortes associadas (9,3%) Em comparação, de 101 milhões de adultos totalmente vacinados nos EUA até 30 de abril de 2021, o CDC reportou 10.262

infecções pós-vacinais e 160 mortes associadas (0,00016%). Esses dados sugerem que não apenas as pessoas imunocomprometidas têm maior risco de contrair infecções pós-vacinais, mas também que, quando essas infecções ocorrem, é mais provável que causem enfermidades graves.

Uma das principais limitações desses estudos é que não é possível tirar conclusões sobre quanto de proteção ou de risco está associado a tipos específicos de imunocomprometimento. As definições de imunocomprometimento variaram entre os estudos, e cada um incluiu participantes com uma ampla gama de condições. Além disso, esses estudos se concentraram em vacinas de mRNA (os dados não podem ser extrapolados para outros tipos de vacina) e foram realizados antes da ampla circulação da variante Delta (não está claro como a variante Delta pode alterar a eficácia da vacina entre pessoas imunocomprometidas). No entanto, a soma das evidências indica que as vacinas contra a COVID-19 não protegem algumas pessoas imunocomprometidas de modo tão eficaz quanto protege as pessoas com sistema imunológico saudável.

*O que podemos fazer para melhor proteger contra a COVID-19 as pessoas imunocomprometidas?*

Há evidências de que uma terceira dose da vacina de mRNA pode levar à soroconversão em uma proporção significativa de pessoas imunocomprometidas que não se soroconverteram após a segunda dose, juntamente com níveis aumentados de anticorpos.

