



Vacinas contra a COVID-19 e os erros inatos da imunidade (ou imunodeficiências primárias)

COVID-19 vaccines and inborn errors of immunity (or primary immunodeficiencies)

Eli Mansur¹, Anete Sevciovic Grumach¹, Antonio Condino Neto¹, Helena Fleck Velasco¹, Carolina Sanchez Aranda¹, Gesmar Rodrigues Silva Segundo¹, Renan Augusto Pereira¹, Carolina Cardoso de Mello Prando², Pedro Giavina-Bianchi², Dewton de Moraes Vasconcelos², Ana Karolina Barreto Berselli Marinho², Lorena de Castro Diniz², Ekaterini Simões Goudouris²

RESUMO

Desde o início da pandemia de COVID-19 iniciou-se a corrida por uma imunização ativa, eficaz e segura. Todas as vacinas desenvolvidas até o momento vêm demonstrando boa eficácia na prevenção de casos graves de COVID-19, de hospitalizações e mortes. Muitos pacientes com erros inatos da imunidade (EII) não terão capacidade de desenvolver uma resposta imune semelhante ao indivíduo imunocompetente. Esses pacientes foram incluídos nos grupos prioritários definidos pelo Ministério da Saúde, como pessoas entre 18 a 59 anos com uma ou mais das comorbidades, incluindo as imunodeficiências primárias. Eles podem e devem receber as vacinas em uso contra o SARS-CoV-2, mas nem sempre apresentarão uma resposta imunológica satisfatória e protetora, e, portanto, seus contactantes também devem ser vacinados.

Descritores: Erros inatos da imunidade, doenças da imunodeficiência primária, COVID-19.

Desde o início da pandemia de COVID-19 iniciou-se a corrida por uma imunização ativa, eficaz e segura. Algumas vacinas que têm sido aprovadas para uso, em caráter emergencial ou em definitivo, foram desenvolvidas utilizando-se três tecnologias diferentes: (1) vacinas de tecnologia mais tradicional, com o vírus SARS-CoV-2 inativado (Sinovac-Butantan); (2) as que utilizam um adenovírus como vetor da glicoproteína da espícula do SARS-CoV-2; e (3) vacinas

ABSTRACT

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, the race for an active, effective, and safe immunization has started. All vaccines developed to date have shown good efficacy in preventing serious cases of COVID-19, hospitalization, and death. Many patients with inborn errors of immunity will not be able to develop an immune response similar to that of immunocompetent individuals. These patients were included in the priority groups defined by the Brazilian Ministry of Health, as people between 18 and 59 years of age with one or more comorbidities, including primary immunodeficiencies. They can and should receive the vaccines in use against SARS-CoV-2, but they will not always have a satisfactory and protective immune response, and, therefore, those in direct contact with them should also be vaccinated.

Keywords: Inborn errors of immunity, primary immunodeficiency diseases, COVID-19.

com a nova tecnologia de RNA mensageiro (RNAm) (vacinas da Pfizer-BioNTech e vacina da Moderna).

Os dados de estudos realizados até o momento mostram que a vacina composta pelo SARS-CoV-2 inativado (Sinovac-Butantan) é uma vacina segura e estável, produzida com uma tecnologia já conhecida e que demanda uma infraestrutura de manufatura e armazenamento amplamente disponível. Esta tecnologia já foi testada em outro coronavírus do

1. Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID).

2. Grupo de Trabalho de COVID-19 da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.

Submetido em: 26/02/2021, aceito em: 08/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):33-5.

grupo beta (SARS-CoV). As desvantagens incluem a necessidade de uma dose de reforço e de manipular grande quantidade de partículas virais¹⁻³.

As vacinas da AstraZeneca-Oxford-Fiocruz e a da Johnson's & Johnson's utilizam adenovírus de chimpanzés, enquanto a Sputnik V usa adenovírus humano, ambos geneticamente modificados (AAV) para que não tenham a capacidade de se replicar dentro do organismo humano. Estes adenovírus modificados contêm em seu material genético a codificação para produzir a glicoproteína da espícula (*Spike*) do SARS-CoV-2. Deste modo, conseguem introduzir genes dentro das células do receptor, induzir a síntese da proteína do SARS-CoV-2 e gerar resposta imune a ela. Esta técnica também já foi testada em outro coronavírus do grupo beta (MERS-CoV). A perspectiva é que o método também possa ser usado no futuro próximo para produzir vacinas não injetáveis, isto é, para aplicação intranasal ou sublingual¹⁻³.

