

15 – Reforço vacinal em pessoas com condições de imunossupressão

Data de homologação: 11/08/2021

CTVC
COMISSÃO TÉCNICA DE VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19

REPÚBLICA PORTUGUESA
SNS
DGS

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19¹

Reforço Vacinal em Pessoas com Condições de Imunossupressão

Homologado
11/08/2021
Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde

Atendendo à evolução do conhecimento científico, a Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC), solicitou um parecer sobre a necessidade de recomendar um reforço vacinal às pessoas com condições de imunossupressão, a um grupo de trabalho constituído com membros consultores da CTVC, nos termos do Despacho 020/2021 da Diretora-Geral da Saúde.

Desta solicitação resultou a elaboração do Parecer "Vacinação COVID-19 em pessoas com imunossupressão", de 22.07.2021, que reuniu o consenso de peritos de várias áreas do conhecimento médico, incluindo, imunologia, nefrologia/transplantação, hematologia, pediatria/imunodeficiências, reumatologia e oncologia, com as seguintes recomendações:

"A evidência científica relativa à efetividade do reforço da vacina contra a COVID-19 na população de pessoas com imunossupressão é escassa, metodologicamente heterogénea e constituída por estudos observacionais de pequenas dimensões. Assim, e tendo por referência o documento da Direção-Geral da Saúde¹ sobre Graus de Recomendação e Níveis de Evidência para Normas Clínicas, o Grupo de Trabalho entende fazer as seguintes recomendações que classifica como de nível IIb e com um nível de evidência C:

- 1. A vacinação contra a COVID-19 está indicada para todas as pessoas com imunossupressão, enquanto não for obtida a imunidade de grupo ou o controlo da pandemia.*
- 2. Os conviventes de pessoas com imunossupressão devem ser vacinados por forma a minimizar o risco de transmissão domiciliária.*
- 3. A vacinação contra a COVID-19 de pessoas com imunossupressão deve ser efetuada assim que o médico assistente considere que a mesma é segura, sem prejuízo do atualmente definido nas Normas específicas destas vacinas. Norma 004/2020 da DGS na sua versão mais recente – 19/4/2021.*
- 4. Deve ser disponibilizada uma dose de reforço da vacina contra a COVID-19 a todos os doentes com transplantes alogénicos de órgãos sólidos.*
- 5. Deve ser disponibilizada uma dose de reforço da vacina contra a COVID-19 a todas as pessoas que realizaram o esquema vacinal inicial contra a COVID-19 num contexto de imunossupressão severa: depleção linfocitária, cladribina, anti-metabolitos, quimioterapia anti-neoplásica ou dose elevada de corticosteroides (prednisolona dose cumulativa >10mg/dia durante pelo menos três meses ou prednisolona ≥20mg/dia durante pelo menos duas semanas ou equivalente); infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH)*

¹ Despacho n.º 020/2021 de 21 de julho da Diretora-Geral da Saúde.

com contagem de linfócitos T-CD4+ <200/uL. Nestas situações, a primeira dose de vacina é considerada como "dose zero" por haver probabilidade elevada de ausência de indução de imunogenicidade significativa.

6. A dose de reforço deve ser programada, sob orientação e prescrição do médico assistente, em função do momento que poderá oferecer maior probabilidade de induzir imunidade protetora em função dos ciclos terapêuticos, com um intervalo mínimo de 3 meses após a última dose do esquema vacinal completo (o aumento do intervalo entre doses potencia a magnitude da resposta imunitária).

7. O reforço de vacinação deve ser feito com uma dose única de vacina de mRNA.

8. Avaliação da efetividade, segurança e resposta imunitária da dose de reforço da vacina contra a COVID-19 na população de doentes imunossuprimidos deve ser monitorizada através da realização de um estudo observacional nacional de modo a medir o impacto destas recomendações.

O Grupo de Trabalho não encontrou razões que justifiquem alterar a estratégia em curso da vacinação de pessoas com imunossupressão que recuperaram de COVID-19.

Face à rápida evolução do conhecimento científico na área da vacinação contra a COVID-19, é importante continuar a avaliar a melhor evidência disponível em relação à proteção de pessoas com imunossupressão através de vacinação contra a COVID-19 com vista ao aperfeiçoamento destas recomendações."

Este parecer obteve a concordância de todos os membros da CTVC, para pessoas com 16 ou mais anos de idade.