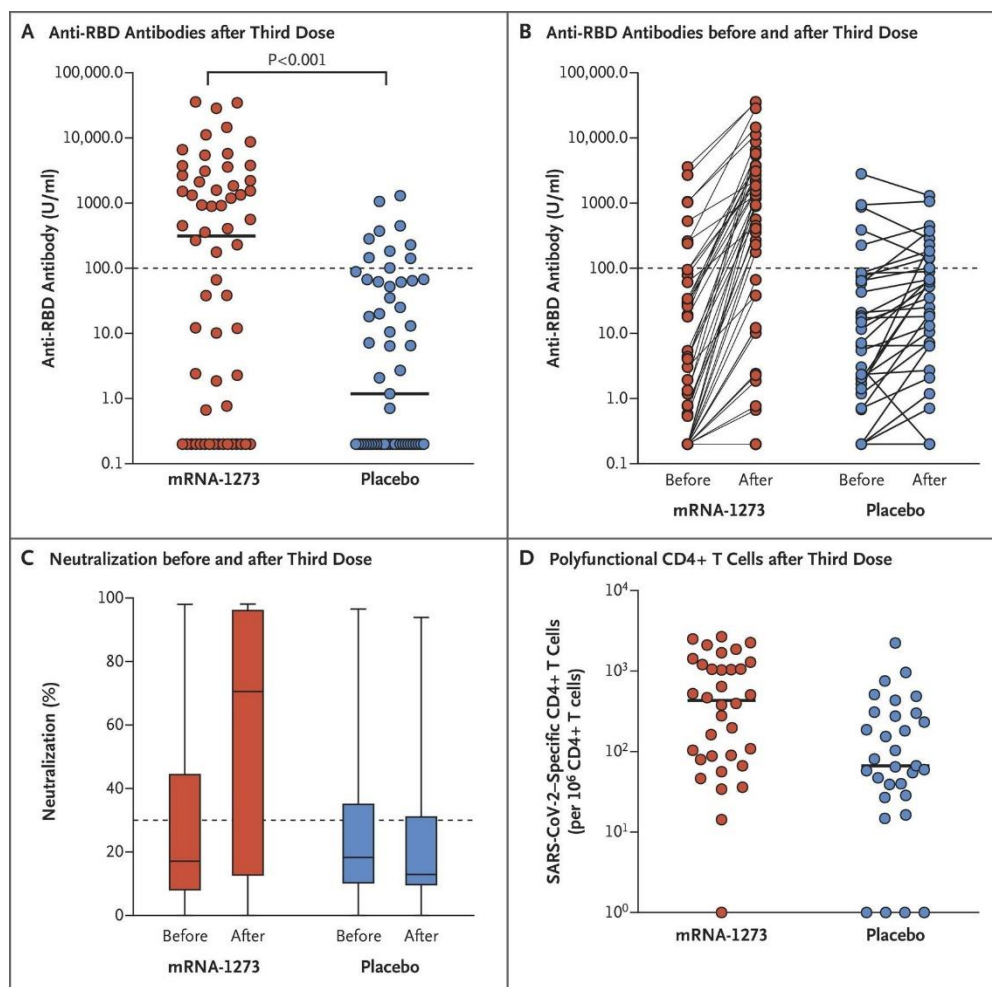
- Um estudo recrutou 30 receptores de transplante de órgãos sólidos que receberam duas doses de uma vacina de mRNA e receberam uma terceira dose da vacina da Pfizer, Moderna ou J&J de seus fornecedores em média 67 dias após a segunda dose da vacina. De 24 pessoas que eram soronegativas após uma segunda dose, 8 (33%) se soroconverteram após uma terceira dose. Seis pessoas com títulos baixos de anticorpos após uma segunda dose apresentaram níveis mais elevados após uma terceira dose.
- De 101 receptores de transplante de órgãos sólidos que receberam duas doses da vacina da Pfizer e, em seguida, receberam uma terceira dose em média 61 dias após a segunda dose, a proporção de pessoas que tinham anticorpos era de 0% antes da primeira dose, 4% antes da segunda dose, 40% antes da terceira dose e 68% quatro semanas após a terceira dose. Dentre 59 pacientes soronegativos antes da terceira dose, 26 (44%) se soroconverteram após a terceira dose. Os pacientes que já eram soropositivos após a segunda dose tiveram grandes aumentos nos títulos de anticorpos após a terceira dose. Pacientes que ainda eram soronegativos após três doses tendem a ser mais velhos e apresentam graus mais elevados de imunossupressão.
- Um estudo de preprint analisou as respostas às terceiras doses da vacina entre pacientes em hemodiálise que receberam três doses de vacina da Pfizer. Dentre 56 pacientes que tiveram uma resposta imunológica



