



ATUALIZAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES DA SBH SOBRE A COVID-19 NA CIRROSE E NO TRANSPLANTE DE FÍGADO - VACINAÇÃO CONTRA O SARS-CoV-2

Abril de 2021

Introdução COVID-19

A doença Coronavirus (COVID-19) é causada pelo SARS-CoV-2 (“*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*”). Vários estudos demonstraram que indivíduos com idade avançada e com algumas comorbidades, como cardiopatias, obesidade, câncer, cirrose e imunodeficiências, tanto secundárias a doenças como induzidas por drogas e transplantados de órgãos sólidos apresentam maior risco de óbito pela COVID-19.¹

No último ano diversas vacinas foram desenvolvidas e estão sendo estudadas com o objetivo de prevenir a infecção e reduzir ou evitar as complicações graves da COVID-19. No entanto, há escassez de evidências da vacinação de pacientes cirróticos e transplantados de fígado, bem como de outros imunossuprimidos, que não foram incluídos nos estudos iniciais.² Para pacientes imunossuprimidos, que frequentemente apresentam menor resposta à vacinação em geral, mais estudos são necessários para avaliação da eficácia e segurança das vacinas contra o SARS-CoV-2 em cada grupo específico.¹

Nosso objetivo foi reunir as informações existentes para orientar a vacinação no contexto da hepatopatia crônica e do transplante de fígado. As referências utilizadas nesta revisão contemplam as principais publicações dos órgãos regulamentadores de saúde nacionais e internacionais, incluindo o Plano Nacional de Vacinação contra COVID-19, 4ª Edição, 2021.³ Entende-se que em situações não previstas ou consideradas limítrofes, a decisão deve ser individualizada após discussão com o médico assistente e/ou equipe multidisciplinar do transplante.

Vacinas não-COVID-19 em imunossuprimidos

Os imunossupressores utilizados no transplante de órgãos, incluindo corticosteróides, inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), inibidores da síntese de purinas (micofenolato sódico e de mofetila), atuam inibindo a resposta imune por vários mecanismos, ocasionando a redução da função das células T e B. Isso suporta a observação da redução da eficácia da vacinação em transplantados e em outros pacientes imunossuprimidos, comparado à população controle, ajustada para gênero e idade.⁴ Além disso, tem sido demonstrado hipogamaglobulinemia em alguns pacientes pós-transplante.¹ Uma das estratégias para aumentar a resposta de anticorpos inclui vacinar os pacientes antes do transplante e preferencialmente antes do desenvolvimento da doença hepática avançada, quando a resposta imune está diminuída.⁵ A vacinação nos primeiros seis meses



pós-transplante está associada com imunogenicidade mais baixa em função do maior nível dos imunossuppressores nesse período. Idealmente, a vacinação deve ser realizada em pacientes com hepatopatia crônica, antes da fase mais avançada e antes do transplante.¹

Vacinas para COVID-19

Evidências suportam o conceito que as diversas vacinas disponibilizadas em várias partes do mundo no final de 2020, constituem a mais promissora medida para a contenção da pandemia de COVID-19⁶ e dados epidemiológicos confirmam que os anticorpos neutralizantes produzidos estão associados à proteção da infecção.⁷

Plataformas das vacinas

As vacinas para COVID-19 têm sido desenvolvidas utilizando diferentes plataformas.⁸ Algumas utilizam técnicas tradicionais, com vírus inativado ou atenuado, como na influenza e sarampo, respectivamente. Outras empregam novas plataformas, como proteínas recombinantes (utilizada na vacina para papiloma vírus humano) e vetores (utilizado na vacina para Ebola). Algumas plataformas, como as das vacinas usando RNA ou DNA, nunca até então tinham sido liberadas para uso.

Vacinas disponíveis e aprovadas no Brasil

As novas tecnologias utilizadas nas vacinas anti-SARS-CoV-2 não apresentam possibilidade de replicação viral e por isso não há potencial risco para desencadear a doença COVID-19 após a vacinação em pacientes imunossuprimidos, incluindo transplantados e portadores de cirrose.² A Tabela 1 mostra informações sobre as vacinas disponíveis⁹ incluindo aquelas aprovadas e em uso no Brasil.^{10,11}

Atualmente, embora existam muitas lacunas sobre o uso destas novas vacinas, a imunização vem sendo realizada em regime de urgência, com priorização de acordo com a vulnerabilidade de diferentes grupos de pacientes, considerando os conhecimentos sobre as vacinas anteriores e que o benefício supera os eventuais riscos.^{1,12-15}



