

Avaliação da resposta humoral de doentes com imunodeficiência primária à vacinação com vacinas de mRNA

Assessment of humoral response to vaccination with mRNA vaccines in patients with primary immunodeficiencies

Data de receção / Received in: 07/06/2023

Data de aceitação / Accepted for publication in: 12/11/2023

Rev Port Imunoalergologia 2024; 32 (2): 85-96

Josefina Vieira¹ , Sofia Cosme Ferreira¹ , Érica Mendonça² , Susana Oliveira¹ ,
Filipa Sousa¹ , Rita Câmara¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia do Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal

² Serviço de Patologia Clínica do Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal

Contribuições dos autores: Josefina Vieira – revisão bibliográfica, desenho do estudo, escrita do artigo; Sofia Cosme Ferreira – revisão bibliográfica e escrita do artigo; Érica Mendonça – revisão bibliográfica e escrita do artigo; Susana Oliveira – revisão e correção do artigo; Filipa Sousa – revisão e correção do artigo; Rita Câmara – desenho e coordenação do estudo, revisão e correção do artigo

Prémio: O trabalho recebeu o 1.º prémio – melhor poster na sessão de posters II Covid-19, que decorreu durante a 42.ª Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

RESUMO

Fundamentos: As imunodeficiências primárias (IDP) manifestam-se por suscetibilidade aumentada a doenças infecciosas e estão associadas a elevada morbimortalidade. A COVID-19 tem apresentação clínica variável, com impacto imprevisível nos doentes imunocomprometidos. Conhecer a resposta à vacinação desta população poderá ser importante para adequar medidas no futuro. **Objetivos:** Analisar a resposta imunológica à vacinação contra a COVID-19 em doentes com IDP. **Métodos:** Estudo prospetivo de uma população de doentes com IDP, seguidos numa unidade de Imunoalergologia, vacinados contra a COVID-19. Consulta dos processos clínicos para colheita de dados demográficos, clínicos e laboratoriais. Determinação de imunoglobulina G (IgG) total e IgG SARS-CoV-2 antes da vacinação e doseamentos seriados de IgG anti-spike após vacinação. **Resultados:** Incluídos 20 doentes, 55% do sexo feminino, com idade média $36,8 \pm 13,1$ anos, 60% com imunodeficiência comum variável (IDCV), 30% deficiência seletiva de anticorpos e 10% agamaglobulinemia ligada ao X (ALX). Nos doentes com IDCV, a contagem basal de células

<http://doi.org/10.32932/rpia.2024.06.138>

CD19 mediana foi 180 células/ μ L (IIQ, 60;372). Realizavam terapêutica de substituição com gamaglobulina subcutânea 12 doentes com IDCV/ALX. A serologia pré-vacinal foi negativa em todos os doentes, a IgG total mediana foi 419 mg/dL (IIQ, 238;896) e a IgG anti-spike após esquema vacinal primário foi apositiva em 75% [mediana 796 AU/mL (IIQ, 107;3772)]. Na subpopulação com IDCV: a IgG anti-spike foi positiva em 67% após esquema vacinal primário, 75% antes da dose de reforço e 100% após reforço. Níveis mais baixos de células CD19 correlacionaram-se com valores inferiores de IgG anti-spike (95% IC=0,117-0,898; $p=0,023$). Nenhum doente reportou reações adversas significativas à vacinação. **Conclusões:** A vacinação contra a COVID-19 apresentou boa resposta e segurança nos doentes com IDP. Na subpopulação com IDCV, formas mais graves com contagens reduzidas de células CD19 apresentaram títulos mais baixos de anticorpos após vacinação. A dose de reforço potenciou a resposta imune, sugerindo a necessidade de inoculações adicionais para conferir proteção sustentada contra a COVID-19.

Palavras-chave: Anticorpos, COVID-19, imunodeficiência comum variável, imunodeficiências primárias, SARS-CoV-2, vacinação.

© Author(s) (or their employer(s)) and Revista Portuguesa de Imunoalergologia 2024.
Re-use permitted under CC BY 4.0.(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: Primary immunodeficiencies (PID) manifest as increased susceptibility to infectious diseases and are associated with significant morbimortality. COVID-19 has a variable clinical presentation, with unpredictable impact on immunocompromised patients. Knowing how this population responds to vaccination may be important to adjust future approaches.

Objectives: To analyse immunological response to anti-COVID-19 vaccination in patients with PID. **Methods:** Prospective study of a population of patients with PID, followed in an Immunoallergy Unit, who were vaccinated against COVID-19. Clinical records were consulted to assess demographic, clinical, and laboratory data. Determination of total immunoglobulin G (IgG) and IgG SARS-CoV-2 before vaccination and serial measurement of IgG anti-spike after vaccination was performed. **Results:** Twenty patients were included, 55% female, with a mean age of $36,8 \pm 13,1$ years old, 60% with common variable immunodeficiency (CVID), 30% selective antibody deficiency, and 10% X-linked agammaglobulinemia (XLA). In CVID patients, the median CD19 basal count was 180 cells/ μ L (IQR, 60;372). Twelve patients with CVID/XLA were under replacement treatment with subcutaneous gammaglobulin. All patients presented negative pre-vaccinal serology, with a median total IgG of 419 mg/dL (IQR, 238;896); IgG anti-spike after the primary vaccinal scheme was positive in 75% [median 796 AU/mL (IQR, 107;3772)]. Concerning CVID subpopulation: IgG anti-spike was positive in 67% after the primary vaccinal scheme, 75% before the booster dose, and 100% afterward. Lower counts of CD19 cells correlated with lower levels of IgG anti-spike (95% CI=0.117-0.898; $p=0.023$). No patient reported significant adverse reactions to vaccination. **Conclusions:** Anti-COVID-19 vaccination showed good response and safety in patients with PID. In the CVID subpopulation, more severe cases with lower counts of CD19 cells presented lower antibody titles after vaccination. Booster dose enhanced immune response, suggesting the need for additional inoculations to ensure sustained protection against COVID-19.