subótima após duas doses, quase dois terços apresentaram respostas imunológicas robustas após uma terceira dose.

Não se sabe até que ponto as respostas imunes auferidas em pessoas imunocomprometidas podem mudar ao longo do tempo na ausência de uma terceira dose de vacina, e os estudos mencionados acima não tinham grupos de controle. Um estudo abordou essa questão randomizando 120 receptores de transplante que receberam duas doses da vacina Moderna para receber uma terceira dose de Moderna ou uma

injeção de soro fisiológico placebo dois meses após a segunda dose da vacina. Dois meses após a terceira aplicação, 33 de 60 pacientes (55%) no grupo Moderna, em comparação com 10 de 57 pacientes (18%) no grupo de placebo, tinham níveis de anticorpos acima de um limite pré-especificado. A contagem de células T também foi maior no grupo que recebeu a terceira dose da vacina. A figura a seguir mostra as respostas imunes antes e depois de uma terceira dose de vacina no grupo Moderna (mRNA-1273) e no grupo placebo.

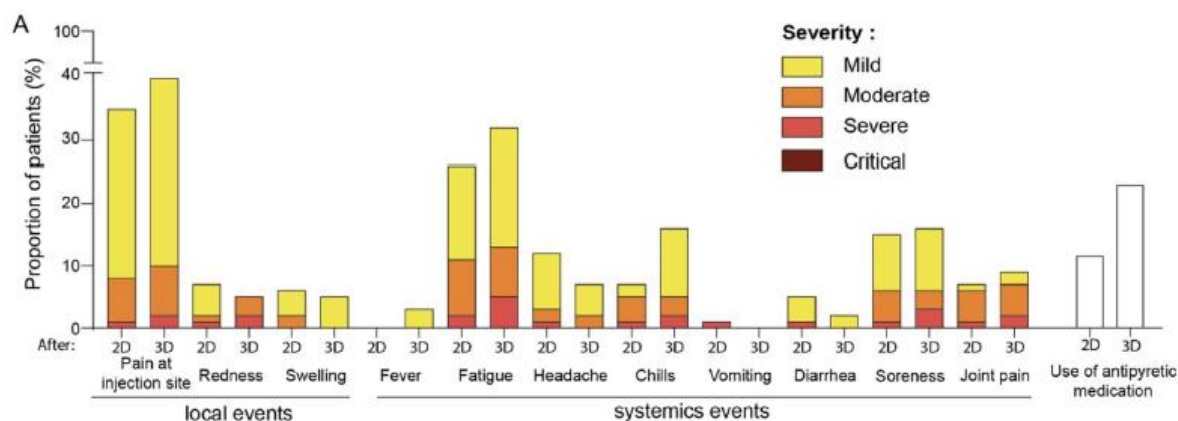


<b>A</b>	
Anti-RBD Antibodies after Third Dose	Anticorpos anti-RBD após a terceira dose
Anti-RBD Antibody (U/ml)	Anticorpo anti-RBD (U/ml)
100,000.0	100.000,0
10,000.0	10.000,0
1000.0	1.000,0
100.0	100,0
10.0	10,0
1.0	1,0
0.1	0,1
P<0.001	P<0,001
<b>B</b>	
Anti-RBD Antibodies before and after Third Dose	Anticorpos anti-RBD antes e depois da terceira dose
Anti-RBD Antibody (U/ml)	Anticorpo anti-RBD (U/ml)
100,000.0	100.000,0
10,000.0	10.000,0
1000.0	1.000,0
100.0	100,0
10.0	10,0
1.0	1,0
0.1	0,1
Before	Antes
After	Depois
<b>C</b>	
Neutralization before and after Third Dose	Neutralização antes e depois da terceira dose
Neutralization (%)	Neutralização (%)
Before	Antes
After	Depois
<b>D</b>	
Polyfunctional CD4+ T Cells after Third Dose	Células T CD4+ polifuncionais após a Terceira Dose
SARS-Cov-2-Specific CD4+ T Cells (per 10 <sup>6</sup> CD4+ T cells)	Células T CD4+ específicas para SARS-Cov-2 (por 10 <sup>6</sup> células T CD4+)

São limitadas as informações sobre os riscos de se receber uma dose adicional de vacina, mesmo entre a população imunocomprometida. Nenhuma das vacinas contra a COVID-19 autorizadas nos EUA ou endossadas pela OMS contém vírus vivo. Como observado acima, existem preocupações, em nível teórico, de que a vacinação pode estimular respostas imunológicas prejudiciais, mas isso não foi observado até o momento. No estudo, mencionado acima, realizado com 30 receptores de transplante de órgãos sólidos que receberam uma terceira dose das vacinas

da Pfizer, Moderna ou J&J, um participante experimentou rejeição aguda de seu coração transplantado sete dias após sua terceira dose da vacina, mas não foi determinado que a vacina causou a rejeição. Outros estudos nos quais pessoas imunocomprometidas receberam a terceira dose da vacina não relataram problemas de segurança. Por exemplo, em um estudo sobre a segurança e o impacto nas respostas imunológicas de uma terceira dose da Pfizer entre pessoas em hemodiálise, as reações relatadas após a terceira dose foram semelhantes às da série de duas doses: fadiga e dor no local da

injeção foram os efeitos colaterais mais comumente relatados, e a maioria dos sintomas foi de nível entre leve e moderado.