Tabela 1 - Vacinas contra o SARS-CoV-2 em fase III de estudo, em uso emergencial no Brasil e/ou com potencial de uso futuro.⁹⁻¹¹

Laboratório Nome da vacina	Plataforma	Dose e intervalo de administração	Resposta ou eficácia	Temperatura de conservação
* AstraZeneca/ Serum Institute of India/University of Oxford/Fiocruz ChAdOx1nCoV-19/ AZD1222	Vetor de adenovírus recombinante de chimpanzé, não replicante	Duas doses de 0,5 mL com intervalo de 12 semanas, via intramuscular	Eficácia de 73,43%	2° a 8°C
* Sinovac/ Instituto Butantan CoronaVac	Adsorvida, contendo antígeno do vírus SARS-CoV-2 inativado	Duas doses de 0,5 mL com intervalo de 2 a 4 semanas, via intramuscular	Eficácia de 50,7% Redução de 83,7% para casos moderados e 100% para casos graves (Brasil)§	2° a 8°C
# Pfizer/BioNTech BNT162b2	RNA mensageiro do vírus (<i>mRNA</i>)	Duas doses de 0,3 mL (30 mcg) com intervalo de 21 dias, via intramuscular	Eficácia de 95,5%	-80° a -60°C Após diluída, 2° a 25°C durante 6 horas
Moderna <i>mRNA</i> -1273	<i>mRNA</i> do vírus	Duas doses de 100 mcg (0,5 mL), com intervalo de 28 dias, via intramuscular	Eficácia de 94%	25° a -15°C ou 2° a 8°C após descongelada, até 30 dias ou de 8° a 25°C até 12 h
Johnson and Johnson/Janssen Ad26.COV2.S	Vetor de adenovírus não replicante	Uma ou duas doses (em testes), via intramuscular	Eficácia de 66% na América Latina, de 72% nos EUA e de 57% na África do Sul	2° a 8°C por 6 meses
Novavax NVX-CoV2373	Proteína recombinante	Duas doses com intervalo de 21 dias, via intramuscular	Eficácia de 89%§	2° a 8°C
Gamaleya Institute Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Vetor recombinante não replicante de adenovírus 26 e 5	Duas doses com intervalo de 21 dias, via intramuscular	Eficácia de 92%	2° a 8°C

* Vacinação iniciada em 18/01/2021

Vacinas encomendadas que possivelmente estarão disponíveis no Brasil

§ Dados ainda não publicados



CoronaVac

Vacina de 1ª geração, produzida a partir do vírus inativado. Deve ser administrada intramuscular, em duas doses, com intervalo de 14 a 28 dias. Sua conservação pode ser feita em refrigerador comum de 2º a 8ºC. Em estudos randomizados, placebo-controlados, fase I/II, a vacina demonstrou ser segura e eficaz em indivíduos saudáveis de 18 a 59 anos,¹⁶ assim como nos de 60 anos ou mais.¹⁷ Resultados preliminares de estudo fase III no Brasil, com quase 10.000 voluntários, demonstraram eficácia de 50% em evitar a infecção no grupo vacinado, 83,7% para casos moderados e de 100% para casos graves de COVID-19 (dados ainda não publicados).

Os efeitos colaterais mais comuns da vacina são dor no local da aplicação, mialgia, febre, fadiga e cefaleia. Analgésicos e antitérmicos podem ser utilizados, se necessários.

No Brasil, por meio de uma parceria entre a Sinovac e o Instituto Butantan, a vacina já está sendo produzida no país.

AstraZeneca/Universidade de Oxford

Esta vacina utiliza vetor de adenovírus recombinante de chimpanzé não replicante que expressa a proteína “spike” (espícula) do vírus. É administrada via intramuscular, em duas doses, com intervalo entre 4 a 12 semanas, sendo maior a eficácia quanto maior o intervalo entre as doses, dentro desse período.¹⁸ Sua conservação pode ser feita em refrigerador comum de 2º a 8ºC. Embora existam dúvidas em relação a sua eficácia contra certas variantes do SARS-CoV-2, a Organização Mundial de Saúde recomenda sua utilização mesmo em países com circulação comprovada de variantes do vírus.¹⁸

