



Vacinas COVID-19 e imunobiológicos

COVID-19 vaccines and immunobiological drugs

Faradiba Sarquis Serpa¹, Sérgio Duarte Dortas-Junior², Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci³, Filipe W. Sarinho⁴, Eduardo Costa Silva⁵, Nelson Augusto Rosario-Filho⁶, João Negreiros Tebyriça⁷, Norma de Paula M. Rubini⁷, Aldo José Fernandes Costa⁸, Régis de Albuquerque Campos⁹

RESUMO

Os medicamentos imunobiológicos têm sido frequentemente utilizados no tratamento das doenças alérgicas e de natureza imunológica. Esses agentes regulam a resposta imunológica do tipo 2 nas doenças alérgicas ou atuam em diversas vias de ativação alteradas nos erros inatos da imunidade. Com o surgimento da pandemia COVID-19 um crescente número de pacientes em uso de imunobiológicos para essas condições deverão ser vacinados contra o vírus SARS-CoV-2. Dessa forma, existe a necessidade de avaliar a segurança e eficácia destas vacinas nos pacientes em uso de imunobiológicos para asma, dermatite atópica, rinosinusite crônica com pólipos nasais, urticária crônica e erros inatos da imunidade. Foi realizada uma busca de literatura recente relevante sobre imunobiológicos e vacinas COVID-19 no PubMed. Existe um consenso de manutenção desses agentes durante a pandemia COVID-19, embora nas doenças alérgicas os mesmos devam ser suspensos durante a infecção ativa. Por outro lado, dados disponíveis em relação à segurança e eficácia das vacinas contra a COVID-19 nesse grupo de pacientes são escassos. Existem relatos do uso de outras vacinas inativadas em associação com alguns imunobiológicos demonstrando serem eficazes e seguras. Portanto, considerando o risco potencial da infecção COVID-19, especialmente nos pacientes portadores de erros inatos da imunidade, recomendamos que as vacinas contra a COVID-19 sejam utilizadas nos pacientes em uso de imunobiológicos. Desta forma, existe uma necessidade de estudos que avaliem estas questões haja vista que a terapia com diversos imunobiológicos tem sido amplamente utilizada nos pacientes com doenças alérgicas e de natureza imunológica.

Descritores: Produtos biológicos, anticorpos monoclonais, infecções por coronavírus, vacinação, COVID-19.

ABSTRACT

Immunobiological drugs have often been used to treat allergic and immunological diseases. These agents regulate the type 2 immune response in allergic diseases or act on different activation pathways altered in inborn errors of immunity. With the emergence of the COVID-19 pandemic, an increasing number of patients with these conditions using these agents should be vaccinated against the SARS-CoV-2 virus. Thus, there is a need to evaluate the safety and efficacy of these vaccines in patients using biologics for asthma, atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, chronic urticaria, and inborn errors of immunity. A search for relevant recent literature on biologics and COVID-19 vaccines was conducted on PubMed. There is a consensus on maintaining the use of these agents during the COVID-19 pandemic, although in allergic diseases they must be suspended during active infection. Conversely, the available data regarding the safety and efficacy of the COVID-19 vaccines are scarce. There are reports of the use of other inactivated vaccines with some biologics proving to be effective and safe. Therefore, considering the potential risk of COVID-19 infection, especially in patients with inborn errors of immunity, we recommend that COVID-19 vaccines should be used in patients using biologics. Thus, there is a need for studies to assess these issues, given that therapy with several biologics has been widely used in patients with allergic and immunological diseases.

Keywords: Biological products, monoclonal antibodies, coronavirus infections, vaccination, COVID-19.

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Vitória, ES, Brasil.
2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina da UFRJ, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Hospital de Base do Distrito Federal - Brasília, DF, Brasil.
4. Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia HC-UFPE, Faculdade de Medicina de Olinda - Recife, PE, Brasil.
5. UERJ e Instituto Unimed-Rio - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. UFPR, Serviço de Alergia e Imunologia - Curitiba, PR, Brasil.
7. UFRJ, Escola de Medicina e Cirurgia, UNIRIO - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
8. Hospital Helena Moura - Recife, PE, Brasil.
9. Faculdade de Medicina da UFBA, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, PPG em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.

Submetido em: 15/03/2021, aceito em: 26/03/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(2):126-34.