Keywords: Antibodies, common variable immunodeficiency, COVID-19, primary immunodeficiencies, SARS-CoV-2, vaccination.

© Author(s) (or their employer(s)) and Revista Portuguesa de Imunoalergologia 2024.
Re-use permitted under CC BY 4.0.(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

INTRODUÇÃO

Os erros inatos da imunidade (EII), também referidos como imunodeficiências primárias (IDP), manifestam-se por suscetibilidade aumentada a doenças infecciosas e estão frequentemente associados a autoimunidade, doenças autoinflamatórias, alergias e malignidade, relacionadas com elevada morbimortalidade (1).

As IDP podem dividir-se em distúrbios da imunidade adaptativa (défices de anticorpos, celulares ou combinados) e da imunidade inata (defeitos da fagocitose ou do complemento) (2). Estas patologias são, na sua maioria, hereditárias e monogénicas, com padrão de transmissão mendeliano simples, embora se verifique alguma variabilidade fenotípica que resulta da interação entre a genética, fatores ambientais e características do próprio indivíduo (3).

A imunodeficiência comum variável (IDCV) é uma doença rara, ocorrendo em aproximadamente 2 a 4 por 100 000 indivíduos na população em geral (4). É a IDP sintomática mais comum na idade adulta (5) e corresponde a uma proporção considerável dos doentes seguidos em centros terciários especializados em imunologia clínica.

A causa da IDCV não está totalmente definida e o seu quadro é caracterizado por uma grande variabilidade de manifestações clínicas. O diagnóstico assenta numa diminuição marcada dos níveis de imunoglobulina G (IgG) (pelo menos dois desvios-padrão abaixo da média para a idade) e de imunoglobulina M (IgM) ou imunoglobulina A (IgA) na presença dos seguintes critérios: a) início da imunodeficiência após os 2 anos de idade; b) ausência de iso-hemaglutininas e fraca resposta vacinal; c) exclusão de outras causas possíveis de hipogamaglobulinemia (6). A produção de anticorpos está sempre comprometida na IDCV; isto é frequentemente consequência da disfunção de células B, mas pode também resultar primariamente da disfunção de células T com consequente compromisso da produção de anticorpos (6).

Um novo coronavírus designado *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) deu início à pandemia *coronavirus disease 2019* (COVID-19) em dezembro de 2019 (7). A apresentação clínica desta doença pode variar de assintomática a insuficiência respiratória grave e falência multiorgânica com necessidade de admissão em unidade de cuidados intensivos e ventilação mecânica (8).

Existe algum grau de incerteza sobre o impacto da infeção SARS-CoV-2 em indivíduos com IDP, nomeadamente se esta população tem risco acrescido para desenvolver COVID-19 grave (9). Aparentemente, doenças pulmonares crónicas subjacentes representam um fator de risco para COVID-19 grave nos doentes com IDCV (10). Além da maior vulnerabilidade dos doentes com IDP ao SARS-CoV-2, a associação a uma maior prevalência de doença pulmonar crónica pode modificar a resposta à vacinação, aumentando o risco de infeção a longo prazo (11).

O estudo da resposta à vacinação pneumocócica nas IDP tem um papel diagnóstico e permite um melhor prognóstico, podendo ser usado em doentes com função residual de células B para providenciar imunidade humoral para agentes infecciosos específicos (12). A resposta à imunização depende do tipo de antígeno, do mecanismo da vacina e do defeito imunológico específico do doente (13).

As vacinas podem ser agrupadas em vivas atenuadas, inativadas (conjugadas, polissacarídeas), mRNA e vetores virais. Doentes imunodeprimidos não apresentam contraindicação para administração de vacinas inativadas, enquanto vacinas vivas atenuadas não são recomendadas nas deficiências *major* de anticorpos (12). À luz do conhecimento atual, as vacinas de mRNA contra a COVID-19 podem ser consideradas seguras nesta população (14,15).

A imprevisibilidade do desfecho clínico da COVID-19 em indivíduos imunocomprometidos veio sublinhar a importância da vacinação contra o SARS-CoV-2, que tem sido corroborada por investigações que demonstraram a produção de anticorpos anti-*spike* específicos e células T na maioria dos doentes com IDP que foram vacinados

(16). De facto, esta população deve ter acesso prioritário à vacinação, dado que, se infetada, pode desenvolver infeção crónica, o que perpetua a propagação viral e facilita a emergência de novas variantes (11,17).

O objetivo deste estudo foi analisar a resposta imunológica à vacinação contra a COVID-19 em doentes com IDP, particularmente na subpopulação com IDCV.

MATERIAL E MÉTODOS

Os autores realizaram um estudo prospetivo que incluiu uma população de doentes com IDP [IDCV, deficiência seletiva de anticorpos e agamaglobulinemia ligada ao cromossoma X (ALX)] seguidos numa Unidade de Imunoalergologia de um hospital periférico em 2021-2022 e que foram vacinados contra a COVID-19.

Procedeu-se à consulta dos processos clínicos dos doentes elegíveis para estudo, com colheita de dados demográficos, clínicos e laboratoriais, nomeadamente: idade, sexo, comorbilidades, tratamento de substituição com gamaglobulina e história de infeção por SARS-CoV-2.

O esquema vacinal primário foi realizado de acordo com o recomendado em 2021 para a vacina administrada (18):

- Comirnaty® (Pfizer-BioNTech): primeira dose seguida por uma segunda dose após 4 semanas;
- Vaxzevria® (AstraZeneca): primeira dose seguida por uma segunda dose após 12 semanas.

De acordo com as recomendações atuais (18), os doentes receberam uma dose de reforço com a vacina Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) 5 a 6 meses após a segunda dose.