Em resultados preliminares de estudo fase III, multinacional, randomizado, esta vacina teve eficácia de 70% em prevenir COVID-19 sintomática após 2 semanas da segunda dose.¹⁹ O estudo incluiu mais de 11.000 voluntários. Um total de dez pacientes, todos do grupo placebo, necessitaram internação por COVID-19, sendo 2 casos considerados graves. Em análise posterior, a eficácia da vacina na prevenção de COVID-19 sintomática foi de 76% após 3 semanas da primeira dose, até receber a segunda dose ou 90 dias (o que ocorresse antes), sugerindo proteção com uma única dose.²⁰

Os efeitos colaterais mais comuns da vacina são dor no local da aplicação, aumento de linfonodo axilar ipsilateral, febre, fadiga e cefaleia. Analgésicos e antitérmicos podem ser utilizados se essas reações ocorrerem.²¹

No Brasil, por meio de uma parceria entre a AstraZeneca/Universidade de Oxford e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a vacina já está sendo produzida no país.



Cirrose - estimativa de prevalência no Brasil e fundamentos teóricos sobre sua evolução desfavorável na infecção pelo SARS-CoV-2

A prevalência de cirrose no Brasil é desconhecida. Estudos avaliaram a prevalência de admissões hospitalares e a taxa de mortalidade por doenças hepáticas (0,72% e 3,34%, respectivamente, entre 2001 e 2010),²² variáveis para avaliação do impacto da cirrose no Brasil,²³ mas não trazem uma estimativa de prevalência na população geral.

Em 2020, o projeto *Global Burden of Disease* publicou análise sistemática para estimar o impacto da cirrose nos níveis nacional, regional e global no ano de 2017 (GBD 2017 Cirrhosis Collaborators).²⁴ O anexo do estudo aponta prevalência de cirrose descompensada de aproximadamente 193 mil e de cirrose compensada de 2,140 milhões, considerando as taxas por 100.000 habitantes e a população brasileira de 211,8 milhões. Desse modo, o número de indivíduos com cirrose no Brasil seria de aproximadamente 2,333 milhões, devendo esta informação ser considerada no planejamento da imunização destes pacientes entre os grupos prioritários, por apresentarem risco de evolução desfavorável da infecção pelo SARS-CoV-2, como será abordado posteriormente.

Em revisão sistemática, a presença de hepatopatia crônica foi associada à maior gravidade na COVID-19 (OR 1,48; IC95% 1,17-1,87, $p=0,001$) e de mortalidade geral (OR 1,78; IC95% 1,09-2,93, $p=0,02$).²⁵ Singh & Khan, em coorte multicêntrica, analisaram 2.780 pacientes americanos com COVID-19, 9% com doença hepática crônica prévia, sendo 1,8% cirróticos e concluíram que doença hepática foi associada a significativo aumento de mortalidade (RR 2,2; $p<0,001$), especialmente naqueles com cirrose (RR 4,6, $p<0,001$).²⁶

O sistema nacional de saúde de veteranos de guerra dos Estados Unidos da América realizou um estudo para avaliar resultados de testes para SARS-CoV-2 e a presença de cirrose. Naqueles com infecção pelo SARS-CoV-2, a presença de cirrose foi associada ao aumento de hospitalização (RRa 1,37), ventilação mecânica (RRa 1,61) e mortalidade (RRa 1,65; IC95% 1,18-2,30).²⁷

Analisando os desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2 em duas coortes - uma internacional com pacientes com hepatopatia crônica ($n=745$, incluindo 386 cirróticos e 359 sem cirrose) e outra britânica, como controle ($n=620$, sem hepatopatia), Marjot e colaboradores, após análise multivariada, identificaram a presença de cirrose como fator associado à mortalidade no grupo com hepatopatia crônica: OR 1,9 (IC95% 1,03-3,52, $p=0,04$) para Child-Pugh A; OR 4,14 (IC95% 2,24-7,65, $p<0,001$) para Child-Pugh B e OR 9,32 (IC95% 4,8-18,08, $p<0,001$) para Child-Pugh C. A mortalidade dos pacientes com cirrose foi de 32%, enquanto que nos não cirróticos foi de 8%. Nesse grupo de pacientes a necessidade de hospitalização, de terapia intensiva, ventilação mecânica e hemodiálise foi de 90%, 32%, 18% e 4%, respectivamente, confirmando a gravidade da apresentação da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com doença hepática crônica e cirrose. Adicionalmente, na comparação com indivíduos sem doença hepática, pareada por escore de propensão, a presença de cirrose descompensada aumentou significativamente a mortalidade naqueles com Child-Pugh B (+20%) e C (+38,1%). A descompensação hepática ocorreu em 46% dos pacientes cirróticos.²⁸