A tecnologia do RNAm é um método relativamente novo que consiste na aplicação de RNAm sintetizado *in vitro*, protegido por nanopartículas. Este RNAm será transcrito em proteína dentro do retículo endoplasmático das células do hospedeiro. No caso da vacina de RNAm contra o SARS-CoV-2 (Pfizer-BioNTech e Moderna), o RNAm é transcrito em glicoproteína da espícula (*Spike*). Desenvolvida inicialmente para o uso em imunoterapias anticâncer, esta tecnologia é considerada segura, pois a transcrição do RNAm ocorre no citosol e não se integra ao genoma do hospedeiro. A sua principal desvantagem é a instabilidade do produto final que necessita de baixas temperaturas de transporte e armazenamento¹⁻³.

Os eventos adversos (EA) observados durante os estudos destas vacinas foram, na maioria das vezes, leves ou moderados, independentemente da tecnologia empregada. Os EA relatados para as vacinas AAV consistiram em febre, cefaleia, mal-estar e dores pelo corpo, responsivas a analgésicos comuns³. Os EA relatados para as vacinas de RNAm foram dor leve a moderada no local da aplicação, cefaleia e fadiga leve a moderada, com duração de poucos dias³. Raros relatos de anafilaxia com a vacina Pfizer/BioNTech (tecnologia de RNAm) levaram à suspensão temporária desta vacinação em pessoas com história de alergias graves. Após investigação detalhada, porém, esta suspensão foi revista e a vacina foi contraindicada somente em pessoas que apresentaram reação alérgica à primeira dose ou àquelas com história conhecida de reações a algum componente da vacina⁴.

Todas estas vacinas vêm demonstrando, até o momento, boa eficácia na prevenção de casos graves de COVID-19, de hospitalizações e mortes. Ainda não há dados publicados em estudos populacionais sobre sua ação na prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2.

Erros inatos da imunidade ou imunodeficiências primárias

A abordagem da imunização ativa em pacientes com imunodeficiências primárias ou erros inatos da imunidade (EII) deve avaliar a segurança e eficácia. Um entrave relevante é que os ensaios clínicos com vacinas são realizados em indivíduos saudáveis, excluindo pessoas com diagnóstico de EII. Um estudo foi recém iniciado no Reino Unido para avaliar a resposta às vacinas contra COVID-19 em pessoas com EII (<http://www.piduk.org/whatarepids/management/covid19researchupdate>)⁵.

Considerações sobre eficácia e risco nesse grupo de pacientes costumam ser definidas em bases teóricas e por meio de relatos de eficácia e efeitos adversos às vacinas em uso. De uma maneira geral, vacinas de agentes infecciosos vivos e atenuados, como a BCG, a tríplice viral e a vacina contra varicela, não são seguras nestes pacientes. No entanto, esta afirmação não é válida para todos os EII, pois esse grupo é composto por mais de 400 doenças diferentes, causadas por defeitos em diferentes setores do sistema imunológico. Assim, de um modo geral, pacientes com deficiências leves na produção de anticorpos, desordens com desregulação imune, defeitos de fagócitos, defeitos de imunidade inata e deficiências de complemento podem receber vacinas de vírus vivos/atenuados.

Considerando que as vacinas contra a COVID-19 que vêm sendo aplicadas no mundo não são compostas pelo vírus vivo/atenuado, sua aplicação é segura em pessoas com EII ou imunodeficiências secundárias. Estes pacientes, no entanto, estão sujeitos, assim como todas as pessoas, aos efeitos colaterais das vacinas que, como mencionado previamente, não têm se demonstrado graves.