Introdução

A utilização de medicamentos imunobiológicos na área de Alergia e Imunologia tem sido cada vez mais frequente nos últimos anos, sendo utilizados principalmente em pacientes com diagnóstico de asma, dermatite atópica, urticária, doenças autoimunes e erros inatos da imunidade como as neutropenias congênitas, doenças autoinflamatórias e as interferonopatias, entre outras^{1,2}. O sistema imune é formado por diversos compartimentos, denominados de forma simplista de imunidade inata e adaptativa. Ambos podem ser modulados por meio de medicamentos dirigidos a alvos específicos como as citocinas e diversas moléculas de sinalização. Recentemente, o uso de terapias direcionadas a esses alvos moleculares mudou a perspectiva de vida de inúmeros pacientes com doenças imunomediadas como as alergias, as doenças autoimunes e autoinflamatórias, diversas imunodeficiências e mesmo neoplasias de linhagens hematopoiéticas, resultando em redução da morbidade e melhor qualidade de vida dos pacientes³. Os imunobiológicos podem ser classificados como citocinas e fatores tróficos, em anticorpos monoclonais, proteínas de fusão em receptores e inibidores da sinalização intracelular².

Nas últimas décadas, houve desenvolvimento de diversos imunobiológicos e um crescente aumento de pacientes em uso dessas terapias. Diante da pandemia da COVID-19, existe necessidade de vacinação de toda a população contra o SARS-CoV-2, com vacinas seguras e eficazes. A vacinação é a principal estratégia de saúde pública para conter a propagação da doença⁴.

Na COVID-19, as evidências apontam para uma relação direta e causal entre a resposta inata e adaptativa do tipo 1 exacerbadas e/ou desreguladas, com fenômenos inflamatórios exagerados, redução de citotoxicidade de células NK e CD8 e maior gravidade da doença⁵. Citocinas características da resposta reguladora, assim como da resposta T2, atuariam contrabalançando tais efeitos, e estudos iniciais demonstraram correlação de redução de número de eosinófilos periféricos com maior gravidade da doença, porém sem evidência de causalidade, podendo ser apenas um epifenômeno⁶⁻⁸. Por esse aspecto teórico, a inibição ou redução da resposta T2 poderia ter alguma influência negativa sobre a doença, mas por outro lado, a própria resposta T2 na asma está associada a maior ocorrência de infecção viral de vias aéreas, sendo um dos mecanismos descritos a resposta deficiente de interferon-gama por células dendríticas

plasmocitoides. Além disso, a incidência de infecções virais respiratórias foi menor ou semelhante ao placebo em diversos estudos de fase III com diferentes imunobiológicos usados em doenças com fenótipo inflamatório T2⁹⁻¹². Há algumas evidências de que a inflamação do tipo 2 pode reduzir a suscetibilidade à infecção com SARS-CoV-2 e mitigar o curso de COVID-19. Uma hipótese é que isso ocorra diminuindo a expressão do receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) usada por SARS-CoV-2 para entrar nas células¹³.

Um total de 71 pacientes com asma grave em tratamento com produtos biológicos (46 omalizumabe, 14 mepolizumabe, 6 benralizumabe e 5 reslizumabe) foram contatados por telefone para verificar sua situação clínica e administração adequada de produtos biológicos. Destes pacientes com asma grave, sete foram diagnosticados com COVID-19: quatro deles com diagnóstico confirmado de infecção respiratória por COVID-19, e três com alta suspeita de infecção. Todos os sete pacientes com asma grave em tratamento com imunobiológicos e que tiveram COVID-19 se recuperaram da infecção¹⁴.

Uma série holandesa de 634 pacientes com asma grave que receberam terapia biológica, nove (1,4%) foram diagnosticados com COVID-19. Sete pacientes (1,1%) necessitaram de internação para oxigenoterapia, dos quais cinco foram internados em terapia intensiva para intubação e ventilação mecânica¹⁵. Um paciente foi a óbito (0,16%). Todos os pacientes intubados tinham ≥ 1 comorbidade. As probabilidades (IC 95%) para hospitalização e intubações relacionadas a COVID-19 eram 14 (6,6–29,5) e 41 (16,9–98,5) vezes maior, respectivamente, em comparação com a população holandesa. Um paciente apresentou exacerbação da asma. Não se pode excluir que o próprio uso de produtos biológicos contribuiu para um curso mais grave de COVID-19 nesses pacientes, talvez devido à gravidade da inflamação asmática, a presença de comorbidades, o uso de terapias biológicas ou uma combinação delas¹⁵.