Em outro estudo com duas coortes internacionais para registro de desfechos de pacientes com hepatopatia crônica e COVID-19, a taxa de mortalidade em pacientes com



cirrose (n= 103) foi de 39,8%, sendo que a cirrose descompensada (OR 4,9 para Child-Pugh B e OR 28 para Child-Pugh C) foi estatisticamente associada ao aumento de mortalidade. Além disso, houve descompensação hepática em 36,9% dos casos, que também foi associada ao aumento da mortalidade.²⁹

Em uma coorte multinacional asiática, com pacientes com doença hepática crônica, sendo 43 cirróticos e 185 sem cirrose, a infecção pelo SARS-CoV-2 foi responsável por descompensação em 20% dos cirróticos e a presença de escore de Child-Pugh ≥ 9 na apresentação foi forte preditor de mortalidade (ASC ROC 0,94, RR 19,2 [IC95% 2,3 – 163,3], $p < 0,001$), sendo de 43% a mortalidade em pacientes com cirrose descompensada.³⁰

Vacina contra o SARS-CoV-2 na hepatopatia crônica

As recomendações de vacinação para COVID-19 de pacientes com cirrose incluem aqueles com tumores hepatobiliares, que acrescentam gravidade à hepatopatia preexistente.³¹⁻³⁴ Tais pacientes são de alto risco para descompensações hepáticas com elevada mortalidade e, no caso da infecção por SARS-CoV-2, de sequelas extra-hepáticas graves.^{28,35} Pacientes com tumores hepatobiliares necessitam consideração especial pois, por um lado geralmente apresentam doença hepática crônica concomitante e, por outro, as opções de tratamento potencialmente curativo podem ser postergadas no caso de COVID-19. Estes pacientes também devem ser priorizados para vacinação contra a SARS-CoV-2, considerando o estágio da doença e o tratamento, a idade e comorbidades.³⁶

Embora não existam dados de segurança a longo prazo da vacina anti-SARS-CoV-2 em pacientes com cirrose e câncer hepatobiliar, o potencial benefício da vacina provavelmente supera os possíveis riscos associados à vacinação.³⁶

É recomendado que as vacinas disponíveis para COVID-19 devam ser administradas em pacientes com cirrose e câncer hepatobiliar por constarem entre os pacientes de maior risco para esta infecção^{13,26-29,36-40} e nos grupos vulneráveis no Programa Nacional de Imunização,³ no mesmo esquema e doses utilizados para a população geral. Recomenda-se que cirróticos candidatos ao transplante hepático recebam, sempre que possível, a vacina para COVID-19 antes de realizarem o transplante, uma vez que a resposta imune pode ser menor após o transplante, conforme observada com vacinas anteriores.¹² Devem ser vacinados o mais cedo possível, ao início da avaliação, com o objetivo de completar a vacinação preferencialmente antes do transplante, seguindo a premissa de que a resposta a algumas vacinas é maior em cirróticos do que em transplantados.⁴¹⁻⁴⁶

A vacinação é recomendada também aos membros da família que convivem com o paciente, aos cuidadores e profissionais da saúde que os assistem, visando reduzir a exposição viral. Medidas de proteção individual, como uso de máscaras, lavagem apropriada das mãos e distanciamento social, permanecem sendo de grande importância.³⁶



Vacina contra o SARS-CoV-2 em transplantados de fígado

Como transplantados não foram incluídos nos estudos clínicos que avaliaram as vacinas contra o SARS-CoV-2 e as vacinas foram desenvolvidas em novas tecnologias, sua eficácia e segurança é desconhecida nesses pacientes. Outros aspectos desconhecidos em transplantados são: 1. Eficácia da resposta imune da vacina em prevenir infecção por SARS-CoV-2; 2. Duração da imunidade adquirida com a vacina; 3. O impacto da imunossupressão mais intensa no período pós-operatório imediato e após tratamento de rejeição aguda na eficácia; 4. O melhor intervalo e segurança da vacinação em pacientes que apresentaram COVID-19; 5. A frequência da elevação de enzimas hepáticas ou rejeição celular aguda pós-vacinação; 6. Se há uma melhor vacina para essa população.¹ Apesar dessas incertezas, as vacinas *mRNA* da COVID-19 não contém vírus vivo ou atenuado, sendo, dessa forma, provavelmente seguras e improvável que exista risco aumentado de eventos adversos em pacientes imunossuprimidos.²