O esquema vacinal para os doentes infetados pelo SARS-CoV-2 antes ou durante este estudo foi ajustado da seguinte forma:

- Doentes infetados pelo menos 3 meses antes do início do estudo receberam apenas 1 dose da vaci-

na Comirnaty® (Pfizer-BioNTech), seguida pela dose de reforço 5 a 6 meses depois;

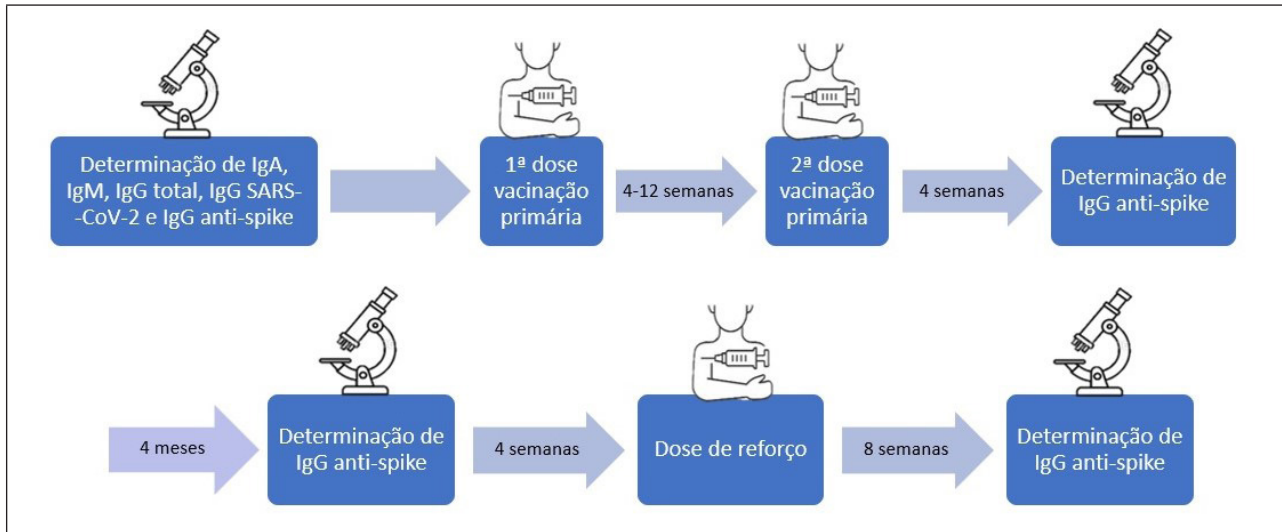
- Doentes infetados após a primeira dose receberam a segunda dose pelo menos 3 meses após a infeção;
- Doentes infetados após receberem 2 doses das vacinas Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) ou Vaxzevria® (AstraZeneca) receberam a dose de reforço pelo menos 5 meses após a infeção.

Quanto à subpopulação de doentes com IDCV, foram consultados os resultados laboratoriais à data do diagnóstico para determinar a contagem basal de células CD19, IgA, IgM e IgG total.

Todos os doentes incluídos no estudo foram submetidos a avaliações laboratoriais para determinar os valores de IgG total, IgG SARS-CoV-2 e IgG anti-spike antes de iniciarem a vacinação contra a COVID-19, para determinar a presença ou não de anticorpos contra o SARS-CoV-2 antes da vacinação e a gravidade da imunodepressão.

Novas determinações de IgG anti-spike foram realizadas 4 semanas após os doentes completarem o esquema vacinal primário. Para a subpopulação com IDCV, foi realizada determinação adicional 4 semanas antes e 8 semanas após a dose de reforço. Este estudo adicional não incluiu os doentes com deficiência seletiva de anticorpos ou ALX, considerando o facto de as amostras serem pouco representativas e dado que o objetivo desta análise era avaliar especificamente a resposta dos doentes com IDCV, a IDP mais frequente na prática clínica diária. Os doentes foram monitorizados para registar qualquer reação alérgica ou adversa durante ou após as inoculações. O esquema vacinal e o desenho do estudo estão representados na Tabela I e Figura I, respetivamente.

A comparação entre variáveis contínuas foi realizada através de análise de regressão linear simples. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. O GraphPad Prism Software versão 9.4.1 foi utilizado para a análise estatística.



IgA – Imunoglobulina A; IgM – Imunoglobulina M; IgG – Imunoglobulina G

Figura 1. Desenho do estudo

Tabela 1. Esquema vacinal

Infecção prévia por SARS-CoV-2	Esquema vacinal primário				Dose de reforço
	Primeira dose	4 semanas após a primeira dose	12 semanas após a primeira dose	≥ 3 meses após a infecção	≥ 5 meses após a última dose ou infecção
Não	COM 1 VAX 1	COM 2	VAX 2		COM 3
Sim, antes da primeira dose				COM 1 VAX 1	COM 2
Sim, após a primeira dose	COM 1 VAX 1			COM 2 VAX 2	COM 3
Sim, após a segunda dose	COM 1 VAX 1	COM 2	VAX 2		COM 3

COM – Comirnaty® (Pfizer-BioNTech); VAX – Vaxzevria® (AstraZeneca); SPI – Spikevax® (Moderna).

RESULTADOS

Foram incluídos 22 doentes com diagnóstico confirmado de IDP, no entanto 2 não compareceram à colheita de sangue para serologia pós-vacinal, pelo que foram

excluídos. A nossa amostra final de 20 doentes era maioritariamente do sexo feminino (n=11, 55%) com média de idades de $36,8 \pm 13,1$ anos (mínimo 16, máximo 62).

As IDP da população estudada foram: IDCV (n=12, 60%), deficiência seletiva de anticorpos (n=6, 30%) e

ALX (n=2, 10%). A maioria dos doentes (n=12, 60%) realizava terapêutica de substituição com gamaglobulina subcutânea Gammanorm® (10 doentes com IDCV e 2 com ALX); a administração era efetuada no domicílio, com periodicidade semanal em todos os casos, sendo a dose administrada 4,95 ou 6,6 g. Dois doentes com IDCV não faziam tratamento por apresentarem níveis de IgG > 500 mg/dL associados a ausência de clínica de infeções de repetição.