Como orientação geral, várias sociedades e forças-tarefa de diferentes países fizeram recomendações quanto ao uso de imunobiológicos durante a pandemia de COVID-19. Publicação da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica, que reuniu as recomendações de sociedades nacionais e internacionais sobre o manejo de pacientes com doença alérgica grave (asma, dermatite atópica, rinossinusite crônica com pólipos nasais, ou urticária espontânea crônica), sugere que sejam mantidos os tratamen-

tos com imunobiológicos que estão sendo eficazes em pacientes não infectados, sempre adequando as aplicações a ambiente seguro, como o domicílio quando possível ou unidade de infusão preparada para isso¹². Para todos os pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, independente da gravidade, recomendaram a suspensão do uso de imunobiológicos por, no mínimo, duas semanas, ou até a recuperação clínica e negatificação do vírus SARS-CoV-2, quando o tratamento com biológicos deve ser reiniciado¹². Portanto, esclarecimentos em relação à vacinação contra o SARS-CoV-2 em pacientes em uso de terapia imunobiológica são de fundamental importância, sendo necessário estabelecer a segurança do uso dessas vacinas nesses pacientes.

Métodos de extração e seleção dos dados

Foram selecionados, através de busca no PubMed, estudos recentes e relevantes que fornecessem as informações necessárias sobre a utilização de vacinas COVID-19 em pacientes com doenças alérgicas e imunológicas em uso de imunobiológicos. Também foram utilizadas informações disponibilizadas em sites da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Vacinas COVID-19

As vacinas desenvolvidas até o momento de maior interesse para a população brasileira são vacinas de vírus inativado (parceria Sinovac e o Instituto Butantan), vacinas com utilização de um vetor viral - um adenovírus atenuado (AAV) [parceria AstraZeneca, Universidade de Oxford e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e Sputnik V®] e vacinas baseadas em RNA mensageiro (RNAm) (Pfizer e Moderna)¹⁶.

Atualmente, duas tecnologias de vacinas direcionadas ao vírus SARS-CoV-2 foram aprovadas pela ANVISA e estão em uso no Brasil¹⁶:

- vacina de vírus inativado, tecnologia empregada na preparação da vacina desenvolvida por meio de parceria entre a companhia farmacêutica chinesa Sinovac e o Instituto Butantan;
- vacina com utilização de um vetor viral, um adenovírus de chimpanzé atenuado, método empregado na vacina desenvolvida por meio de parceria entre a companhia farmacêutica AstraZeneca, Universidade de Oxford e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

O método que utiliza o vírus SARS-CoV-2 inativado tem as vantagens de produzir uma vacina segura e estável, além de ser uma tecnologia já conhecida, o que possibilitou o desenvolvimento rápido da vacina¹⁷⁻¹⁹. As vacinas que utilizam adenovírus, de chimpanzés ou humanos, incapazes de replicação como vetor, introduzem um gene altamente específico nas células humanas e estimulam uma resposta imune específica. Esta técnica empregada na vacina AstraZeneca-Oxford-Fiocruz também já foi testada com outra espécie de coronavírus (MERS-CoV)¹⁷⁻¹⁹. Os eventos adversos observados durante os estudos clínicos dessas vacinas foram, na maioria dos casos, leves ou moderados, independentemente da tecnologia empregada.

Até o momento, essas vacinas vêm demonstrando boa eficácia, principalmente na prevenção de casos graves de COVID-19, hospitalizações e óbitos. Não existem relatos de maior risco de reações adversas em pacientes em uso de imunobiológicos para doenças T2 mediadas ou erros inatos da imunidade.

Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 recombinante, humanizado, anti-imunoglobulina (Ig) E^{20,21}. É indicado para o tratamento da asma alérgica grave, urticária crônica espontânea e rinosinusite crônica com pólipos. O mecanismo de ação do omalizumabe envolve a ligação com a IgE livre circulante, impossibilitando a ligação dessa com o receptor de IgE de alta (FcεRI) e baixa afinidade (FcεRII) na superfície de mastócitos, basófilos e outros tipos de células²². Dessa forma consegue interromper a cascata inflamatória, impedindo respostas imunes subsequentes mediadas por IgE. Além disso, proporciona diminuição na expressão dos receptores FcεRI de mastócitos e basófilos e diminui a produção de IgE^{23,24}. Na urticária crônica, mecanismos adicionais foram propostos, tais como o controle da função dos basófilos, com reversão da basopenia e da função dos receptores de IgE, além da diminuição ativação da coagulação²⁵.

Omalizumabe proporciona redução no número de um subtipo de células dendríticas que aumentam nas exacerbações da asma, o que também contribui para controle da inflamação Tipo 2²⁶. O estudo PROSE (*Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall Exacerbations*) confirmou a forte redução das exacerbações virais em crianças com asma após o tratamento com omalizumabe, que é princi-

palmente mediada por uma regulação negativa do receptor de alta afinidade IgE em células dendríticas plasmocitoides^{27,28}. Além disso, existem evidências de que pacientes tratados com omalizumabe produzem mais IFN- α em resposta à infecção por rinovírus e influenza, o que estaria associado à redução do número de exacerbações desencadeadas por esses agentes infecciosos²⁹.