É importante destacar que os estudos de fase III das atuais vacinas excluíram pacientes receptores de órgãos e aqueles que recebem medicações imunossupressoras.² Consequentemente, as recomendações atuais para esse grupo são baseadas em conhecimentos teóricos, considerando que a imunogenicidade e a eficácia protetora podem ser mais baixas em transplantados, dependendo da intensidade da imunossupressão.¹³ No momento, não se tem evidências para recomendar o uso de um ou outro tipo de vacina. A vacinação deve ser considerada de 3-6 meses pós-transplante, quando a imunossupressão já está menor. No entanto, em função da rápida disseminação da doença na comunidade, a imunização pode ser considerada precocemente, após 6 semanas do transplante, sendo os prazos mais curtos justificados nos casos de maior risco com outras comorbidades associadas à COVID-19 grave. Assim como em hepatopatas crônicos é importante que os membros da família contactantes sejam também vacinados para reduzir a exposição do SARS-CoV-2. No entanto é fundamental que as medidas gerais de proteção (uso de máscaras, lavagem das mãos e distanciamento social) continuem, até que o atual surto de COVID-19 esteja controlado.³⁶



Recomendações para vacinação contra o SARS-CoV-2 na hepatopatia crônica^{36,47}

- Recomenda-se a vacinação contra o SARS-CoV-2 para pacientes com cirrose com ou sem descompensações e/ou com tumores hepatobiliares, assim como para candidatos ao transplante de fígado.
- Pacientes elegíveis para a vacinação, a partir de 18 anos, devem seguir prioridades locais e utilizar a vacina disponível.
- Pacientes candidatos ao transplante devem ser vacinados o mais cedo possível, ao início da avaliação, com o objetivo de completar a vacinação preferencialmente antes do transplante.
- Não há preferência por nenhuma vacina.
- O esquema de vacinação das duas vacinas atualmente disponíveis no Brasil contra o SARS-CoV-2 é de duas doses. O intervalo entre as doses varia de acordo com o fabricante.
- As duas doses deverão ser, obrigatoriamente, do mesmo fabricante/laboratório.
- Quem já apresentou COVID-19 também deve ser vacinado. Idealmente a vacinação deve ocorrer após 30 dias do diagnóstico da doença.
- O intervalo entre a vacina contra o SARS-CoV-2 e outras vacinas (gripe, pneumonia, meningite, entre outras) deve ser de pelo menos 14 dias.
- A avaliação do risco-benefício e a decisão referente à vacinação ou não deverá ser realizada pelo paciente em conjunto com o médico assistente, sendo necessária prescrição médica para a vacinação.
- A vacina contra o SARS-CoV-2 deve ser priorizada também nos contatos familiares e cuidadores dos pacientes com cirrose e tumores hepatobiliares, assim como para os profissionais da equipe multidisciplinar de saúde que os assistem.
- Os pacientes devem ser informados que não se conhece a eficácia das atuais vacinas, desenvolvidas em regime de urgência durante a pandemia de COVID-19. Portanto, mesmo após vacinados, devem manter os cuidados para evitar a COVID-19: uso adequado das máscaras faciais, manter distanciamento social de 1,5 metros e higienização frequente das mãos com água e sabão e álcool 70^oGL.



Recomendações para vacinação contra o SARS-CoV-2 em transplantados de fígado^{1,36,47}

- A vacina contra o SARS-CoV-2 está recomendada para todos os transplantados incluindo os de fígado, com prioridade pela condição de imunossupressão.
- O melhor momento para a vacinação provavelmente seja pelo menos 3 meses após o transplante de fígado, quando a imunossupressão esteja menor e outras medicações profiláticas já tenham sido suspensas ou minimizadas. No entanto, pode ser considerada precocemente, após 6 semanas do transplante, nos casos de maior risco com outras comorbidades associadas à COVID-19 grave.
- Não há recomendação para redução da imunossupressão em transplantados de fígado com o intuito de aumentar a resposta imune contra o vírus.
- Considera-se adiar a vacinação em transplantados de fígado com rejeição celular aguda, naqueles em tratamento de rejeição ou para os que estão utilizando altas doses de corticosteroides até a resolução da rejeição e/ou sua imunossupressão basal seja reestabelecida.
- Nos pacientes que apresentarem elevação das enzimas hepáticas pós-vacinação e sem retorno aos valores basais em exames laboratoriais repetidos, deve ser realizada avaliação mais detalhada para excluir rejeição, infecção viral ou outras alterações no fígado.
- Dada a natureza “salva-vidas” do transplante de fígado, o transplante de doador falecido não deve ser postergado em paciente que recebeu apenas uma dose da vacina.
- Se o paciente precisar receber a segunda dose da vacina no período pós-operatório imediato do transplante, esta deve ser postergada para após 6 semanas, para alcançar melhor resposta imunológica.
- Potenciais doadores intervivos de fígado, assim como seus receptores, devem receber a segunda dose da vacina pelo menos 2 semanas antes do transplante.
- Contatos familiares e cuidadores de transplantados de fígado devem ser vacinados sempre que possível, assim como os profissionais da equipe multidisciplinar de saúde que os assistem.
- Todos os pacientes transplantados que receberem a vacina devem manter os cuidados para evitar a COVID-19, à semelhança da população geral, até que a pandemia seja controlada: uso adequado das máscaras faciais, manter