Relativamente às comorbilidades, os doentes apresentavam: rinite (n=9, 45%); rinosinusite (n=8, 40%); asma (n=7, 35%); hiperplasia linfóide intestinal (n=5, 25%); hiperesplenismo (n=4, 20%); doenças autoimunes (n=2, 10%); e neoplasia (n=1, 5%).

Verificou-se que 1 doente teve infeção por SARS-CoV-2 antes do início da vacinação, enquanto 2 doentes foram infetados após receberem a dose de reforço.

A mediana do valor de IgG total antes da vacinação foi de 419 mg/dL (IIQ, 238;896). A determinação de IgG SARS-CoV-2 antes do início da vacinação foi negativa (<0,9) em todos os doentes, incluindo o doente que reportou infeção prévia (diagnosticada 14 meses antes).

A maioria dos doentes (n=18, 90%) recebeu duas doses da vacina Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) com intervalo de 4 semanas; 1 doente do sexo masculino fez duas doses da vacina Vaxzevria® (AstraZeneca) com intervalo de 12 semanas; e 1 doente previamente infetado fez uma dose da vacina Comirnaty® (Pfizer-BioNTech).

A determinação de anticorpos anti-spike foi positiva (IgG anti-spike \geq 50 AU/mL) em 75% dos doentes (n=15), com valor mediano de 796 AU/mL (IIQ, 107;3772). Os resultados negativos (IgG anti-spike <50 AU/mL) ocorreram em 4 doentes com IDCV e 1 doente com ALX (IgG anti-spike 0 AU/mL). O outro doente com ALX apresentou seroconversão (IgG anti-spike 190,4 AU/mL), destacando-se um valor de IgG basal superior comparativamente ao doente com ALX com serologia negativa (1160 versus 690 mg/dL). Não houve ocorrência de reações alérgicas ou outras reações adversas significativas durante ou após a inoculação.

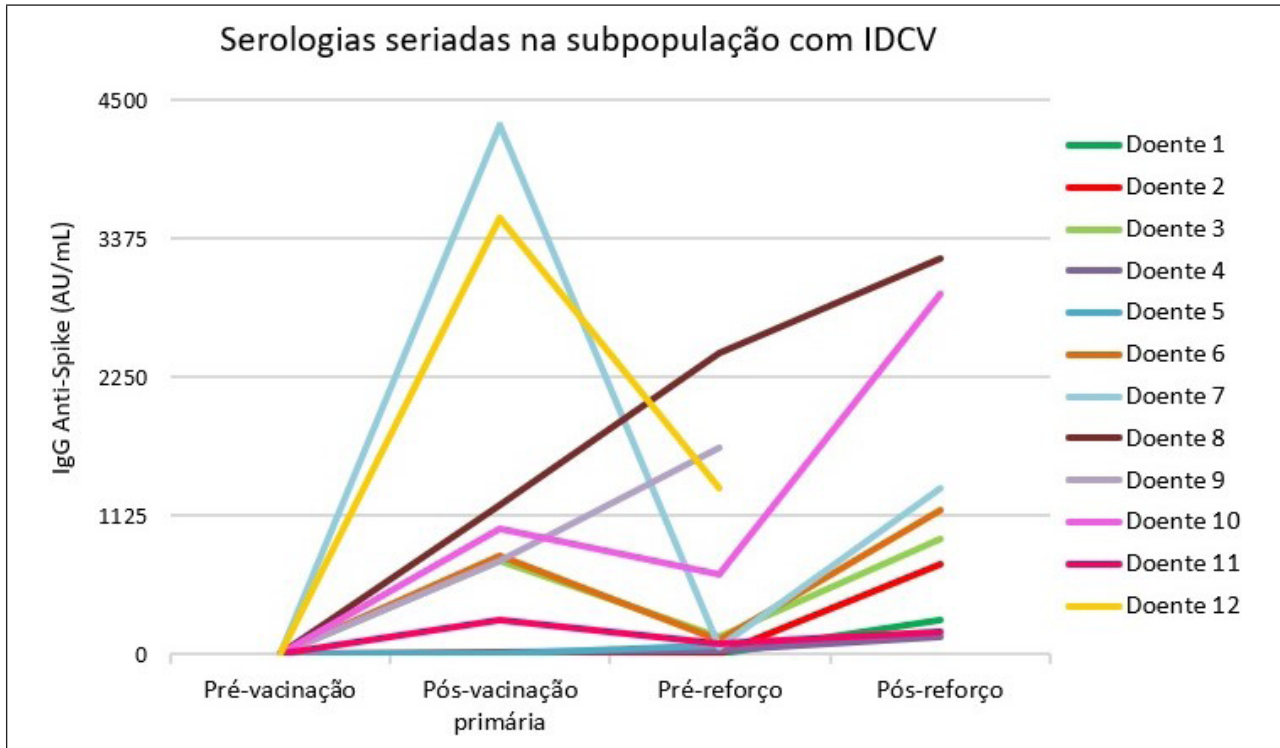
SUBPOPULAÇÃO COM IDCV

Na subpopulação com IDCV (n=12), as medianas dos valores basais de IgG total, IgA e IgM foram de 269 mg/dL (IIQ, 59;398), 25 mg/dL (IIQ, 24;26) e 19 mg/dL (IIQ, 17;26), respetivamente. Neste subgrupo, o valor mediano de IgG anti-spike 4 semanas após conclusão do esquema vacinal primário foi de 757 AU/mL (IIQ, 19;1062) e apresentou uma grande variabilidade (0-4298 AU/mL). Se separarmos os doentes sob terapêutica de substituição com gamaglobulina (n=10) dos que não a receberam (n=2), constatamos que os valores medianos de IgG anti-spike pós-vacinação primária são inferiores no primeiro subgrupo [516 AU/mL (IIQ, 9;960)] comparativamente ao segundo [2153 AU/mL (IIQ, 1457;2850)].