O outro aspecto a ser considerado é a eficácia. Muitos pacientes com EII não terão capacidade de desenvolver uma resposta imune semelhante ao indivíduo imunocompetente. Pacientes com defeitos prioritariamente de anticorpos como agamaglobulinemia e imunodeficiência comum variável não serão

capazes de produzir os anticorpos específicos, mas podem construir uma boa resposta celular ao SARS-CoV-2. Portanto, vale a pena indicar a aplicação da vacina nestes casos. Pacientes com defeitos leves na produção de anticorpos como deficiência seletiva de IgA ou defeitos de anticorpos específicos provavelmente apresentarão boa resposta às vacinas. Ao contrário, se o EII resulta em defeitos imunológicos mais graves ou no caso de uso atual de alguns medicamentos imunossupressores, recomenda-se cautela na indicação. Por exemplo, pacientes com imunodeficiência combinada ou celular graves, não transplantados, muito provavelmente não apresentarão qualquer tipo de resposta imunológica que justifique a aplicação da vacina. Pacientes após transplante de células-tronco hematopoiéticas que atinjam bom quimerismo, pacientes com desordens de desregulação imune, defeitos de fagócitos, defeitos da imunidade inata, doenças autoinflamatórias e deficiências do complemento devem apresentar boa resposta às vacinas contra a COVID-19.

Considerando as evidências de que pacientes com defeitos em vias da imunidade inata⁶ e presença de anticorpos anti-interferon do grupo I⁷ apresentam maior risco de apresentar COVID-19 grave, tem-se considerado que pacientes com defeito em AIRE (APS1/APECED), em NFκB1 ou NFκB2 e EII com alterações em vias da imunidade inata devam ser priorizados pelo programa de vacinação. Assim como devem ser priorizados os pacientes com diagnóstico de EII idosos e com comorbidades como doença pulmonar crônica, hipertensão arterial, obesidade e *diabetes mellitus*.

Pacientes que fazem uso regular de reposição de imunoglobulina humana devem ser vacinados no intervalo (equidistante) entre uma dose e outra, de modo a tentar minimizar a interferência da medicação na resposta vacinal, independentemente de se tratar de imunoglobulina venosa ou subcutânea.

Para aqueles pacientes nos quais a vacina não estiver indicada pela baixa probabilidade de haver uma boa resposta, ou naqueles nos quais a vacina foi indicada ainda que a resposta não seja garantida, é fundamental que os contactantes sejam vacinados.

Além disso, assim que estiver liberada, a vacinação anti-influenza deve ser realizada, para evitar a coinfeção, com maior risco de gravidade.

Concluindo, os pacientes com EII foram incluídos nos grupos prioritários definidos pelo Ministério da Saúde, tal como pessoas entre 18 a 59 anos com uma ou mais das comorbidades, incluindo as imunodeficiências primárias. Podem e devem receber as vacinas em uso contra o SARS-CoV-2, mas nem sempre apresentarão uma resposta imunológica satisfatória e protetora. Os defeitos imunológicos são diferentes entre si quanto à resposta à imunização ativa, e mesmo pacientes com um mesmo diagnóstico podem ter respostas diferentes, e, portanto, a indicação de vacinar deve ser individualizada⁸⁻¹⁰.

Referências

1. Zhao J, Zhao S, Ou J, Zhang J, Lan W, Guan W, et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol.* 2020;11:602256.
2. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114.
3. Prüb BM. Current State of the First COVID-19 Vaccines. *Vaccines (Basel).* 2021;9(1):E30.
4. Glover RE, Urquhart R, Lukawska J, Blumenthal KG. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies *BMJ.* 2021;372:n120
5. UKPIN. COVID-19 vaccines and PID [site na internet]. Disponível em: <http://www.piduk.org/whatarepid/management/covid19vaccinesandpid>
6. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515).
7. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515).
8. British Society for Immunology. British Society for Immunology statement on COVID-19 vaccines for patients who are immunocompromised or immunosuppressed [site na internet]. Disponível em: <https://www.immunology.org/news/bsi-statement-covid-19-vaccines-for-patients-immunocompromised-immunosuppressed>.
9. European Society for immunodeficiencies. ESID COVID-19 Statement [site na internet]. Disponível em: <https://esid.org/COVID-19/ESID-COVID-19-Statement>.
10. Sociedade Brasileira de Imunizações e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Guia de Imunização SBIm/ASBAI 2020/2021 – Asma, Alergia e Imunodeficiências. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/guias/guia-sbim-asbai-miolo-201013b-web.pdf>.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Ekaterini Simões Goudouris
E-mail: egoudouris@gmail.com