Fonte: [medRxiv](#)

Proportion of patients (%)	Proporção de pacientes (%)
Severity:	Gravidade:
Mild	Leve
Moderate	Moderada
Severe	Severa
Critical	Crítica
After:	Após:
Pain at injection site	Dor no local da injeção
Redness	Vermelhidão
Swelling	Inchaço
Fever	Febre
Fatigue	Fadiga
Headache	Dor de cabeça
Chills	Calafrios
Vomiting	Vômito
Diarrhea	Diarreia
Soreness	Inflamação
Joint pain	Dor nas articulações
Use of antipyretic medication	Uso de medicação antipirética
local events	eventos localizados
systemic events	eventos sistêmicos

Recomendações atualizadas sobre a vacinação contra a COVID-19 para pessoas imunocomprometidas

Em 12 de agosto de 2021, a [FDA](#) alterou as autorizações de uso emergencial (EUA, na

[sigla em inglês](#)) das vacinas Moderna e Pfizer para permitir a aplicação de uma (terceira) dose adicional em alguns indivíduos imunocomprometidos. Em ambas as alterações, as terceiras doses foram

autorizadas em pessoas com transplantes de órgãos sólidos ou aqueles “diagnosticados com condições consideradas de nível equivalente a imunocomprometimento”.

Em 13 de agosto de 2021, o CDC fez uma recomendação provisória para a aplicação de uma dose adicional da vacina da Pfizer (para pessoas com idade  $\geq 12$  anos) ou Moderna (para pessoas com idade  $\geq 18$  anos) após a conclusão de uma série inicial de vacinas de duas doses para pessoas imunocomprometidas entre moderada e gravemente. Alguns outros países também recomendaram uma terceira dose de vacina para pessoas imunocomprometidas, incluindo França e Alemanha. A recomendação do CDC inclui especificamente pessoas que:

- Estejam em tratamento ativo contra o câncer;
- Tenham recebido transplante de órgão e estejam tomando imunossuppressores;
- Tenham recebido transplante de células-tronco nos últimos dois anos;
- Tenham imunodeficiência primária moderada ou grave;
- Tenham infecção avançada de HIV; ou
- Estejam em tratamento ativo com altas doses de corticosteroides ou outros imunossuppressores.

O CDC recomenda que as pessoas consultem seu médico a respeito de uma dose adicional lhes ser apropriada. Outras recomendações incluem:

1. A dose adicional deve ser administrada pelo menos 28 dias após a segunda dose ter sido administrada, e

2. O produto vacinal administrado na terceira dose deve ser idealmente compatível com o produto administrado nas duas primeiras doses; se o primeiro produto for desconhecido, qualquer uma das vacinas de mRNA pode ser administrada como uma terceira dose.

Não está claro qual é o prazo ideal para uma terceira dose. A recomendação mínima atual de 28 dias foi provavelmente informada por dados laboratoriais e clínicos de ensaios clínicos de vacinas. Os pacientes imunocomprometidos podem receber doses da vacina em uma faixa de cronograma mais ampla do que as pessoas imunocompetentes se a vacinação for agendada para períodos de imunossupressão. Os efeitos da mistura de diferentes vacinas também não são claros. Os dados sugerem que misturar e combinar alguns produtos vacinais para completar uma série primária de vacinas contra a COVID-19 produz respostas imunes pelo menos tão boas quanto uma série homóloga sem preocupações adicionais de segurança. No entanto, não há dados disponíveis a respeito da eficácia clínica em cronogramas de vacinas mistas, nem dados sobre populações imunocomprometidas.

O CDC é contra o uso de resultados de testes imunológicos (por exemplo, de anticorpos) após a conclusão de uma série de duas doses para orientar as decisões sobre as eventuais terceiras doses de vacina. Não há correlatos imunes estabelecidos de proteção contra a COVID-19, portanto, o risco de infecção não pode ser quantificado com dados de laboratório. Além disso, não há testes laboratoriais aprovados pela FDA com o

propósito de avaliar a resposta imune pós-vacinação contra a COVID-19.