Nos doentes com IDCV foi realizado estudo adicional com serologias antes e após administração da dose de reforço. A Figura 2 ilustra os doseamentos seriados de IgG anti-spike ao longo do estudo.

A determinação de IgG anti-spike 4 semanas antes da dose de reforço (4 meses após conclusão do esquema vacinal primário) foi positiva em 75% dos casos (n=9/12). Dos 4 doentes com IDCV com serologia negativa após esquema vacinal primário, 3 permaneceram negativos e 1 apresentou resultado positivo muito baixo (IgG anti-spike 78 AU/mL) na ausência de infeção por SARS-CoV-2 conhecida. Estes 4 doentes apresentaram um aumento progressivo dos níveis de IgG anti-spike ao longo do tempo. O valor mediano de IgG anti-spike antes da dose de reforço foi de 106 AU/mL (IIQ, 50;825).

Dez doentes fizeram a dose de reforço com a vacina Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) e 2 recusaram esta dose adicional. Aproximadamente 8 semanas após administração do reforço foi realizado novo doseamento de IgG anti-spike; houve 1 doente que não compareceu à colheita. Todos os doentes apresentaram serologia positiva após a dose de reforço (n=9), incluindo os 3 que tinham tido resultados negativos (IgG anti-spike 149, 286 e 737



IgG – Imunoglobulina G; IDCV – Imunodeficiência comum variável

Figura 2. Doseamentos seriados de IgG anti-spike nos doentes com IDCV

AU/mL). O valor mediano de IgG anti-spike pós-reforço foi de 942 AU/mL (IIQ, 286;1343), variando entre 149 e 3219 AU/mL.

Adicionalmente, quatro doentes realizaram serologia de controlo 8 a 12 meses após administração da dose de reforço. Verificou-se que esta continuou positiva em todos e que o valor de IgG anti-spike aumentou ao longo do tempo [mediana 6449 AU/mL (IIQ, 2886-9241)], na ausência de infeção por SARS-CoV-2 conhecida.

Importa referir que 2 doentes com IDCV foram infetados pelo SARS-CoV-2 após a dose de reforço: um doente com IgG anti-spike de 3219 AU/mL (infeção após a última serologia) e outro com IgG anti-spike de 286 AU/mL (infeção 4 semanas antes da serologia pós-reforço).

Relativamente à contagem de células CD19 na altura do diagnóstico, a mediana foi de 180 células/ μ L (IIQ,

60;372). A Tabela 2 resume a contagem de células CD19 na altura do diagnóstico, o valor de IgG total antes da primeira inoculação da vacinação e as determinações seriadas de IgG anti-spike na subpopulação com IDCV. Foi possível constatar que, à exceção do doente 3, todos os outros com contagem CD19 inferior a 150 células/ μ L (doentes 1, 6, 7 e 9) apresentaram serologia negativa após esquema vacinal primário; no entanto, estas serologias positivaram após administração da dose de reforço.

A análise estatística demonstrou que, nos doentes com IDCV, os valores de IgG anti-spike após esquema vacinal primário apresentaram correlação positiva com a contagem de células CD19 na altura do diagnóstico (95% IC=0,117-0,898; $p=0,023$), sendo que níveis mais baixos de células CD19 correlacionam-se com resultados serológicos negativos.

Tabela 2. Resultados laboratoriais dos doentes com IDCV

	CD19 (cel/ μ L)	IgG (mg/dL)	IgG anti-spike após esquema vacinal primário (AU/mL)	IgG anti-spike antes da dose de reforço (AU/mL)	IgG anti-spike após a dose de reforço (AU/mL)
Doente 1	0	67	0	0	286
Doente 2	2	20	4	3	737
Doente 3	39	36	754	149	942
Doente 4	67	284	24	38	149
Doente 5	113	189	0	78	*
Doente 6	159	429	796	120	1170
Doente 7	201	379	4298	54	1343
Doente 8	271	254	1206	2451	3219
Doente 9	341	388	761	1675	*
Doente 10	466	489	1014	649	2920
Doente 11	470	0	278	92	179
Doente 12	520	451	3546	1352	**

IgG – Imunoglobulina G; * – Não fez dose de reforço; ** – Não fez serologia após dose de reforço.

DISCUSSÃO

A presente amostra final de 20 doentes com IDP era maioritariamente do sexo feminino e apresentava média de idades de $36,8 \pm 13,1$ anos. O diagnóstico mais frequente foi a IDCV, o que é consistente com a literatura, sendo a IDCV a IDP sintomática mais frequente na idade adulta (5).

A maioria dos doentes encontrava-se a realizar terapêutica de substituição com gamaglobulina subcutânea, o que poderá ter impacto na resposta à vacinação contra a COVID-19. Os dadores de plasma podem ter títulos relevantes de anticorpos contra SARS-CoV-2, o que pode contribuir para o aumento dos níveis de anticorpos nos doentes tratados com gamaglobulina sem que estes tenham sido infetados ou vacinados (5,19). No entanto, à data das serologias pós-esquema vacinal primário (junho de 2021) e atendendo à demora no processamento e

preparação da gamaglobulina (cerca de 12 meses), torna-se improvável que os dadores tenham sido infetados ou vacinados. Os presentes resultados corroboram esta hipótese, tendo em conta que os títulos de anticorpos foram superiores nos doentes que não recebiam terapêutica de substituição com gamaglobulina [mediana de 2153 AU/mL (IIQ, 1457;2850) versus 516 AU/mL (IIQ, 9;960)].