O mecanismo de ação do omalizumabe está relacionado à inflamação do Tipo 2, e nenhum prejuízo na produção de anticorpos IgG e/ou deficiências nos mecanismos de imunidade celular foram descritos até o momento²²⁻²⁵. Os pacientes submetidos à terapia com omalizumabe não devem, portanto, ser privados do uso das vacinas COVID-19³⁰. Recentemente, a Sociedade Alemã de Alergia e Imunologia Clínica recomendou um intervalo de pelo menos uma semana entre a injeção de omalizumabe e as vacinas COVID-19³¹. Todos os tipos de vacinas COVID-19 disponíveis até o momento podem ser prescritos para esses pacientes.

Dupilumabe

Dupilumabe é um anticorpo monoclonal contra a subunidade alfa do receptor de interleucina 4 (IL-4R α) que atua bloqueando as ações de IL-4 e IL-13 e modulando resposta do tipo 2 (T2) em pacientes alérgicos³².

Na dermatite atópica (DA), o dupilumabe é indicado após falha no tratamento com imunossuppressores sistêmicos (ou quando estes medicamentos estão contraindicados), em crianças acima de 6 anos com DA grave, e pacientes acima dos 12 anos com DA moderada ou grave^{32,33}. Apesar dos dados ainda serem escassos até o momento, a presença de dermatite atópica não é considerada um fator de risco independente para infecção grave ou óbito por COVID-19³⁴. Os dados dos ensaios clínicos do dupilumabe sugerem que não há risco aumentado para infecções virais de forma geral e, portanto, não é recomendada a suspensão do uso durante a pandemia da COVID-19^{35,36}. Pacientes com doença confirmada ou com fatores de risco, no entanto, devem ser avaliados individualmente. Além disso, a resposta de anticorpos para SARS-CoV-2 é primariamente dependente de IgA e IgG, sendo primariamente importante uma boa resposta do tipo 1 (T1). Por outro lado, a IL-4 é um potente estimulador da resposta T2 e da produção de imunoglobulinas, em especial na regulação da síntese de IgG1 e IgE, indicando que a inibição dessa

citocina não comprometa a produção de anticorpos para SARS-CoV-2^{37,38}.

Além do uso do dupilumabe na dermatite atópica, existem evidências favoráveis ao uso na asma e, mais recentemente, na rinosinusite com polipose nasal^{39,40}. As taxas de infecção em pacientes maiores de 12 anos de idade com asma moderada a grave ou rinosinusite com polipose nasal, tratados com dupilumabe, não foram significativamente diferentes do placebo, e a proporção de pacientes com infecções foi menor nos grupos de dupilumabe em comparação com o grupo placebo⁴⁰.

Os ensaios clínicos de fase III das vacinas para SARS-CoV-2 excluíram pacientes em uso de imunossupressor e imunobiológicos⁴¹. Dados científicos específicos para as vacinas de SARS-CoV-2 são escassos em pacientes com dermatite atópica e asma em uso de dupilumabe, mas existem estudos que demonstram eficácia e segurança em vacinas para outros vírus nos pacientes com dermatite atópica⁴². Dados preliminares em asmáticos com infecção COVID-19 não indicam diferença na produção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em pacientes em uso de dupilumabe em comparação com aqueles sem usar essa terapia⁴³. Dessa forma, em teoria, por interferir apenas na resposta T2, o uso do dupilumabe não deveria ocasionar menor imunogenicidade humoral ou celular para a maioria das vacinas inativadas para SARS-CoV-2 atualmente disponíveis no Brasil.

Portanto, até o momento, não há evidências suficientes específicas para as vacinas inativadas SARS-CoV-2 que recomendem a suspensão do dupilumabe durante a vacinação COVID-19. Assim sendo, o risco da suspensão da medicação e agudização do quadro clínico é maior que o risco de segurança ou diminuição da eficácia da vacina, a posição deste grupo é favorável à vacinação para COVID-19 desde que não seja realizada na mesma semana de aplicação do dupilumabe a fim de avaliar de forma mais clara e segura qualquer reação adversa ou evento de farmacovigilância.

Mepolizumabe e benralizumabe

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal anti-interleucina 5, que reduz os eosinófilos sanguíneos⁴⁴. É indicado para pacientes com diagnóstico de asma grave eosinofílica e síndrome hipereosinofílica. O benralizumabe liga-se à porção alfa do receptor para interleucina 5 (IL-5), levando à depleção quase

completa de eosinófilos. O benralizumabe demonstrou reduzir as exacerbações da asma em 50%, melhorar a função pulmonar e também tem um efeito poupador de corticoides. Para os anticorpos monoclonais anti-IL5/IL5R, recomenda-se a pesquisa prévia para parasitoses antes de seu uso em áreas de alta prevalência dessas enfermidades^{39,45}.