Outra questão que a recomendação provisória do CDC não abordou é se as pessoas imunocomprometidas que receberam a vacina da J&J devem receber uma dose adicional da vacina. O CDC indicou que são necessários mais dados sobre as respostas de anticorpos e proteção entre pessoas imunocomprometidas que receberam a vacina da J&J, bem como dados para informar qual tipo de vacina pode ser recomendado após a administração inicial da vacina da J&J.

### **Conclusão**

A vacinação é a melhor ferramenta disponível para prevenir enfermidades graves causadas por COVID-19, inclusive entre pessoas imunocomprometidas. A recomendação provisória do CDC de uma terceira dose de mRNA para pessoas imunocomprometidas é respaldada por evidências de um potencial para aumentar a resposta imune e um perfil

de segurança aceitável, embora o benefício clínico de uma dose adicional de vacina de mRNA nessa população ainda não seja conhecido. De fato, o benefício clínico de uma terceira dose entre pessoas imunocomprometidas deve ser estabelecido por dados coletados após a administração de terceiras doses. Até que saibamos mais sobre o benefício clínico de uma terceira dose, a orientação do CDC é de que as pessoas imunocomprometidas continuem a praticar outras medidas de prevenção de infecção (uso de máscara, distanciamento, evitar locais fechados lotados) e que os contatos próximos de pessoas imunocomprometidas sejam vacinados.

## Destaques de Pesquisas

### EFICÁCIA DAS VACINAS PFIZER-BIONTECH E MODERNA NA PREVENÇÃO DE INFECÇÃO POR SARS-COV-2 ENTRE RESIDENTES DE CASAS DE REPOUSO ANTES E DURANTE A CIRCULAÇÃO GERAL DA VARIANTE SARS-COV-2 B.1.617.2 (DELTA) – NATIONAL HEALTHCARE SAFETY NETWORK, 1º MAR.-1º AGO. 2021

(MMWR, agosto de 2021)

**Mensagem principal:** Os residentes de casas de repouso vivem em ambientes congregados e costumam ser idosos e frágeis, o que os coloca em alto risco de infecção de SARS-CoV-2 e de enfermidade grave caso contraíam COVID-19. Este estudo avaliou a eficácia de duas doses de vacina de mRNA (Moderna ou Pfizer) para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 entre residentes de casas de repouso. Ele constatou que as vacinas de mRNA foram 75% eficazes contra a infecção por SARS-CoV-2 entre residentes de casas de repouso de março a maio de 2021, antes da disseminação da variante Delta. Durante junho-julho de 2021, quando a variante Delta predominou, a eficácia diminuiu significativamente, chegando a 53%. As vacinas Moderna e Pfizer tiveram eficácia semelhante. Os dados não puderam ser usados para determinar até que ponto esse declínio na eficácia da vacina se deveu à redução da imunidade ao longo do tempo, à variante Delta ou a ambos. Este estudo não avaliou a eficácia da vacina contra COVID-19 grave.

- Esta análise usou dados semanais reportados por 14.997 casas de repouso habilitadas, certificadas pelos Centers for Medicaid & Medicare

(CMS), e repassados à Rede Nacional de Segurança de Saúde do CDC. O estudo foi estratificado em três períodos:

- 1) Pré-Delta (1º de março a 9 de maio);
  - 2) Intermediário, o período em que a circulação da variante Delta foi registrada, mas não foi predominante (10 de maio a 20 de junho); e
  - 3) Delta, quando  $\geq 50\%$  dos vírus SARS-CoV-2 sequenciados eram da variante Delta (21 de junho a 1º de agosto).
- A análise incluiu 10.428.783 contagens semanais de residentes – incluindo 1.531.446 (14,7%) residentes não vacinados, 5.174.098 (49,6%) totalmente vacinados com Pfizer e 2.633.700 (25,3%) totalmente vacinados com Moderna (aqueles que receberam uma única dose de mRNA ou a vacina da J&J ou uma vacina não especificada foram excluídos da análise).
  - Ao todo, foram identificados 6.879 casos de COVID-19, incluindo 2.113 (30,7%) em residentes não vacinados, 2.603 (37,8%) em residentes totalmente vacinados com Pfizer e 1.302 (18,9%) em residentes totalmente vacinados com Moderna.
  - Durante o período pré-Delta, a eficácia da vacina contra a infecção foi de 74,7% para qualquer vacina de mRNA, 74,2% para Pfizer e 74,7% para Moderna.