Lisboa, 11 de agosto de 2021

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC): Ana Maria Correia, António Sarmiento, Diana Costa, João Rocha, Luís Graça, Luisa Rocha, Maria de Fátima Ventura, Maria de Lurdes Silva, Manuel do Carmo Gomes, Raquel Guiomar, Teresa Fernandes, Válder R. Fonseca.

Anexo

- Parecer do Grupo de Trabalho


Válder R. Fonseca
Coordenador da CTVC

Grupo de Trabalho

Vacinação COVID-19 em pessoas com imunossupressão

Versão:	1.0
Data:	22-07-2021
Autores:	Ana Maria Rodrigues, André Weigert, Diana Costa, José Carda, José Gonçalo Marques, Luís Graça, Nuno Sousa

Recomendações

A evidência científica relativa à efetividade do reforço da vacina contra a COVID-19 na população de pessoas com imunossupressão é escassa, metodologicamente heterogénea e constituída por estudos observacionais de pequenas dimensões. Assim, e tendo por referência o documento da Direção-Geral da Saúde¹ sobre Graus de Recomendação e Níveis de Evidência para Normas Clínicas, o Grupo de Trabalho entende fazer as seguintes recomendações que classifica como de nível IIb e com um nível de evidência C:

1. A vacinação contra a COVID-19 está indicada para todas as pessoas com imunossupressão, enquanto não for obtida a imunidade de grupo ou o controlo da pandemia.
2. Os conviventes de pessoas com imunossupressão devem ser vacinados por forma a minimizar o risco de transmissão domiciliária.
3. A vacinação contra a COVID-19 de pessoas com imunossupressão deve ser efetuada assim que o médico assistente considere que a mesma é segura, sem prejuízo do atualmente definido nas Normas específicas destas vacinas. Norma 004/2020 da DGS na sua versão mais recente - 19/4/2021.
4. Deve ser disponibilizada uma dose de reforço da vacina contra a COVID-19 a todos os doentes com transplantes alogénicos de órgãos sólidos.
5. Deve ser disponibilizada uma dose de reforço da vacina contra a COVID-19 a todas as pessoas que realizaram o esquema vacinal inicial contra a COVID-19 num contexto de imunossupressão severa: depleção linfocitária, cladribina, anti-metabolitos, quimioterapia anti-neoplásica ou dose elevada de corticosteroides (prednisolona dose cumulativa >10mg/dia durante pelo menos três meses ou prednisolona ≥20mg/dia durante pelo menos duas semanas ou equivalente); infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) com contagem de linfócitos T-CD4+ <200/uL. Nestas situações, a primeira dose de vacina é considerada como "dose zero" por haver probabilidade elevada de ausência de indução de imunogenicidade significativa.
6. A dose de reforço deve ser programada, sob orientação e prescrição do médico assistente, em função do momento que poderá oferecer maior probabilidade de induzir imunidade protetora em função dos ciclos terapêuticos, com um intervalo mínimo de 3 meses após a última dose do esquema vacinal completo (o aumento do intervalo entre doses potencia a magnitude da resposta imunitária).
7. O reforço de vacinação deve ser feito com uma dose única de vacina de mRNA.
8. Avaliação da efetividade, segurança e resposta imunitária da dose de reforço da vacina contra a COVID-19 na população de doentes imunossuprimidos deve ser monitorizada

através da realização de um estudo observacional nacional de modo a medir o impacto destas recomendações.

O Grupo de Trabalho não encontrou razões que justifiquem alterar a estratégia em curso da vacinação de pessoas com imunossupressão que recuperaram de COVID-19.

Face à rápida evolução do conhecimento científico na área da vacinação contra a COVID-19, é importante continuar a avaliar a melhor evidência disponível em relação à proteção de pessoas com imunossupressão através de vacinação contra a COVID-19 com vista ao aperfeiçoamento destas recomendações.

1. Introdução

A 11 de julho de 2021, encontravam-se vacinadas contra a COVID-19 cerca de 42% da população residente em Portugal e 60% da população recebera, pelo menos, uma dose.²

As vacinas atualmente em utilização em Portugal demonstraram uma elevada eficácia na prevenção da infeção por SARS-CoV-2 sintomática.³⁻⁶ Contudo, os ensaios clínicos realizados não incluíram indivíduos em condições de imunossupressão, pelo que os dados de imunogenicidade e efetividade destas vacinas neste subgrupo populacional são limitados. Contudo, a extensa implementação de programas de vacinação que abrangem estas populações já permitiram documentar a imunogenicidade da vacinação em diversas situações de imunossupressão, como descrito em baixo, embora os dados de efetividade permaneçam escassos.