Atualmente, as vacinas contra a COVID-19 são a intervenção mais indicada para conter a pandemia (7) e estudos prévios sugerem que as vacinas de mRNA desencadeiam uma resposta imune adaptativa robusta (20) que não atinge o seu valor máximo até 14 dias após conclusão do esquema vacinal (21). A experiência com outras vacinas sugere que doentes com IDP podem ter uma resposta imune menos robusta; contudo, a possibilidade de algum grau de proteção é vantajosa comparativamente à ausência total de proteção (15). Um estudo revelou que doentes com IDCV geram uma baixa resposta espe-

cífica anti-*spike* (22), que poderá ser justificada pela marcada redução nos centros germinativos de células B e plasmoblastos (23). Pensa-se que a produção de anticorpos neutralizadores exija pelo menos a preservação da população de linfócitos B (4).

No presente estudo, a determinação de IgG anti-*spike* após conclusão do esquema vacinal primário foi positiva em 75% dos doentes, com valor mediano de 796 AU/mL (IIQ, 107;3772). Estes resultados são consistentes com a literatura. Numa coorte de 26 doentes imunocomprometidos (22 sob terapêutica de substituição com imunoglobulina), 69% desenvolveram resposta imune humoral específica (24). Num estudo que incluiu 81 doentes com IDP, 58,7% apresentaram anticorpos anti-*spike* detetáveis após 1 dose de vacina mRNA, valor que aumentou para 85,1% após completarem o esquema vacinal primário (25). Bergman *et al* observaram seroconversão em 72,2% dos doentes com IDP vacinados, comparativamente a 100% dos controlos saudáveis, realçando a importância de doses de reforço adicionais em indivíduos imunocomprometidos (26). Vários outros trabalhos reportaram um aumento significativo de anticorpos contra SARS-CoV-2 em doentes imunocomprometidos após conclusão do esquema vacinal primário (27).

Numa coorte de indivíduos saudáveis, Goel *et al* constataram que as vacinas mRNA induziram a produção robusta de anticorpos anti-*spike* que permaneceram acima dos níveis basais pré-vacinação na maioria dos indivíduos aos 6 meses pós-vacinação, ainda que os níveis de anticorpos tenham diminuído ao longo do tempo. Curiosamente, as células B de memória específicas continuaram a aumentar entre os 3 e 6 meses pós-vacinação, demonstrando que a resposta imune é duradoura, apesar da redução gradual dos anticorpos (28). Estes achados são consistentes com outro trabalho que verificou que dois meses após a segunda dose da vacina mRNA houve diminuição dos níveis de anticorpos específicos, contudo as células B de memória específicas continuaram a aumentar, predizendo uma proteção sustentada contra doença grave em indivíduos vacinados (29).

Analisando a resposta humoral dos dois doentes com ALX, verificamos que apenas um apresentou serologia pós-vacinal positiva. Ambos eram jovens adultos (23 e 29 anos) com história prévia semelhante de infeções de repetição, e ambos recebiam terapêutica de substituição com gamaglobulina, destacando-se analiticamente um valor de IgG basal superior no caso do doente que apresentou seroconversão (1160 *versus* 690 mg/dL).

Na subpopulação com IDCV estudada, a determinação de IgG anti-*spike* após esquema vacinal primário foi positiva em 67% dos doentes [mediana 757 AU/mL (IIQ, 19; 1062)], valor que aumentou para 75% antes da dose de reforço [mediana 106 AU/mL (IIQ, 50;825)] e para 100% após administração do reforço [mediana 942 AU/mL (IIQ, 286;1343)]. O valor de IgG anti-*spike* continuou a aumentar [mediana 6449 AU/mL (IIQ, 2886-9241)] nos doentes que repetiram serologia 8 a 12 meses após a dose reforço, na ausência de infeção por SARS-CoV-2 conhecida.

A literatura sugere que doentes com IDCV devem ser incluídos nos programas de vacinação contra a COVID-19, tendo em conta a possibilidade de as vacinas de mRNA induzirem a produção de anticorpos neutralizadores (4). Na população estudada, não se documentou ocorrência de doença grave ou necessidade de internamento por COVID-19.

Vários trabalhos têm vindo a reforçar a necessidade de doses de reforço adicionais (30,31). Na população com IDCV, a produção de IgG anti-*spike* parece ser mais frequentemente induzida pela infeção SARS-CoV-2 do que pela vacinação (22,31). Não obstante, a produção de anticorpos é potenciada pela vacinação em indivíduos convalescentes, sublinhando a necessidade de continuar a estimular a resposta imune através de doses de reforço adicionais em doentes com IDCV (22,32).

Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado que as vacinas de mRNA são capazes de estimular a resposta celular em doentes com IDP (33), sugerindo benefício adicional da vacinação mesmo em indivíduos com hipogamaglobulinemia grave ou agamaglobulinemia, independentemente do aumento dos títulos de anticorpos. Estudos adicionais são necessários para compreender a forma

como células T e anticorpos orquestram a imunidade de longa duração induzida pela infeção ou vacinação contra a COVID-19 (34).

Foi reportado que uma contagem basal de células CD19 inferior a 100 células/ μ L está associada a níveis mais baixos de IgG anti-*spike* (25). Esta associação é consistente com os resultados presentes dado que, à exceção de um, todos os doentes com IDCV com contagem CD19 inferior a 150 células/ μ L apresentaram serologia negativa após esquema vacinal primário, e os valores de IgG anti-*spike* apresentaram correlação positiva com a contagem de células CD19 na altura do diagnóstico (95% IC=0,117-0,898; $p=0,023$).

Neste estudo apenas 1 doente reportou infeção por SARS-CoV-2 previamente ao início da vacinação, no entanto a serologia pré-vacinal foi negativa, pelo que a infeção não deve ter tido repercussão na avaliação da resposta à vacinação. Relativamente aos doentes infetados após a dose de reforço, num deles a infeção só ocorreu após o doseamento de anticorpos, não tendo influência no resultado obtido; no outro doente, a infeção ocorreu 4 semanas antes da serologia pós-vacinal, o que pode ter contribuído significativamente para o aumento do nível de anticorpos.