As publicações mais recentes recomendam manter a terapia biológica em pacientes com asma grave eosinofílica no período da pandemia pelo COVID-19⁴⁶⁻⁴⁸. Pacientes com doenças associadas a eosinófilos ou tratamento com terapias direcionadas a eosinófilos não têm evolução diferente para COVID-19, embora existisse a preocupação que a eosinopenia pudesse ser um fator de risco para pior evolução da doença⁴⁹⁻⁵².

Nos estudos de fase III com benralizumabe, vacinas com vírus vivos atenuados não foram permitidas nos 30 dias anteriores à randomização até 16 semanas após a última dose recebida de medicação ou placebo⁵³. As vacinas com vírus inativados foram permitidas até uma semana antes da randomização. Um estudo avaliou a resposta de anticorpos após vacinação Influenza na vigência do tratamento com benralizumabe em adolescentes e adultos jovens com asma, e não encontrou redução da resposta vacinal⁵⁴. Não existem estudos publicados avaliando especificamente a resposta de asmáticos às vacinas para COVID-19 na vigência do tratamento com anticorpos monoclonais anti-IL5/IL5R, e, dessa forma, considerando os estudos prévios com a vacina influenza nos pacientes usando benralizumabe, deve-se recomendar o uso dessas vacinas nos pacientes em tratamento.

Imunobiológicos nos erros inatos da imunidade

Os erros inatos da imunidade constituem um grupo diverso de doenças onde os pacientes afetados apresentam, além de maior suscetibilidade a infecções, outras alterações no controle e regulação da resposta imune⁵⁵. Além da reposição com imunoglobulinas, os indivíduos com essas condições podem utilizar outros imunobiológicos.

As citocinas mais utilizadas na terapia dos erros inatos da imunidade são os interferons (IFN) alfa, beta e gama. O IFN-alfa é utilizado principalmente na terapia de doenças virais, como os herpesvírus, nos pacientes com defeitos de vias de sinalização de interferons do tipo 1 (mutantes de TLR3, UNC-93B,

TBK1, TRAF3, TRIF e IRF3). Estes pacientes apresentam suscetibilidade a meningoencefalite herpética e a outras infecções virais^{56,57}, com risco de evolução para formas muito graves da COVID-19, e podem beneficiar-se da utilização desses medicamentos. O IFN-gama é utilizado nos distúrbios da via IL-12/23/IFN-gama (susceptibilidade mendeliana a doença micobacteriana - MSMD) e na doença granulomatosa crônica da infância^{58,59}. A interleucina 2 é utilizada em doses reduzidas para potencializar a atividade de células NK na síndrome de Wiskott-Aldrich, em casos isolados de linfopenia CD4 idiopática e imunodeficiência comum variável⁶⁰⁻⁶³. Os fatores estimuladores de colônias são muito utilizados nas neutropenias primárias (filgrastima ou G-CSF)⁶⁴. O uso dessas medicações não aumenta o risco de evolução para forma grave de COVID-19. Não existem relatos na literatura sobre o uso de vacinas COVID-19 nesses pacientes, mas considerando que a utilização desses agentes não interfere na produção de anticorpos protetores ou se constituem em terapias de reconstituição da resposta imune, não devem interferir nas respostas a essas vacinas.

As medicações anti-citocinas são muito utilizadas nas doenças autoimunes e autoinflamatórias. Nas primeiras, o uso dos anti-TNF, inicialmente o etanercept, logo após o infliximab e a seguir o adalimumab, e vários anos depois o certolizumab pegol e o golimumab foram implementados há aproximadamente 30 anos, inicialmente nas artrites e a seguir nas doenças inflamatórias intestinais e nas psoríases^{65,66}. No entanto, em decorrência da grande importância do TNF na estabilização dos granulomas, seu principal efeito colateral são as infecções por micobactérias ou fungos de micoses profundas, piorando também a evolução da hepatite pelo vírus B e da esclerose múltipla⁶⁷⁻⁶⁹. Novos imunobiológicos anti-citocinas foram desenvolvidos, como os anti-IL-1 os anti-IL-6, e vários anos depois os anti-IL12/23R e os anti-IL-17, para tratar os pacientes que perderam o controle da doença inflamatória articular, intestinal ou cutânea com os anti-TNF, sendo também muito úteis para as doenças autoinflamatórias^{70,71}. Os efeitos colaterais gerais são similares, com aumento de risco de infecções, mas no caso da COVID-19 os anti-IL-1 e anti-IL-6 são úteis para a redução do processo inflamatório pulmonar desencadeado pela liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias nas formas graves dessa doença causada pelo SARS-CoV-2⁷¹. Essas citocinas não influenciam a formação de anticorpos protetores para infecção COVID-19 e

dessa forma as vacinas contra o SARS-CoV-2 devem ser administradas durante o uso de anticorpos anti-TNF⁷²⁻⁷⁴. Entretanto, estudo recente demonstrou que em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal em uso de infliximab apresentam menor frequência de anticorpos direcionados ao SARS-CoV-2 após infecção COVID-19, o que poderia indicar que esses pacientes com esse tratamento possam também apresentar menor eficácia após uso das vacinas COVID-19⁷⁵.

