

### Nota técnica

## **Orientações para a vacinação contra a COVID-19 em pacientes com neoplasias hematológicas e receptores de TCTH**

*Clarisse Martins Machado: Instituto de Medicina Tropical da USP; Serviço de TMO do Hospital Amaral Carvalho; Hospital Albert Einstein-Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa*

*Marcia Garnica : Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro ; Unidade de Transplante de Medula Óssea e Hematologia do Complexo Hospitalar de Niterói*

Há sete meses, o Brasil iniciou a vacinação contra a COVID-19. Até 15/8/2021, 164.008.114 de doses de vacinas foram aplicadas, sendo que 114.484.240 pessoas receberam pelo menos uma dose da vacina e 49.523.874 foram totalmente imunizadas, de acordo com dados das Secretarias Estaduais de Saúde. O ritmo de vacinação até o momento está em 1,4 milhões de doses aplicadas ao dia, porém ainda abaixo da meta de 2,4 milhões/dia.

Os totalmente imunizados representam apenas 23,4% da população brasileira, o que favorece a disseminação do SARS CoV-2 e suas variantes, especialmente a Delta, que traz uma maior preocupação.

Estudos de duração da imunidade em indivíduos saudáveis mostram queda dos níveis protetores de anticorpos neutralizantes no período entre 6 a 8 meses pós-infecção natural pelo SARS CoV-2. <sup>(1,2)</sup>.

Supondo, na melhor das hipóteses, que a duração da imunidade pós-vacinação seja similar à pós-COVID-19, grande parte dos profissionais de saúde e idosos acima de 80 anos que se vacinaram a partir de janeiro de 2021, estariam novamente sob grande risco de adoecimento, hospitalizações e óbito por complicações da COVID-19.

De fato, o aumento no número de internações e óbitos por COVID-19 em idosos acima de 80 anos, a partir de junho de 2021 - e que persiste desde então - sugere menor resposta à vacinação e decaimento rápido dos anticorpos induzidos pela vacina neste grupo. Assim, o país se prepara para iniciar a 3ª dose da vacina de COVID-19 nessa faixa etária.

Cenário semelhante é esperado em pacientes imunocomprometidos. Em pacientes onco-hematológicos observou-se uma menor resposta à vacinação contra COVID-19 em comparação com indivíduos saudáveis, sendo que apenas 50% dos vacinados

desenvolveram anticorpos em níveis protetores após duas doses da vacina Pfizer/BioNTech. <sup>(3)</sup>

Respostas ainda menores foram observadas em indivíduos em tratamento quimioterápico ou em uso de terapia com anticorpos monoclonais. <sup>(4-6)</sup> Com relação à Coronavac, estudo brasileiro recente avaliou a resposta à primeira dose em receptores de transplante renal. A taxa de soroconversão após 1ª dose foi de apenas 15,2%. Cerca de 2% dos vacinados adquiriram COVID-19 entre a 1ª e a 2ª dose da vacina, com letalidade de 26%, similar a de receptores de transplante renal não vacinados. <sup>(7)</sup> Essas observações, incluindo também a Coronavac, reforçam a necessidade de duas ou mais doses de vacinas anti-COVID-19 em pacientes imunocomprometidos.

Com relação ao transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH), recomenda-se que receptores de TCTH recebam qualquer uma das vacinas anti-COVID-19 disponíveis no país idealmente a partir do 6º mês do transplante, quando é esperada uma melhor resposta à vacina. Entretanto, em locais com aceleração das taxas de transmissão, a vacinação poderá ser antecipada a partir do 3º mês do transplante.

Em pacientes onco-hematológicos a orientação é priorizar a vacinação, independente da plataforma vacinal, sem restrições a nenhum grupo de pacientes. A vacinação deve ser iniciada o mais rapidamente possível, pois casos de COVID-19 nesta população estão associados a desfechos piores em diversas séries. <sup>(8-10)</sup>

Na tentativa de se obter um menor impacto da imunossupressão na resposta vacinal, sugere-se ajustes na agenda de vacinação em indivíduos com leucemias agudas em protocolos de indução de remissão, tratamentos contendo anticorpos monoclonais, imunoglobulinas, e corticosteroides em altas doses.

Entretanto, no cenário do TCTH e da onco-hematologia outras questões prementes devem ser abordadas:

1. Estudo de eficácia de vacinas em mundo real, demonstrou menor resposta à vacina Pfizer/BioNTech em imunocomprometidos (75%; IC 95%: 44%–88%) em comparação com imunocompetentes (94%; IC 95%: 87%–97%). <sup>(11)</sup> Com relação às hospitalizações por COVID-19, a eficácia dessa vacina também foi menor nessa população (59%; IC 95%: 12%-81%) em comparação com indivíduos saudáveis (91%; IC95%: 86%-95%). <sup>(12)</sup>
2. Em outro estudo dedicado a avaliação da resposta a vacina Pfizer/BioNTech em indivíduos com câncer, a resposta imune após a primeira dose foi muito inferior a resposta em indivíduos imunocompetentes. Na população onco-hematológica, a imunogenicidade após a primeira dose foi de apenas 18% comparado 38% em pacientes com tumores sólidos, e de 94% em controles saudáveis imunocompetentes. <sup>(4)</sup> Os autores concluem que a dose inicial não