Estima-se que, em Portugal, os recetores de transplantes de órgão (rim, fígado, pâncreas, pulmão e coração) somam aproximadamente 10.000 doentes dos quais a grande maioria é constituída por transplantes renais (cerca de 7.000).

Tendo em conta o risco de doença grave de COVID-19 em pessoas com imunossupressão, por recomendação da Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19, entre os grupos prioritários da Fase 2 da Norma 002/2021 - Campanha de Vacinação contra a COVID-19, encontram-se as pessoas com imunossupressão.

Pessoas com imunossupressão têm risco aumentado de COVID-19 grave. Consideram-se como situação de imunossupressão as seguintes, conforme Norma 004/2021 da DGS, na sua versão mais recente, de 19.04.2021:

- a. Transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas há menos de 1 ano ou com doença de enxerto contra hospedeiro;
- b. Transplante de órgão sólido com tratamento de indução há menos de 6 meses ou com rejeição há menos de 3 meses;
- c. Terapêutica biológica e/ou prednisolona ≥ 20 mg/dia, ou equivalente, mais de 14 dias;
- d. Infeção por VIH sem tratamento e com contagem TCD4+ inferior a 200 células/mm³;
- e. Imunodeficiência primária.

No ponto c), a terapêutica biológica com maior impacto em imunossupressão inclui a depleção de populações celulares (T e B), mas também tratamento com antimetabolitos, ou

cladribina. A este subgrupo de cidadãos acrescem aqueles que, com um diagnóstico de cancro, se encontram sob tratamento com quimioterapia ou com terapêuticas biológicas imunomoduladoras – como as terapêuticas anti-CD20 ou anti-CD52; bem como os doentes com neoplasias hematológicas que realizaram tratamento com terapêutica com *CAR-T Cell*.

A proteção de pessoas imunossuprimidas através da vacinação contra a COVID-19 apresenta desafios próprios devido a uma possível redução da resposta à vacinação, documentada por estudos serológicos que demonstraram grande heterogeneidade de resultados entre as pessoas com imunossupressão (descritos nas secções abaixo). No entanto, não existem, ainda, dados robustos, ao nível de efetividade vacinal em condições de mundo real embora comecem a surgir dados preliminares que sugerem um aumento de infeções por SARS-CoV-2 acima do esperado neste subgrupo populacional.⁷

2. Risco da COVID-19 e impacto da vacinação em doentes imunossuprimidos

2.1. Transplantes de órgãos sólidos

Os doentes transplantados não vacinados têm um risco elevado de internamento (cerca de 2/3 das infeções), doença grave (cerca de 20% com internamento em unidade de cuidados intensivos - UCI), e morte (20 % óbitos em doentes internados e 13% em doentes transplantados renais infetados com SARS-Cov2).¹

Existem vários estudos que demonstram a redução da resposta imune após vacinação completa em doentes transplantados quer com vacinas de mRNA⁸, quer com vacinas de adenovírus^{9,10}. Um outro estudo mostra que doentes sujeitos a transplante renal e doentes hemodialisados têm uma resposta humoral reduzida após vacinação com Comirnaty¹¹. Foram publicados dados preliminares que sugerem que os doentes transplantados após vacinação completa estão sujeitos a maior risco de COVID-19, em linha com a menor imunogenicidade induzida pela vacinação que é observada.⁷

A evidência disponível sugere que uma dose de reforço de vacina é segura e tem a capacidade de melhorar a resposta imunitária em doentes transplantados e sujeitos a imunossupressão, conforme justificado no ponto 3.1.¹². Na série descrita por Kamar *et al*, a administração de uma 3ª dose de vacina de mRNA cerca de 2 meses após a 2ª dose causou um aumento de positividade de 40 para 68% dos doentes vacinados e um aumento acentuado de títulos de anticorpos em doentes transplantados de vários órgãos.¹²