distanciamento social de 1,5 metros e higienização frequente das mãos com água e sabão e álcool 70°GL.

Quando as vacinas estarão disponíveis para estes pacientes

De acordo com informações do PNI³, as vacinas serão disponibilizadas em etapas de acordo com a priorização e conforme estratificação de risco utilizada. Os transplantados e candidatos ao transplante pertencem aos grupo de comorbidades, denominados respectivamente “**Imunossuprimidos**” e “**Cirrose Hepática**” que deverão ser informados em relatório ou na receita médica. A distribuição das vacinas seguirá fluxo e cronograma a serem acordados entre Estados e Municípios.

Os informes sobre as atualizações do plano de vacinação e sobre as ações já realizadas constam no site do Ministério da Saúde no link: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/16/plano_vacinacao_versao_eletronica-1.pdf.

Informações sobre cobertura vacinal e doses aplicadas podem se acessadas pelo Vacinômetro no link <https://localizasus.saude.gov.br/>.

Considerações gerais

No caso de doenças agudas febris a vacinação deverá ser adiada até a resolução do quadro. No caso de infecção por SARS-CoV-2 recomenda-se adiamento de pelo menos 4 semanas após o início dos sintomas ou após o primeiro resultado de PCR positivo em pacientes assintomáticos, podendo aguardar até 6 meses para iniciar a vacinação.^{1,36}

Todos os eventos adversos pós-vacina, assim como erros de administração ou preparação das doses, deverão ser notificados no sistema e-SUS Notifica⁴⁸ disponível no link <https://notifica.saude.gov.br/>. Os eventos adversos graves devem ser comunicados em até 24 horas.⁴⁹

Considerações específicas

Para os pacientes transplantados e para os candidatos ao transplante é necessária a **prescrição médica** da vacina contra o SARS-CoV-2 e um **relatório médico** informando o grupo de risco ao qual o paciente pertence.³

Embora não tenha sido demonstrado risco de rejeição após as vacinações de rotina em transplantados,⁵⁰ esta hipótese não foi investigada após as vacinas contra o SARS-CoV-2.



Contraindicações à vacina contra o SARS-CoV-2

A vacina é contraindicada quando houver história de alergia a qualquer componente da mesma ou reação anafilática grave à primeira dose, sendo contraindicada a segunda dose.^{1,51} Pacientes menores de 18 anos não foram incluídos nos estudos das vacinas disponíveis.

Gestação

Ainda não há estudos sobre a segurança destas vacinas na gestação. Algumas sociedades médicas, como o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas e a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, recomendam que a decisão de vacinar gestantes deve ser individualizada e compartilhada entre médico e paciente. Deve ser considerado o risco de exposição e de complicações da COVID-19, assim como na presença de comorbidades como obesidade, hipertensão, entre outros.^{52,53} Gestantes têm maior risco de hospitalização e parto prematuro pelo SARS-CoV-2.⁵⁴

Teste sorológico pré-vacinação

Não está recomendada a testagem de anticorpos IgG ou IgM para SARS-CoV-2 antes da vacinação. Há vários testes comercialmente disponíveis para medir anticorpos de diferentes proteínas do vírus, usados para monitorar resposta de anticorpos durante e após a infecção. Apesar de poderem confirmar exposição prévia, podem não representar proteção imunológica. Além disso, há poucos dados com relação a duração desses anticorpos. Em virtude da falta de evidências em demonstrar proteção imunológica, não está recomendada a dosagem sérica de anticorpos antes da vacinação contra o SARS-CoV-2.¹

Teste sorológico pós-vacinação

Por inexistência de dados, não está recomendada a testagem de anticorpos IgG ou IgM para SARS-CoV-2 pós-vacinação até novos estudos demonstrarem que a detecção de efetiva resposta imune se correlacione com prevenção da doença ou redução de sua gravidade.¹