- é eficaz, em especial em regiões com alta circulação de variantes de alta transmissibilidade nesta população de imunossuprimidos.
3. Frente a essas evidências de pobre resposta imune à vacinação e maior risco de hospitalizações em imunocomprometidos, o número de doses (duas) proposto anteriormente deve ser urgentemente revisto, assim com a estratégia de aumento do intervalo entre doses utilizando em alguns países, como no Brasil. <sup>(13)</sup>
  4. A estratégia de aumento do intervalo entre as doses (de 3 para 12 semanas) foi justificada baseando-se na alta conversão após a primeira dose e na escassez de vacinas. No entanto, os dados utilizados foram derivados dos estudos com indivíduos saudáveis. Em imunossuprimidos, a resposta a primeira dose não confere proteção suficiente, não justificando o atraso em aplicar doses subsequentes.
  5. Estudos recentes mostram um acréscimo de 33% a 50% na resposta imune após a terceira dose da vacina em receptores de transplante de órgãos sólidos. <sup>(14, 15)</sup> O mesmo deve ser antecipado em receptores de TCTH e na população onco-hematológica.
  6. Em 12/8/2021, o U.S. Food and Drugs Administration (FDA) aprovou a recomendação feita pelo Center for Diseases Control (CDC) indicando a 3ª dose da vacina da Pfizer/BioNTech (>12 anos) ou Moderna (> 18 anos) para indivíduos imunocomprometidos. <sup>(16, 17)</sup> Outros países tais como Reino Unido, França e Israel estão analisando as novas evidências e tomando as mesmas medidas. <sup>(17)</sup> Além da inclusão da 3ª dose de vacina para os pacientes imunocomprometidos, outra particularidade do TCTH deve ser mencionada:

Em decorrência do regime de condicionamento para o transplante, os receptores de TCTH perdem progressivamente a imunidade adquirida por vacinas ou infecções prévias ao transplante e, portanto, necessitam ser revacinados a partir do 3º mês pós-TCTH <sup>(18)</sup>

Com a pandemia, pacientes onco-hematológicos receberam a vacina contra a COVID-19, enquanto aguardavam o transplante. Caso tenham sido encaminhados para o transplante, é esperado que a imunidade oferecida transitoriamente pela vacinação anti-COVID-19 pré-transplante desapareça com o regime de condicionamento. Portanto, pacientes vacinados pré-TCTH deverão ser revacinados com o esquema completo de vacina anti-COVID-19 a partir do 6º mês pós-TCTH, ou antes, se necessário.

Frente ao exposto, solicitamos a inclusão imediata da 3ª dose da vacina anti-COVID-19 e a redução do intervalo entre doses para os receptores de TCTH e indivíduos com doenças onco-hematológicas, assim como a revacinação pós-transplante com esquema completo para os pacientes onco-hematológicos vacinados antes do encaminhamento para o TCTH.

## Referências

1. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* (80- ). 2021;371(6529):1–22.
2. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(7):1205–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>
3. Malard F, Gaugler B, Gozlan J, Bouquet L, Fofana D, Siblany L, et al. Weak immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Cancer J*. 2021;11(8):142
4. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, Alaguthurai T, 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*. 2021 Jun;22(6):765-778. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00213-8. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33930323; PMCID: PMC8078907
5. Terpos E, Trougakos IP, Gavriatopoulou M, Papassotiriou I, Sklirou AD, INtanasis-Stathopoulos I, et al. Low neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in older patients with myeloma after the first BNT162b2 vaccine dose. *Blood* 2021; 137 (26): 3674–3676. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011904>
6. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 137 (23): 3165–3173. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011568>
7. Medina-Pestana J, Cristelli MP, Viana LA, Foresto RD, Requião-Moura LR, Tedesco-Silva H, et al. Clinical Impact, Reactogenicity, and Immunogenicity After the First CoronaVac Dose in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* [Internet]. 2021 Jul 20; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003901>

8. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Briggs SEW, Arnold R, Bisht V, Booth S, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1309-1316. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3. Epub 2020 Aug 24. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Sep 3;: PMID: 32853557; PMCID: PMC7444972.
9. Wood WA, Neuberg DS, Thompson JC, Tallman MS, Sekeres MA, Sehn LH, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. *Blood Adv.* 2020 Dec 8;4(23):5966-5975. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003170. PMID: 33278301; PMCID: PMC7724912.
10. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, Angelucci E, Krampera M, 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.* 2020 Oct;7(10):e737-e745. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798473; PMCID: PMC7426107.
11. Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-tov A, et al. The Effectiveness of the Two-Dose BNT162b2 Vaccine : Analysis of Real-World Data. *Clin Infect Dis.* 2021
12. Tenforde MW, Team CDCC-R, Patel MM, Ginde AA. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States Authors : medRxiv [Internet]. 2021; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.08.21259776v1.full.pdf>
13. Trapani D, Curigliano G. COVID-19 vaccines in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):738-739. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00250-3. PMID: 34087120; PMCID: PMC8169039.
14. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021;1-2.
15. Werbel W, Boyarsky B, Ou M, Massie A, Tobian A, Garonzik-Wang J, et al.

Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021;(June):15–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252023/pdf/aim-olf-L210282.pdf>

16. FDA NEWS RELEASE. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals [Internet]. 2021. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>
17. Oliver S. ACIP meeting: Data and clinical considerations for additional doses in immunocompromised people. 2021.
18. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e200–12.