Em relação às interferonopatias, doenças nas quais ocorre excesso de sinalização para interferons do tipo 1, o uso dos anti-JAKs é fundamental⁷⁶. O mesmo tipo de medicação também é utilizado nos erros inatos da imunidade com ganho de função em STAT1 e 3, por exemplo^{77,78}. É importante pensar que como ocorre redução significativa da sinalização para diversas citocinas e fatores tróficos, existe risco de infecções graves por diversos agentes, incluindo vírus como o SARS-CoV-2, por exemplo, além de micobactérias e fungos⁷⁹. Portanto, é fundamental o uso das vacinas COVID-19 nesses pacientes, e além disso, a produção de anticorpos não é comprometida com uso desses imunobiológicos.

Vários erros inatos da imunidade cursam com doenças linfoproliferativas benignas ou risco de malignização, necessitando de medicações imunomoduladoras como o abatacept nas mutações de CTLA-4 ou LRBA, rituximab nos quadros sarcoides da imunodeficiência comum variável, ou sirolimus nas mutações de FoxP3 ou PIK3CD causadoras da APLS (cadeia delta da fosfatidil-inositol 3-quinase com ganho de função)⁸⁰⁻⁸⁴. Embora exista a possibilidade de comprometimento de produção de anticorpos com o uso de alguns desses imunobiológicos, as vacinas contra SARS-CoV-2 devem ser usadas considerando a relação risco da infecção COVID-19 comparado ao potencial benefício.

Considerações finais

O uso crescente das vacinas COVID-19 demanda com urgência um posicionamento das sociedades de especialidades médicas com relação ao uso dessas vacinas em pacientes utilizando imunobiológicos, embora as evidências científicas acerca da eficácia e segurança nesses pacientes ainda não estejam disponíveis. Dados disponíveis sobre outras vacinas nesses pacientes indicam manutenção da eficácia e segurança. Outro aspecto importante é a reconhecida eficácia histórica da estratégia de imunização

populacional para controle de doenças transmissíveis. Portanto, existe uma necessidade de estudos envolvendo pacientes vacinados contra COVID-19 sob terapia imunobiológica. Esses estudos fornecerão dados mais abrangentes, proporcionando um panorama sobre esse importante e atual tema.

Com base na experiência dos especialistas e na revisão dos dados atualmente disponíveis, este grupo de estudos recomenda a vacinação dos pacientes em uso dos imunobiológicos comentados. Na prática clínica, os médicos alergistas e imunologistas que estão prestando assistência a pacientes em uso de imunobiológicos devem monitorar clinicamente os pacientes com relação a eventuais efeitos adversos relacionados à vacinação COVID-19. Além disso, deve existir uma distância de pelo menos sete dias entre a aplicação de um imunobiológico e da vacina contra SARS-CoV-2 para que se identifique mais claramente qualquer efeito adverso que possa ser causado por uma ou outra intervenção. Sempre que possível e disponível, pode ser indicada a avaliação da resposta imune vacinal através da dosagem de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2.

Agradecimentos

Ao comitê COVID-19 da ASBAI pelas contribuições na revisão do texto inicial e pela participação nas sugestões sobre os imunobiológicos utilizados nos erros inatos da imunidade, em particular aos colegas Dewton Moraes Vasconcelos e Ekaterini Simões Goudouris.

Referências

1. Ter Haar NM, Frenkel J. Treatment of hereditary autoinflammatory diseases, *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26:252-8.
2. Solé D, Sano F, Rosário NA, Antilla M, Aranda C, Chong-Neto H et al. Guia prático de atualização: medicamentos biológicos no tratamento da asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. *Arq Asma Alergia Imunol*. 2019;3:207-49.
3. Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K. New biological treatment for asthma and skin allergies. *Allergy*. 2020;75:546-60.
4. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Introduction [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Introduction.pdf?ua=1.
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus Disease 2019 (COVID-19) a review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
6. Sabogal Piñeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, Majoor CJ, Dierdorp BS, Dekker T, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy*. 2019;74(10):1898-909.
7. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1295-301.