Cuidados após a vacinação

Infecção por SARS-CoV-2 (incluindo assintomáticos) pode ocorrer apesar da vacinação e a duração da proteção é incerta. Após a vacinação os pacientes devem continuar com as medidas de proteção individual para reduzir a transmissão do vírus. Recomenda-se manter os hábitos para evitar exposição ao vírus após a vacinação (uso de



máscaras, higiene das mãos e distanciamento social), independente do “status” da vacinação. O início da imunoproteção pós-vacinação não está claro.¹ Para pacientes vacinados seguem as mesmas orientações gerais de saúde pública, como quarentena após contato próximo com indivíduo diagnosticado com COVID-19.

Conclusões

Desde a identificação do genoma do SARS-CoV-2, em janeiro de 2020, notáveis progressos foram obtidos no desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2 que se mostraram eficazes e seguras, sendo recomendadas para todos os pacientes adultos com doença hepática crônica (compensados ou descompensados), incluindo os portadores de câncer hepatobiliar e transplantados de fígado, por serem imunossuprimidos. Os consensos recomendam que estes sejam priorizados para vacinação contra o SARS-CoV-2, assim como seus doadores vivos, cuidadores e equipe multidisciplinar de saúde.

O momento ideal para a vacinação de transplantados não está ainda estabelecido, porém é aconselhável que seja realizada após 3-6 meses do transplante. Estudos prospectivos são necessários para que se possa definir a segurança, imunogenicidade e eficácia das diferentes vacinas contra o SARS-CoV-2 em pacientes com hepatopatias crônicas e em transplantados.

O impacto clínico das variantes virais do SARS-CoV-2 está em investigação e, até os estudos esclarecerem as muitas dúvidas envolvendo essa questão, a vacinação contra o SARS-CoV-2 não deve ser suspensa ou postergada.

Embora ainda existam muitas lacunas sobre o uso destas novas vacinas, a imunização vem sendo realizada em regime de urgência, considerando os conhecimentos sobre as vacinas anteriores e que o benefício supera os riscos diante da pandemia devastadora.

Elaborado por:

Alfeu de Medeiros Fleck Junior¹

Rita de Cássia Martins Alves da Silva^{2,3}

Ajácio Bandeira de Mello Brandão^{1,4}

Cláudio Augusto Marroni^{1,4}

Carlos Eduardo Brandão Mello^{5,6}

1. *Hepatologista do Grupo de Transplante Hepático de Adultos da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.*

2. *Coordenadora do Grupo de interesse em Transplante de Fígado da SBH.*

3. *Professora do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto & Hospital de Base - FAMERP/FUNFARME*

4. *Professor Associado do PPG Medicina: Hepatologia da UFCSPA.*

5. *Presidente da SBH.*

6. *Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.*



Referências

1. Blumberg E, Chang KM, Chu J, Chung, RT, Goacher KE, et al. AASLD expert panel consensus statement: vaccines to prevent COVID-19 infection in patients with liver disease. Released: February 2, 2021. Disponível em: <https://www.aasld.org/about-aasld/covid-19-and-liver>. Acesso em: 18 fev. 2021.
2. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Ginès P, Lohse AW, Moon AM, et al. SARS-CoV-2 vaccination in patients with liver disease: responding to the next big question. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021 March; 6(3): 156-158.
3. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 de 15/02/2021. Disponível em: http://www.mpgg.mp.br/portal/arquivos/2021/02/17/12_58_40_898_PlanosVacinaoCovid_ed4_15fev21_cgpn1_18h05_1.pdf
4. 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* 2021 January 6; 371(6529): 1-13.
5. Avery RK. Immunizations in adult immunocompromised patients: which to use and which to avoid. *Cleve Clin J Med* 2001 April; 68: 337-348.
6. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> Acesso em: 18 fev. 2021.
7. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with a high attack rate. *J Clin Microbiol* 2020; 58(11): DOI: 10.1128/JCM.02107-20.
8. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; 586: 516-527.
9. AST - COVID-19 Vaccine FAQ Sheet (updated 1/25/2021). Disponível em: https://www.myast.org/sites/default/files/2021%2001%2025%20COVID19%20VACCINE%20FAQS_update%20v%203.pdf
10. Relatório Técnico de Monitoramento de Vacinas em Desenvolvimento contra SARS-CoV-2, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/Coronavirus/vacinas/relatorios-de-monitoramento-sctie>
11. Informações técnicas sobre o uso experimental em caráter emergencial das Vacinas contra o SARS-Cov-2 no Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confirma-materiais-da-reuniaoextraordinaria-da-dicol/relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf>
12. Chong PP, Avery RK. A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Ther* 2017; 39: 1581-1598.
13. Stucchi RSB, Lopes MH, Kumar D, Manuel O. Vaccine recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation* 2018; 102: S72-80.
14. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice Guideline. *Clinical Transpl* 2019 September; 33(9): <https://doi.org/10.1111/ctr.13563>
15. Transplante de órgãos sólidos e vacinas para COVID – comissão de infecção em transplantes (COINT) / ABTO - janeiro de 2021. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacoes/abto-news/>
16. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(2): 181-192.