2.2. Transplantes de células estaminais hematopoiéticas

Os doentes com patologias hematológicas submetidos a transplantação autóloga e alogénica de células estaminais hematopoiéticas têm risco acrescido de hospitalização, admissão em UCI e morte associada. A doença de base, a terapêutica pré-transplante, o regime de condicionamento associado e a imunossupressão crónica posterior parecem justificar elevadas taxas de síndrome de aflição respiratória aguda (ARDS) e de mortalidade em doentes com diagnóstico de infeção por SARS-COV-2 (mortalidade de 20 e 24 %

respetivamente para transplantação alogénica e autóloga).¹³ Vários fatores de risco têm sido apontados como responsáveis pela maior mortalidade nos doentes hematológicos, nomeadamente idade avançada, doença não controlada, diagnóstico de leucemia mielóide aguda, linfomas não Hodgkin e discrasias plasmocitárias, mas a transplantação apresenta-se como um fator independente de morbimortalidade, independentemente da terapêutica imunossupressora.^{14,15}

Apesar da segurança dos atuais esquemas de vacinação contra a COVID-19, parece ser claro que os doentes submetidos a transplantação de células estaminais hematopoiéticas apresentam uma menor taxa de seroconversão (73%).¹⁶ Num outro estudo, publicado por Maneikis *et al.*, parece demonstrar-se que os doentes submetidos a transplantação autóloga e alogénica há mais de 6 meses apresentam uma resposta serológica melhorada em comparação com vacinação precoce.¹⁷

2.3. Doentes oncológicos

A definição de doente oncológico é ampla, na medida em que inclui doente em contextos clínicos e terapêuticos diversos aos quais poderão ser imputados níveis de risco, quer de infeção, quer de resultados em saúde, quando doentes com COVID-19 muito díspares. Esta mesma diversidade encontra-se refletida nos estudos publicados à data de 14.07.2021 conforme disponível na plataforma de indexação PubMed¹.

As nove referências identificadas¹⁸⁻²⁶ eram constituídas por séries de casos (incluindo um total de 923 doentes oncológicos, média de 115 doentes, com mínimo de 13 doentes e máximo de 232 doentes), que recrutaram desde doentes entre os 16 e os 88 anos, em diferentes fases da doença – desde o diagnóstico recente a sobreviventes oncológicos, incluindo doentes sob diferentes tipos de tratamento (incluindo quimioterapia, terapêuticas anti-CD20 e hormonoterapia). As metodologias utilizadas para aferição da resposta vacinal foram diversas, pela multiplicidade de testes serológicos utilizados bem como pela temporalidade dos mesmos – alguns estudos focados na aferição da resposta serológica após uma dose única de vacina (3 casos) e outros apenas focados na segurança da vacina. Em todas as séries foi avaliada a vacina Comirnaty, com a vacina COVID-19 Vaccine Moderna a ser igualmente incluída na avaliação de 2 séries e a vacina Vaxzevria em uma das séries. Sete destas referências apresentaram resultados de comparações das diferentes medidas de sucesso vacinal aferidas quer para a população oncológica quer para coortes de profissionais de saúde, ou de voluntários saudáveis, das instituições de saúde onde foram decorreram os estudos.^{18,19,21-25}

Globalmente, pode-se concluir que a administração das vacinas contra a COVID-19 esteve associada a um perfil de segurança similar ao esperado para a população geral. Contudo a taxa de conversão serológica (apesar das diversas metodologias e definições utilizadas) foi numericamente inferior à encontrada em coortes concomitantes de profissionais de saúde ou voluntários a trabalhar nas unidades de saúde onde os estudos foram realizados, bem como as concentrações séricas de anticorpos neutralizadores do SARS-CoV-2 eram inferiores aos de controlos. Pode-se igualmente constatar que a vacinação completa (esquema vacinal de duas doses) foi mais efetiva na seroconversão do que uma dose isolada, quando por comparação com indivíduos saudáveis e doentes com neoplasia hematológica ou sob terapêutica anti-CD20, apresentaram as menores taxas de seroconversão. Acresce que a associação entre tratamento antineoplásico e resultados inferiores da vacinação não

¹ Chave de Pesquisa utilizada: (Ad26.COV2.S OR BNT162b2 OR mRNA-1273 OR ChAdOx1) and (Cancer [Ti])

se verificava em doentes que haviam concluído o tratamento há mais de 6 meses ou quando o tratamento em curso não envolvia fármacos com reconhecido potencial imunossupressor (como quimioterapia, corticoterapia ou anti-CD20).