8. Chaolin Hg, Yeming W, Xingwang L, Lili R, Jianping Z, Yi H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
9. Rowe RK, Gill MA. Targeting antiviral pathways for treatment of allergic diseases. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(suppl2): S54-S56.
10. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005-15.
11. Edwards MR, Strong K, Cameron A, Walton RP, Jackson DJ, Johnston SL. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):909-20.
12. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, et al. Considerations on biologics for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: An EAACI statement. *Allergy*. 2020;75:2764-74.
13. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:203-6.
14. Domínguez-Ortega J, López-Carrasco V, Barranco P, Ifim M, Luna JA, Romero D, et al. Early experiences of SARS-CoV-2 infection in severe asthmatics receiving biologic therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2784-6.
15. Eger K, Hashimoto S, Braunstahl GJ et al. Poor outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with severe asthma on biologic therapy. *Respir Med*. 2021;177:106287.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório: Bases técnicas para decisão do uso emergencial, em caráter experimental de vacinas contra a COVID-19 [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf>. Acessado em: 24/01/2021.
17. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288:198114.
18. Prüb BM. Current state of the first COVID-19 vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1):E30.
19. 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.
20. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60:309-16.
21. Buhl R. Anti-IgE antibodies for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:27.
22. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:297-302.
23. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:527-30.
24. Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J, Seybold J, Kunkel G, Suttorp N, Noga O. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy*. 2006;61:1141-44.
25. Kaplan AP, Gimenez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72: 519-33.
26. Maggi L, Rossetini B, Montaini G, Matucci A, Vultaggio A, Mazzoni A, et al. Omalizumab dampens type 2 inflammation in a group of longterm treated asthma patients and detaches IgE from FcεRI. *Eur J Immunol*. 2018;48(12):2005-14.
27. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476-85.
28. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):985-92.
29. Gill MA, Liu AH, Calatroni A, Krouse RZ, Shao B, Schiltz A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1735-43.
30. Bauer A, Dickel H, Jakob T, Kleinheinz A, Lippert U, Metz M, et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergo J Int*. 2021;30(2):64-75.
31. Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, Kleine-Tebbe J, Taube C, Wagenmann M, et al. COVID-19 vaccination of patients with allergies and type-2 inflammation with concurrent antibody therapy (biologics) – A Position Paper of the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Applied Allergology (AeDA). *Allergol Select*. 2021;5:140-7.
32. ANVISA: Consultas Medicamentos [site na Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?nomeProduto=Dupixent>. Acessado em: 06/03/21.
33. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-78.
34. Thyssen JP, Vestergaard C, Barbarot S, de Bruin-Weller MS, Bieber T, Taieb A, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD): position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:e308-e352. <https://doi.org/10.1111/jdv.17167>.
35. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, Simpson EL, Thaçi D, de Bruin-Weller M, et al. Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):443-56.
36. Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP, Bieber T, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e241-e242.
37. Jeyanathan M, Afkhami S, Smail F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:615-32.
38. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T(H)1 T cell responses. *Nature*. 2020;586(7830):594-9.
39. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1379-92.
40. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85.
41. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
42. Blauvelt A, Simpson EL, Tyring SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):158-67.
43. Bhalla A, Mukherjee M, Radford K, Nazy I, Kjarsgaard M, Bowdish DME, et al. Dupilumab, severe asthma airway responses, and SARS-CoV-2 serology. *Allergy*. 2021;76:957-8.