Quanto à ocorrência de reações alérgicas ou outras reações adversas durante ou após a inoculação, nenhum doente reportou reações significativas. A literatura tem demonstrado de forma consistente que a vacinação contra a COVID-19 é segura, incluindo em doentes com IDP, dado que os mesmos não têm reportado efeitos adversos significativos (4,24-26).

Este estudo apresenta como limitações a dimensão da amostra e o facto de várias IDP não estarem representadas, impedindo a extrapolação destes resultados para doentes com outras IDP. Por outro lado, os doentes podem ter tido infeção por SARS-CoV-2 assintomática, o que poderia enviesar os níveis de anticorpos medidos posteriormente. Paralelamente, não se pode excluir que haja uma contribuição da terapêutica de substituição com gamaglobulina para os níveis de anticorpos doseados mais recentemente. Por fim, importa referir que o *cut-off* dos

níveis protetores de IgG anti-*spike* não se encontra claramente definido.

CONCLUSÕES

Apesar das limitações, este estudo poderá contribuir para aumentar o conhecimento sobre a resposta humoral à vacinação em indivíduos com IDP. As vacinas apresentaram elevado grau de seroconversão e segurança nos doentes imunocomprometidos, sugerindo que esta população tem potencial benefício com a imunização e deve ter acesso prioritário à mesma. Adicionalmente, na subpopulação com IDCV verificou-se que formas mais graves com contagens reduzidas de células CD19 apresentaram títulos mais baixos de anticorpos após vacinação, quando comparados com doentes com níveis normais de células CD19. Não obstante, a dose de reforço potenciou a resposta imune em todos os doentes, predizendo a necessidade de inoculações adicionais para conferir proteção sustentada contra a COVID-19. A monitorização clínica e laboratorial da resposta vacinal nos doentes imunocomprometidos permitirá, no futuro, adequar os valores de referência para esta população. São necessários estudos multicêntricos para permitir aferir os níveis de anticorpos que conferem proteção contra a doença e o intervalo de tempo ideal entre as inoculações adicionais para a maximização da resposta imune nas IDP.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Josefina Vieira  0000-0003-2591-774X

Sofia Cosme Ferreira  0000-0002-0920-1779

Érica Mendonça  0000-0002-5794-4139

Susana Oliveira  0000-0002-1770-4130

Filipa Sousa  0000-0002-1310-6678

Rita Câmara  0000-0003-1594-7179

Autor correspondente

Josefina Vieira 

Av. Luís de Camões 6180

9000-177 Funchal

E-mail: josefinavieira93@live.com.pt

REFERÊNCIAS

1. 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 Jan;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x. Epub 2020 Jan 17. Erratum in: *J Clin Immunol* 2020 Feb 22; PMID: 31953710; PMID: PMC7082301.
2. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018 Sep 12; 14(Suppl 2):61. doi: 10.1186/s13223-018-0290-5. PMID: 30275850; PMID: PMC6157160.
3. Vieira T, Leblanc A, Santos N, Costa JT. Imunodeficiências primárias - Da suspeita clínica ao tratamento. 1.^a Edição. Bial. 2012. ISBN 978-989-8483-12-6.
4. Romano C, Esposito S, Donnarumma G, Marrone A. Detection of neutralizing anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies in patients with common variable immunodeficiency after immunization with messenger RNA vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Oct;127(4):499-501. doi: 10.1016/j.anai.2021.07.026. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34352358; PMID: PMC8327608.
5. Ameratunga R, Woon ST, Steele R, Lehnert K, Leung E, Edwards ES, et al. Common variable immunodeficiency disorders as a model for assessing COVID-19 vaccine responses in immunocompromised patients. *Front Immunol* 2022 Jan 18;12:798389. doi: 10.3389/fimmu.2021.798389. PMID: 35116031; PMID: PMC8805700.
6. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jan-Feb;4(1):38-59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26563668; PMID: PMC4869529.
7. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Dey SK. Efficacy, immunogenicity and safety of COVID-19 Vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2021 Oct 11;12:714170. doi: 10.3389/fimmu.2021.714170. PMID: 34707602; PMID: PMC8542872.
8. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2020 Jul;146(1):211-3.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32333914; PMID: PMC7175894.
9. Meyts I, Bucciol G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol* 2021 Feb;147(2):520-31. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32980424; PMID: PMC7832563.
10. Milito C, Soccodato V, Auria S, Pulvirenti F, Quinti I. COVID-19 in complex common variable immunodeficiency patients affected by lung diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021 Dec 1;21(6):535-44. doi: 10.1097/ACI.0000000000000789. PMID: 34580250.
11. Ameratunga R, Longhurst H, Steele R, Lehnert K, Leung E, Brooks AE, et al. Common variable immunodeficiency disorders, T-Cell responses to SARS-CoV-2 vaccines, and the risk of chronic COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021 Oct;9(10):3575-83. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.019. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34182162; PMID: PMC8230758.
12. Milito C, Soccodato V, Collalti G, Lanciarotta A, Bertozzi I, Rattazzi M, et al. Vaccination in PADs. *Vaccines (Basel)* 2021 Jun 9;9(6):626. doi: 10.3390/vaccines9060626. PMID: 34207916; PMID: PMC8230118.
13. Arroyo-Sánchez D, Cabrera-Marante O, Laguna-Goya R, Almenro-Vázquez P, Carretero O, Gil-Etayo FJ, et al. Immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 vaccines in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2022 Feb;42(2):240-52. doi: 10.1007/s10875-021-01174-5. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34787773; PMID: PMC8596355.
14. Bogdan C. Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) : Impfungen bei Immundefizienz und Impfung gegen COVID-19 [STIKO vaccination recommendations : Vaccination of immunodeficient patients and vaccination against COVID-19]. *Hautarzt* 2021 Feb;72(2):92-9. German. doi: 10.1007/s00105-021-04761-0. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33462654; PMID: PMC7812975.
15. Roifman CM, Vong L. COVID-19 vaccination for patients with primary immunodeficiency. *LymphoSign Journal* 2021 May;8(2):37-45. doi: dx.doi.org/10.14785/lymphosign-2021-0020.
16. Al-Musa A, LaBere B, Habiballah S, Nguyen AA, Chou J. Advances in clinical outcomes: What we have learned during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol* 2022 Feb;149(2):569-78. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.775. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34958811; PMID: PMC8704728.
17. D'Amelio R, Asero R, Cassatella MA, Laganà B, Lunardi C, Migliorini P, et al. Anti-COVID-19 vaccination in patients with autoimmune-autoinflammatory disorders and primary/secondary immunodeficiencies: The position of the task force on behalf of the Italian Immunological Societies. *Biomedicines* 2021 Sep 4;9(9):1163. doi: 10.3390/biomedicines9091163. PMID: 34572349; PMID: PMC8465958.