2.4. Outros doentes sujeitos a terapia imunossupressora

Os doentes com doenças reumáticas inflamatórias crónicas nomeadamente vasculites, miosites ou conectivites, podem ter risco acrescido de morte e de hospitalizações por COVID-19 se estiverem em atividade da doença ou sob imunossupressão severa.²⁷⁻³⁰ De facto, os medicamentos imunossupressores utilizados para controlar estas doenças desregulam o sistema imune e aumentam o risco de infeções graves.³¹⁻³⁴ Relativamente à COVID-19, verificou-se que os doentes com doenças reumáticas inflamatórias crónicas tratados com anti-CD20, anti-metabolitos e corticoterapia em dose elevada (dose cumulativa de prednisolona > 10mg/dia) têm maior risco de infeção grave e de morte.³⁰

A vacinação contra a COVID-19 tem mostrado ser efetiva e segura nos doentes com doenças reumáticas inflamatórias crónicas. Estes doentes, apresentam uma boa resposta imunitária a vacinação, sendo por isso uma arma fundamental no combate a esta doença.³⁵⁻³⁷ Contudo, a evidência científica disponível, sugere que num sub-grupo destes doentes, a resposta imunitária à vacinação está perturbada. De facto, os doentes com doenças reumáticas inflamatórias crónicas em tratamento com anti-CD-20, anti-metabolitos ou dose elevada de corticoides têm uma resposta imunitária reduzida aos esquemas de vacinação disponíveis contra a COVID-19.^{38,39}

2.5. Doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH)

Nos doentes com infeção por VIH que foram vacinados em fase de imunodepressão grave (linfócitos T-CD4+ < 200/uL) podem ser considerados reforços vacinais de vacinas do Programa Nacional de Vacinação (PNV) e extra PNV.⁴⁰

2.6. Doentes com imunodeficiência primária

As imunodeficiências primárias constituem um grupo heterogéneo de doenças com grande variabilidade na sua suscetibilidade a infeções virais e na capacidade de obter uma resposta imunitária eficaz à vacinação. Neste momento não existe evidência de benefício na administração de doses suplementares de vacinas relativamente aos esquemas vacinais estabelecidos para a população saudável.

3. Estratégias para mitigar a menor imunogenicidade vacinal

A vacinação da pessoa imunodeprimida deve ser considerada de forma diferenciada da vacinação da pessoa saudável de acordo com os princípios estabelecidos no Programa Nacional de Vacinação⁴⁰, que nomeadamente referem que:

- As pessoas com imunossupressão primária ou secundária têm condicionalismos muito diversos, que podem evoluir (por exemplo, nos fármacos imunossupressores administrados) e não devem ser encarados de uma forma única. Por este motivo, deve ser considerada a orientação do médico assistente, pela eventual necessidade de estabelecer esquemas personalizados.

- A vacinação dos coabitantes de pessoas com imunodeficiência tem um papel fundamental na proteção destes doentes.
- A efetividade das vacinas pode estar diminuída em alguns casos, o que pode justificar a administração de um maior número de doses de uma vacina.
- Em situações de surto pode ser administrada uma dose “zero”, em períodos de maior imunossupressão, não sendo esta dose considerada para efeito do cumprimento do esquema completo da vacina em causa, a ser efetuado em período de menor imunossupressão. A vacinação contra a COVID-19 já incluiu as pessoas com maior imunossupressão pelo que pode comparar-se a esta estratégia.

Estes princípios podem ser aplicados à vacinação contra a COVID-19 uma vez demonstrada a segurança da administração adicional de uma vacina.

3.1. Vacinação nos transplantados de órgãos sólidos

Foram feitos estudos que procuraram estabelecer a segurança e capacidade de uma terceira dose de vacina contra a COVID-19 em estimular a resposta imunitária. Estes estudos mostram que a terceira dose é bem tolerada e pode conduzir a uma maior resposta imunitária em alguns dos doentes.^{12,41,42}

3.2. Recomendações de outros países

As autoridades de saúde francesas recomendam a administração de uma terceira dose de vacina a pessoas com imunossupressão severa (entendida como transplantes de órgãos sólidos, transplantes recentes de medula óssea, doentes hemodialisados, doentes com patologias autoimunes tratados com imunossupressão severa do tipo anti-CD20 ou anti-metabolitos, doentes com linfoma tratados com anti-CD20 e doentes com CLL). Esta terceira dose deverá ser administrada 4 semanas após a segunda. Continua a ser estudada a necessidade de oferecer uma terceira dose a pessoas com insuficiência renal não hemodialisadas, com outros tumores, ou com autoimunidade sob outras formas de imunomodulação.⁴³