- Durante o período Delta, a eficácia da vacina contra a infecção foi de 53,1% para qualquer vacina de mRNA, 52,4% para Pfizer e 50,6% para Moderna. As estimativas do período Delta foram significativamente mais baixas do que as do período pré-Delta; as estimativas do período intermediário foram menores do que as do período pré-Delta, mas essa diferença não foi significativa.
- O estudo não avaliou a eficácia da vacina com relação a enfermidades graves ou os efeitos do tempo desde a vacinação. A eficácia da vacina da J&J não foi avaliada.

**EFICÁCIA SUSTENTADA DE VACINAS PFIZER-BIONTECH E MODERNA COM RELAÇÃO A HOSPITALIZAÇÕES ASSOCIADAS À COVID-19 ENTRE ADULTOS - ESTADOS UNIDOS, MAR.-JUL. 2021**

(MMWR, agosto de 2021)

**Mensagem principal:** Estudos demonstraram alta eficácia das vacinas com relação a hospitalizações associadas à COVID-19, mas se faz necessário um acompanhamento mais longo com vistas a avaliar a durabilidade da proteção. Dentre 1.129 pacientes que receberam duas doses de uma vacina de mRNA (Pfizer ou Moderna), não foi observado nenhum declínio na eficácia da vacina com relação a hospitalização por COVID-19 em 24 semanas. A eficácia da vacina foi mantida durante os períodos pós-vacinação precoce e tardio, bem como antes e depois que a variante Delta começou a circular nos EUA. A eficácia da vacina com relação à hospitalização foi menor entre

imunocomprometidos do que entre pessoas imunocompetentes. No entanto, entre os grupos de alto risco, incluindo pessoas imunocomprometidas, a eficácia da vacina foi mantida durante todo o período do estudo.

- Este estudo incluiu adultos com idade  $\geq 18$  anos internados em 21 hospitais em 18 estados, de 11 de março a 14 de julho de 2021. Um desenho de caso-controle foi usado para avaliar a eficácia da vacina com relação à hospitalização entre todos os pacientes e também entre três subgrupos de alto risco. Os casos constituíram pacientes hospitalizados com enfermidades semelhantes à COVID e PCR ou teste de antígeno positivo para SARS-CoV-2. Os controles constituíram pacientes hospitalizados com pelo menos um teste de PCR negativo para SARS-CoV-2. Aqueles que foram vacinados de forma incompleta ou que completaram a vacinação menos de 14 dias antes do início da doença foram excluídos.
- 3.089 pacientes foram incluídos na análise final (1.194 no grupo casos e 1.895 no grupo controle). Entre os casos, 11,8% estavam totalmente vacinados, assim como 52,1% dos controles. De 454 amostras de casos de pacientes com linhagem SARS-CoV-2 determinada, 242 (53,3%) foram identificados como da variante Alfa e 74 (16,3%) como da Delta.
- A eficácia geral da vacina com relação a hospitalizações por COVID-19 foi de 86% durante todo o período do estudo, incluindo 90% entre pacientes

sem condições imunocomprometedoras e 63% entre pacientes com condições imunocomprometedoras. Não houve

redução estatisticamente significativa na eficácia da vacina durante o período do estudo em qualquer subgrupo de alto risco.