17. Wu Z, Hu Y, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021 February; DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30987-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30987-7).
18. World Health Organization. Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S (recombinant) vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1. Acesso em: 16 fev. 2021.
19. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. 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 Jan; 397: 99-111.
20. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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* 2021 Mar; 397: 881-891.
21. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acesso em: 13 fev. 2021.
22. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int* 2014 Jul; 34(6): 844-849.
23. Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Perez RM, et al. Burden of Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis in Brazil - the Brazilian Global Burden of Disease Study. *Ann Hepatol* 2017, 16(6): 893-900.
24. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 Mar; 5(3): suppl appendix: 245-266.
25. Kovalic A, Satapathy S, Thuluvath P. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020 Jul 28: 1-9.
26. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology* 2020 Aug; 159(2): 768-771.
27. Ioannou GN, Liang PS, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, Crothers K, Eastment MC, Fan VS, Dominitz JA. Cirrhosis and SARS-CoV-2 infection in US Veterans: risk of infection, hospitalization, ventilation and mortality. *Hepatology* 2020 Nov 21: DOI: 10.1002/hep.31649.
28. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol* 2020; 74: 567-577.
29. Moon A, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol* 2020 Sep; 73(3): 705-708.
30. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng M, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatol Int* 2020 Jul 4: 1-11.
31. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-460.
32. Moreau R, Jalan R, Ginès P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013 June; 144(7): 1426-1437.



33. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324.
34. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2020 November. In press: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.019>
35. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep* 2020 October 2(5): DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100169.
36. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Antonio Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol* 2021 April; 74(4): 944-951.
37. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020 November; 73: 1063-1071.
38. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430-436.
39. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Kamath PS, Wong F, McGeorge S, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut* 2021; 70(3): 531-536.
40. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez, Salcedo MM, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, et al., Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients *J Hepatol* 2021; 74: 148-155.
41. Carey W, Pimentel R, Westveer MK, Vogt D, Broughan T. Failure of hepatitis B immunization in liver transplant recipients: results of a prospective trial. *Am J Gastroenterol* 1990 December; 85: 1590-1592.
42. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999 June; 94: 1601-1604.
43. McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis* 2000; 181: 757-60.
44. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 September; 9: 727-738.
45. Aggeletopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol* 2017; 27: <https://doi.org/10.1002/rmv.1942>
46. Harmala S, Parisinos CA, Shallcross L, O'Brien A, Hayward A. Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(9): DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031070.
47. Transplante de órgãos sólidos e vacinas para COVID – comissão de infecção em transplantes (COINT) / ABTO - janeiro de 2021. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacoes/abto-news/>
48. Notificação de eventos adversos pós vacinais graves. Disponível em: <https://notifica.saude.gov.br/>
49. Portaria 264, de 17 de fevereiro de 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-264-de-17-de-fevereiro-de-2020-244043656>
50. Mulley WR, Dendle C, Ling JEH, Knight SR. Does vaccination in solid-organ transplant recipients result in adverse immunologic sequelae? A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transpl* 2018; 37: 844-852.
51. CDC. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. Published January 21, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acesso em: 16 fev. 2021.



52. American College of Obstetrics and Gynecologists. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients Against COVID-19. ACOG, Practice Advisory. Mar. 2021. Disponível em: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>. Acesso em: 9 mar. 2021.

53. Recomendações da Febrasgo na vacinação de gestantes e lactantes contra COVID-19. Disponíveis em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1211-complemento-a-recomendacao-febrasgo-na-vacinacao-de-gestantes-e-lactantes-contra-covid-19> e <https://www.febrasgo.org.br/pt/covid19/item/1208-recomendacao-febrasgo-na-vacinacao-de-gestantes-e-lactantes-contra-covid-19>. Acesso em: 9 mar. 2021.

54. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2021; 137(4): 571-580.