18. Norma DGS 002/2021 de 17/02/2022 “Campanha de Vacinação Contra a COVID-19”.
19. Babaha F, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases in COVID-19 pandemic: A predisposing or protective factor? *Am J Med Sci* 2020 Dec;360(6):740-1. doi: 10.1016/j.amjms.2020.07.027. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32773108; PMCID: PMC7388814.
20. Ivanova EN, Shwetar J, Devlin JC, Buus TB, Gray-Gaillard S, Koide A, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine elicits a potent adaptive immune response in the absence of IFN-mediated inflammation observed in COVID-19. *medRxiv [Preprint]*. 2021 Aug 23:2021.04.20.21255677. doi: 10.1101/2021.04.20.21255677. PMID: 33907755; PMCID: PMC8077568.
21. Gil-Manso S, Carbonell D, López-Fernández L, Miguens I, Alonso R, Buño I, et al. Induction of high levels of specific humoral and cellular responses to SARS-CoV-2 after the administration of COVID-19 mRNA vaccines requires several days. *Front Immunol* 2021 Oct 4;12:726960. doi: 10.3389/fimmu.2021.726960. PMID: 34671348; PMCID: PMC8521189.
22. Pulvirenti F, Fernandez Salinas A, Milito C, Terreri S, Piano Mortari E, Quintarelli C, et al. B cell response induced by SARS-CoV-2 infection is boosted by the BNT162b2 vaccine in primary antibody deficiencies. *Cells* 2021 Oct 27;10(11):2915. doi: 10.3390/cells10112915. PMID: 34831138; PMCID: PMC8616496.
23. Gupta S, Su H, Narsai T, Agrawal S. SARS-CoV-2-associated T-Cell responses in the presence of humoral immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2021;182(3):195-209. doi: 10.1159/000514193. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33486489; PMCID: PMC7900460.
24. Hagin D, Freund T, Navon M, Halperin T, Adir D, Marom R, et al. Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2021 Sep;148(3):739-49. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.029. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34087242; PMCID: PMC8168345.
25. Delmonte OM, Bergerson JRE, Burbelo PD, Durkee-Shock JR, Dobbs K, Bosticardo M, et al. Antibody responses to the SARS-CoV-2 vaccine in individuals with various inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2021 Nov;148(5):1192-7. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.016. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34492260; PMCID: PMC8418380.
26. Bergman P, Blennow O, Hansson L, Mielke S, Nowak P, Chen P, et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. *EBioMedicine* 2021 Dec;74:103705. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103705. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34861491; PMCID: PMC8629680.
27. Amodio D, Ruggiero A, Sgrulletti M, Pighi C, Cotugno N, Medri C, et al. Humoral and cellular response following vaccination with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients affected by primary immunodeficiencies. *Front Immunol* 2021 Oct 4;12:727850. doi: 10.3389/fimmu.2021.727850. PMID: 34671350; PMCID: PMC8521226.
28. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science* 2021 Dec 3;374(6572):abm0829. doi: 10.1126/science.abm0829. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34648302; PMCID: PMC9284784.
29. Piano Mortari E, Russo C, Vinci MR, Terreri S, Fernandez Salinas A, Piccioni L, et al. Highly specific memory B cells generation after the 2nd dose of BNT162b2 vaccine compensate for the decline of serum antibodies and absence of mucosal IgA. *Cells* 2021 Sep 26;10(10):2541. doi: 10.3390/cells10102541. PMID: 34685521; PMCID: PMC8533837.
30. Pegu A, O’Connell SE, Schmidt SD, O’Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021 Sep 17;373(6561):1372-1377. doi: 10.1126/science.abj4176. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34385356; PMCID: PMC8691522.
31. Salinas AF, Mortari EP, Terreri S, Quintarelli C, Pulvirenti F, Di Cecca S, et al. SARS-CoV-2 vaccine induced atypical immune responses in antibody defects: Everybody does their best. *J Clin Immunol* 2021 Nov;41(8):1709-22. doi: 10.1007/s10875-021-01133-0. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669144; PMCID: PMC8527979.
32. Quinti I, Locatelli F, Carsetti R. The immune response to SARS-CoV-2 vaccination: Insights learned from adult patients with common variable immune deficiency. *Front Immunol* 2022 Jan 19;12:815404. doi: 10.3389/fimmu.2021.815404. PMID: 35126372; PMCID: PMC8807657.
33. Oshiro TM, da Silva LT, Ortega MM, Perazzio SF, Duarte AJ, Carneiro-Sampaio M. Patient with agammaglobulinemia produces anti-SARS-CoV-2 reactive T-cells after CoronaVac vaccine. *Clinics (São Paulo)* 2022 Feb 2;77:100007. doi: 10.1016/j.clin-sp.2022.100007. PMID: 35172269; PMCID: PMC8808697.
34. Niessl J, Sekine T, Buggert M. T cell immunity to SARS-CoV-2. *Semin Immunol* 2021 Jun;55:101505. doi: 10.1016/j.smim.2021.101505. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34711489; PMCID: PMC8529278.