44. Delgado J, Dávila IJ, Domínguez-Ortega J; Severe Asthma Group (SEAIIC). Clinical Recommendations for the Management of Biological Treatments in Severe Asthma Patients: A Consensus Statement. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):36-43.
45. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines-recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-42.
46. Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, Klimek L, Pfaar O, Nadeau KC, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). *Allergy*. 2021;76(3):689-97.
47. Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Akdis M, Torres-Jaen M, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19. *Allergy*. 2021;76(6):1624-8.
48. Klimek L, Pfaar O, Worm M. Use of Biologicals in allergic and type-2 inflammatory diseases during the current COVID-19 pandemic: position paper of Ärztverband Deutscher Allergologen (AeDA), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), Luxemburgische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (LGAI), Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) in co-operation with the German, Austrian, and Swiss ARIA groups, and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergol Select*. 2020;4:53-68.
49. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-41.
50. Du Y, Tu L, Zhu P. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-9.
51. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):1-7.
52. Azim A, Pini L, Khakwani Z, Kumar S, Howarth P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in those on mepolizumab therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):438-40.
53. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIRIOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-27.
54. Zeitin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, Goldman M, ALIZE study investigators. Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. *J Asthma Allergy*. 2018;11:181-92.
55. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64.
56. Kilic SS, Kilicbay F. Interferon-alpha treatment of molluscum contagiosum in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatrics*. 2006;117:1253-5.
57. Al-Zahrani D, Raddadi A, Massaad M, Keles S, Jabara HH, Chatila TA, et al. Successful interferon-alpha 2b therapy for unremitting warts in a patient with DOCK8 deficiency. *Clin Immunol*. 2014;153:104-8.
58. Alangari AA, Al-Zamil F, Al-Mazrou A, Al-Muhsen S, Boisson-Dupuis S, Awadallah S, et al. Treatment of disseminated mycobacterial infection with high-dose IFN-gamma in a patient with IL-12Rbeta1 deficiency. *Clin Dev Immunol*. 2011;201:691956.
59. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324:509-16.
60. Orange JS, Roy-Ghanta S, Mace EM, Maru S, Rak SGD, Sanborn KB, et al. IL-2 induces a WAVE2-dependent pathway for actin reorganization that enables WASP-independent human NK cell function. *J Clin Invest*. 2011;121:1535-48.
61. Yilmaz-Demirdag Y, Wilson B, Lowery-Nordberg M, Bocchini Jr JA, Bahna SL. Interleukin-2 treatment for persistent cryptococcal meningitis in a child with idiopathic CD4(+) T lymphocytopenia. *Allergy Asthma Proc*. 2008; 29:421-4.
62. Yashiro S, Fujino Y, Tachikawa N, Inamochi K, Oka S. Long-term control of CMV retinitis in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *J Infect Chemother*. 2013;19:316-20.
63. Cunningham-Rundles C, Bodian C, Ochs HD, Martin S, Reiter-Wong M, Zhuo Z. Long-term low-dose IL-2 enhances immune function in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2001;100:181-90.
64. Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, BaBOL-Pokora K, PaSnik J, Zeman K, MŁynarski W. Vaccination in children with chronic severe neutropenia - review of recommendations and a practical approach. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(2):202-5.
65. Feldmann M, Maini RN. Lasker clinical medical research award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med*. 2003;9:1245-50.
66. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(5):280-94.
67. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-104.
68. Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, Groll AH. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors. *Mycoses*. 2016; 60(4):222-9.
69. Mansouri B, Horner ME, Menter A. Tumor necrosis factor- α inhibitor use in psoriasis patients with a first-degree relative with multiple sclerosis. *J Drugs Dermat*. 2015;14(8):876-8.
70. Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology*. 2015;54:2134-44.
71. Settas D, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaidis P. Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra). *J Clin Rheumatology*. 2007;13:219-20.
72. Jeyanathan M, Afkhami S, Small F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;10:615-32.
73. Canedo-Marroquín G, Saavedra F, Andrade CA, Berrios RV, Rodríguez-Guilarte L, Opazo MC, et al. SARS-CoV-2: immune response elicited by infection and development of vaccines and treatments. *Front Immunol*. 2020;11:569760. doi: 10.3389/fimmu.2020.
74. Lederer K, Castaño D, Gómez Atria D, Oguim TH 3rd, Wang S, Manzoni TB, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines foster potent antigen specific germinal center responses associated with neutralizing antibody generation. *Immunity*. 2020;53(6):1281-95.
75. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*. 2021;70(5):865-75.
76. Eleftheriou D, Brogan PA. Genetic interferonopathies: An overview. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31:441-59.
77. Higgins E, Al Shehri T, McAleer MA, Conlon N, Feighery C, Lilić D, et al. Use of ruxolitinib to successfully treat chronic mucocutaneous candidiasis caused by gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:551-3.

78. Weinacht KG, Charbonnier LM, Alroqi F, Plant A, Qiao Q, Wu H, et al. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1629-40.
79. Zimmerman O, Rosler B, Zerbe CS, Rosen LB, Hsu AP, Uzel G, et al. Risks of Ruxolitinib in STAT1 Gain-of-Function-Associated Severe Fungal Disease. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4ofx202.
80. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Galicier L, Dechartres A, Berezne A, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol*. 2011;155:498-508.
81. Hennig C, Baumann U, Ilginus C, Horneff G, Foell J, Hansen G. Successful treatment of autoimmune and lymphoproliferative complications of patients with intrinsic B-cell immunodeficiencies with Rituximab. *Br J Haematol*. 2010;148:445-8.
82. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, Waukau JK, Tomita-Mitchell A, Casper JT, et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol*. 2013; 33:30-9.
83. Bindl L, Torgerson T, Perroni L, Youssef N, Ochs HD, Goulet O, et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J Pediatr*. 2005;147:256-9.
84. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110delta result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014;15:88-97.

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

Correspondência:
Régis de Albuquerque Campos
E-mail: regisacampos@gmail.com