No Reino Unido, o *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*, recomenda que, ao longo da Campanha de Vacinação do próximo Outono/Inverno, entre os grupos elegíveis para terceiras doses de vacinas contra a COVID-19, sejam vacinadas as pessoas com 16 ou mais anos em situação de imunossupressão grave.⁴⁴ Nesta perspetiva, apesar da ausência de dados concretos em relação à revacinação com uma terceira dose nesta população, o National Health Service (NHS) reconhece a mesma como aconselhada na população imunossuprimida por transplantação alogénica e autóloga.⁴⁴

Também Israel anunciou a recomendação de uma terceira dose de Comirnaty a adultos em situação de imunossupressão, estando ainda a ponderar a vacinação com um *booster* da população em geral.⁴⁵

Os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) continuam a avaliar a segurança, a eficácia e o benefício da administração de uma dose adicional em pessoas imunodeprimidas.⁴⁶

4. Outras considerações

As vacinas de mRNA mostraram ser seguras em esquemas de vacinação heterólogos⁴⁷⁻⁴⁹, bem como na sua utilização como terceira dose em esquemas homólogos.^{41,42} A vacinação heteróloga com vacinas de mRNA induz uma resposta imunitária robusta em indivíduos sem imunossupressão, tendo sido recomendada, em situações específicas relacionadas em situações em que surge uma intercorrência (por exemplo, reação de hipersensibilidade grave) ou em pessoas que, por questões de idade, uma determinada vacina não está recomendada.

O intervalo entre a primo-vacinação e a segunda dose tem impacto na magnitude da resposta imunitária. Para a obtenção de uma resposta imunitária mais robusta e com maior afinidade dos anticorpos produzidos, o intervalo entre doses deve ser, no mínimo, de 3 meses tal como demonstrado para a vacina Vaxevria e Comirnaty⁵⁰⁻⁵³.

5. Bibliografia

1. Direção-Geral da Saúde. Normas Clínicas - Graus de Recomendação e Níveis de Evidência. 2.
2. Direção-Geral da Saúde. Relatório de Vacinação contra a COVID-19. Dados desde 27 de dezembro 2020 a 11 de julho de 2021. 2020-2022 (2021).
3. Baden, L. R. *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/nejmoa2035389.
4. Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/nejmoa2034577.
5. Madhi, S. A. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *Alex Sigal* **13**, 2 (2021).
6. Sadoff, J. *et al.* Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 1-15 (2021) doi:10.1056/NEJMoa2101544.
7. Ali, N. M. *et al.* Development of COVID-19 Infection in Transplant Recipients After SARS-CoV-2 Vaccination. *Transplantation Publish Ah*, (2021).
8. Boyarsky, B. J. *et al.* Antibody response to 2-dose sars-cov-2 mrna vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **325**, 2204-2206 (2021).
9. Boyarsky, B. J. *et al.* Antibody Response to the Janssen COVID-19 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation Publish Ah*, 1-6 (2021).
10. Heeger, P. S., Larsen, C. P. & Segev, D. L. Implications of defective immune responses in SARS-CoV-2 vaccinated organ transplant recipients. *Ann. Intern. Med.* **6513**, 8-10 (2021).
11. Rincon-Arevalo, H. *et al.* Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci. Immunol.* **6**, 1-15

- (2021).
12. Kamar, N. *et al.* Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N. Engl. J. Med.* 1-2 (2021) doi:10.1056/NEJMc2108861.
 13. Coll, E. *et al.* COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am. J. Transplant* **21**, 1825-1837 (2021).
 14. Passamonti, F. *et al.* Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* **7**, e737-e745 (2020).
 15. Sharma, A. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol.* **8**, e185-e193 (2021).
 16. Thakkar, A. *et al.* Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Elvesier* (2020) doi:https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.002.
 17. Maneikis, K. *et al.* Articles Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. **3026**, 1-10 (2021).
 18. Waissengrin, B., Agbarya, A., Safadi, E., Padova, H. & Wolf, I. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Lancet Oncol.* **22**, 581-583 (2021).
 19. Terpos, E. *et al.* Low titers of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies after first vaccination dose in cancer patients receiving checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol* **14**, 86 (2020).
 20. Revon-Riviere, G. *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in AYA with cancer: a monocentric experience. *Eur. J. Cancer* **154**, 30-34 (2021).
 21. Palich, R. *et al.* Weak immunogenicity after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in treated cancer patients. *Ann. Oncol.* **2019**, 2019-2021 (2021).
 22. Monin, L. *et al.* Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* **22**, 765-778 (2021).
 23. Iacono, D. *et al.* Serological response to COVID-19 vaccination in patients with cancer older than 80 years. *J. Geriatr. Oncol.* **0**, 19-21 (2021).
 24. Herishanu, Y. *et al.* Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia *Medscape Continuing Medical Education online.* <http://www.medscape.org/journal/blood>; (2021) doi:10.1182/blood.2019000962.
 25. Goshen-Lago, T. *et al.* Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol* (2021) doi:10.1001/jamaoncol.2021.2675.
 26. Addeo, A. *et al.* Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA Vaccines in Patients with Cancer. *Cancer Cell* 1-8 (2021) doi:10.1016/j.ccell.2021.06.009.
 27. pablos, J. *et al.* Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* **79**, 1170-1173 (2020).