FIGURE 2. Sustained vaccine effectiveness\* against COVID-19 among hospitalized adults, by patient status<sup>1,8</sup> and interval since vaccination — 21 medical centers in 18 states,<sup>4</sup> March–July 2021

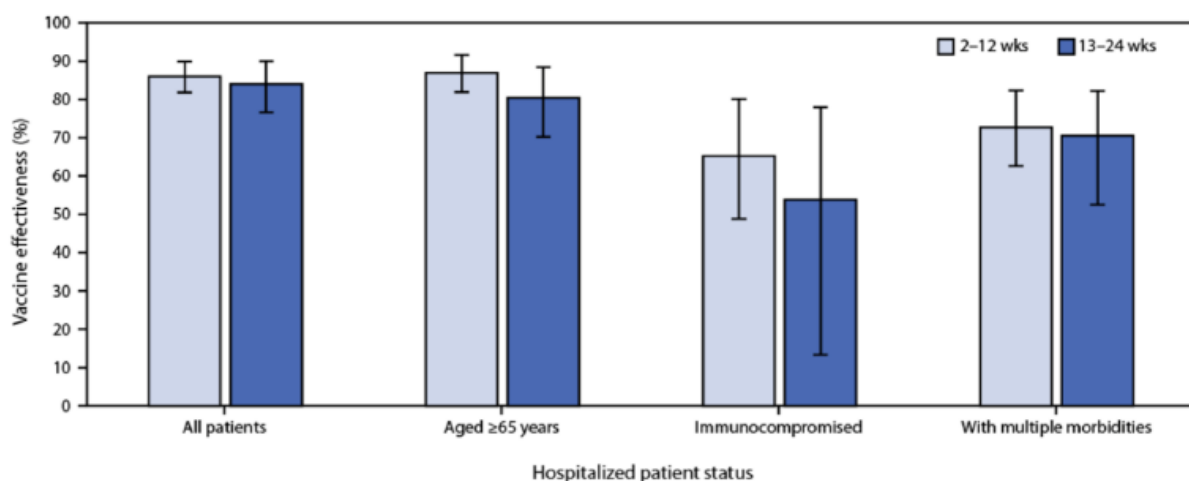


FIGURE 2. Sustained vaccine effectiveness against COVID-19 among hospitalized adults, by patient status and interval since vaccination – 21 medical centers in 18 states, March–July 2021	FIGURA 2. Eficácia sustentada da vacina contra a COVID-19 entre adultos hospitalizados, por estado do paciente e intervalo desde a vacinação – 21 centros médicos em 18 estados, mar.-jul. 2021
Vaccine effectiveness (%)	Eficácia da vacina (%)
2–12 wks	2-12 semanas
13–14 wks	13-14 semanas
All patients	Todos os pacientes
Aged ≥ 65 years	Com idade ≥ 65 anos
Immunocompromised	Imunocomprometidos
With multiple morbidities	Com múltiplas morbididades
Hospitalized patient status	Estado do paciente hospitalizado

- A eficácia da vacina entre os pacientes com início da enfermidade durante o período março-maio foi de 87% (IC 95% = 83%–90%), e entre aqueles com início da enfermidade durante o período junho-julho foi de 84% (IC 95% = 79%–89%). A eficácia da vacina foi de 86% (IC 95% = 82%–90%) durante as 2 a 12 semanas após a segunda dose da vacina e 84% (IC 95%

= 77%–90%) nas 13 a 24 semanas após a segunda dose.

- As limitações incluem: o período de acompanhamento foi limitado a 24 semanas; a eficácia da vacina da J&J não foi avaliada; e os efeitos das variantes *versus* tempo na eficácia da vacina não puderam ser avaliados.



**Forma de citação sugerida:** Cash-Goldwasser S, Jones SA, Bochner A, Cobb L e Frieden TR. *Revisão Científica Aprofundada*, 20 ago. 2021. Resolve to Save Lives.

**Disponível em:** <https://www.vitalstrategies.org/revisoes-cientificas-semanais-sobre-a-covid-19/>