28. Williamson, E. J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* (2020) doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
29. Akiyama, S., Hamdeh, S., Micic, D. & Sakuraba, A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* **80**, 384–391 (2021).
30. Strangfeld, A. *et al.* Factors associated with COVID-19- related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician- reported registry. *BMJ* **80**, 43 (2021).
31. Yun, H. *et al.* Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases Implications for Vaccination. *ARTHRITIS Rheumatol.* **68**, 2328–2337 (2016).
32. Shigayeva, A. *et al.* Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs. *Clin. Infect. Dis.* (2015) doi:10.1093/cid/civ803.
33. Doran, M. F., Crowson, C. S., Pond, G. R., Michael O'fallon, W. & Gabriel, S. E. Frequency of Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Compared With Controls A Population-Based Study. *ARTHRITIS Rheum.* **46**, 2287–2293 (2002).
34. McKinnon, J. E. & Maksimowicz-Mckinnon, K. Autoimmune disease and vaccination: Impact on infectious disease prevention and a look at future applications. *Transl. Res.* **167**, 46–60 (2016).
35. Machado, P. M. *et al.* COVID-19 Vaccine safety in patients with rheumatic and musculoskeletal disease. *Exp Rev Clin Immunol* 2020 (2015) doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.5012.
36. Ruddy, J. A. *et al.* High antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis Mon.* **0**, (2021).
37. Boyarsky, B., Ruddy, J. A. & Cannolly, C. M. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220289.
38. Furer, V. *et al.* Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis* **0**, 1–9 (2021).
39. Mrak, D. *et al.* SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. 1–6 (2021) doi:10.1136/annrheumdis-2021-220781.
40. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2020. 17–25 (2020).
41. Werbel, W. A. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann. Intern. Med.* (2021) doi:doi.org/10.7326/L21-0282.
42. Longjume, N. *et al.* High immunogenicity of a messenger RNA based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 0–3 (2021) doi:10.1093/ndt/gfab193.
43. Conseil, L. Conseil d ' Orientation de la Stratégie Vaccinale. 1–9 (2021).

44. National Health Service. COVID-19 Vaccination Autumn / Winter (Phase 3) planning. 6 (2021).
45. Reuters. Israel offers third shot of Pfizer COVID-19 vaccine to adults at risk. <https://www.reuters.com/world/middle-east/israel-offers-pfizer-covid-19-vaccine-booster-shots-adults-risk-2021-07-11/>.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>.
47. Shaw, R. H. *et al.* Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet* **397**, 2043–2046 (2021).
48. Groß, R. *et al.* Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent 2 neutralizing antibody responses and T cell reactivity 3 4. *medRxiv* 2021.05.30.21257971 (2021).
49. Hillus, D. *et al.* Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *medRxiv* 2021.05.19.21257334 (2021).
50. Stanley A. Plotkin. *Plotkin's Vaccines*. (Elsevier, 2018). doi:<https://doi.org/10.1016/C2013-0-18914-3>.
51. Voysey, M. *et al.* Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* **397**, 881–891 (2021).
52. Jenkin, D. *et al.* Tolerability and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). **19**.
53. Parry, H. *et al.* Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people. (2021) doi:<https://doi.org/10.1101/2021.05.15.21257017>.

¹ De acordo com uma informação disponibilizada pelo Professor Doutor André Weigert sobre estudo submetido a publicação "SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients: clinical impact and outcomes – a single centre experience" no Brazilian Journal of Nephrology