

Análise da resposta humoral contra SARS-CoV-2 dos profissionais de saúde imunocomprometidos participantes da pesquisa SEVACOV-PRO

Bruna Miranda Pereira

Djane Braz Duarte

Hospital Universitário de Brasília

Brasília, 31 de agosto, 2024

Introdução

A pandemia de COVID-19 representou uma das maiores emergências sanitárias da história, com prejuízos globais de ordem social e econômica e impôs grandes desafios à saúde pública. Nesse cenário, o uso de vacinas eficazes e seguras, associado à manutenção das medidas de prevenção já estabelecidas, constitui a estratégia mais efetiva para redução da morbimortalidade causada pelo novo coronavírus. Além disso, pessoas imunocomprometidas podem apresentar uma resposta imunológica inadequada à vacinação para COVID-19, o que poderia representar maior risco para o desenvolvimento de formas graves da doença (Martinelli, 2023).

Os ensaios clínicos de fase III realizados até o momento produziram evidências de que as vacinas são seguras em curto prazo e apresentam eficácias adequadas (Kim, 2021; Soleimanpour, 2021). No entanto, a administração de doses de reforço tem sido feita preferencialmente para grupos de pessoas específicos, como os idosos e imunocomprometidos. No Brasil, o Ministério da Saúde considerou estes grupos prioritários e alguns indivíduos já tomaram inclusive 3 doses de reforço antes da oferta das vacinas bivalentes. De fato, em revisão sistemática publicada recentemente, os autores demonstraram que a quarta dose aumenta a soroconversão e a titulação de anticorpos em indivíduos imunocomprometidos (Martinelli, 2023). Entretanto, a maior parte dos estudos presentes nesta revisão acompanhou os participantes de 14-65 dias após a quarta dose.

No projeto SEVACOV-PRO os participantes estão sendo acompanhados por um período de 36 meses após a primeira dose (12 meses após a segunda dose de reforço), bem como serão avaliadas as respostas imunológicas da terceira dose de reforço disponível atualmente no Brasil, que é uma vacina bivalente. Desta forma, estudar a população de imunocomprometidos que participa do projeto possibilitará conhecer a resposta humoral frente a administração de duas ou três doses de reforço e a duração desta resposta. Estes resultados poderão colaborar para orientar as autoridades de saúde no país sobre as políticas públicas para a prevenção e/ou tratamento da COVID-19 nesta parcela da população.

Os objetivos do projeto foram descrever as variáveis sociodemográficas dos profissionais de saúde imunocomprometidos participantes da pesquisa SEVACOV-PRO; descrever o histórico clínico e as comorbidades dos profissionais de saúde

imunocomprometidos participantes da pesquisa SEVACOV-PRO; e avaliar a resposta imunológica humoral contra SARS-CoV-2 após cada dose das vacinas COVID-19 nos profissionais de saúde imunocomprometidos participantes da pesquisa SEVACOV-PRO.

Metodologia

Descrição do estudo

Trata-se de um estudo multicêntrico do tipo coorte aninhado ao projeto SEVACOV-PRO. Foram recrutados profissionais de saúde vinculados aos centros de pesquisa da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), da Universidade de Brasília (UnB), do Instituto Nacional de Cardiologia do Rio de Janeiro (INC – RJ), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Destes, foram selecionados os participantes que possuíam imunocomprometimento e para formação do grupo controle, foram pareados aleatoriamente 2 participantes sem imunocomprometimento para cada 1 imunocomprometido, considerando as variáveis sexo, idade e centro de pesquisa.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada nos centros de pesquisa, através de entrevistas presenciais, no período de setembro de 2021 até 30 de junho de 2024 e os dados foram armazenados na plataforma REDCap®. As visitas foram agendadas de acordo com a data da primeira dose de vacina do participante. Os dados sociodemográficos e clínicos dos participantes foram coletados na primeira visita (V1), assim como a coleta de amostra de sangue para quantificação de anticorpos, que além de ser realizada na V1, também foi realizada nas visitas 12, 18, 24 e 30 meses após a primeira dose de vacina e nas visitas extras (VE) após as doses de reforço.

Quantificação de anticorpos anti-S-RBD

Para a quantificação dos anticorpos anti-RBD contra o SARS-CoV-2 foi utilizada a técnica de imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência, que se baseia na quantificação da luz emitida por anticorpos marcados por acridínio, um marcador fluorescente por intermédio do kit SARS CoV-2 IgG II Quant (Abbott – B6S60B) pelo equipamento Architect i1000sr (Abbott, EUA). As amostras coletadas em todos os centros foram enviadas para o Laboratório de Diagnóstico Molecular do HUB e permaneceram

armazenadas em freezer -80° até a realização dos experimentos. Os resultados foram expressos em unidade arbitrária por mL (UA/mL) e o valor de corte é de 50,0 UA/mL.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética número de protocolo 49561321.0.1001.5558 e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Análise estatística

Os dados foram extraídos do programa REDCap®, transferidos para o programa Excel® e posteriormente analisados no programa GraphPad Prism® 9.5.1. As amostras foram consideradas não pareadas, o teste estatístico utilizado foi o Kruskal-Wallis e o nível de significância foi $p < 0,05$.

Resultados

Descrição da amostra

A amostra foi selecionada como demonstrado na Figura 1. Da população total do estudo SEVACOV-PRO, apenas 103 possuíam imunocomprometimento (conforme escrito na Tabela 1), no entanto, 2 não tomaram nenhuma dose de vacina contra COVID-19, e, dessa forma, seus dados de imunogenicidade foram desconsiderados. Para a seleção do grupo controle, foram pareados aleatoriamente 2 participantes sem imunocomprometimento para 1 participante imunocomprometido, considerando as variáveis sexo, idade e centro de pesquisa. Portanto, foram selecionados 206 participantes para compor o grupo controle, porém 2 destes participantes não tomaram nenhuma dose de vacina contra COVID-19, e seus dados de imunogenicidade foram desconsiderados.

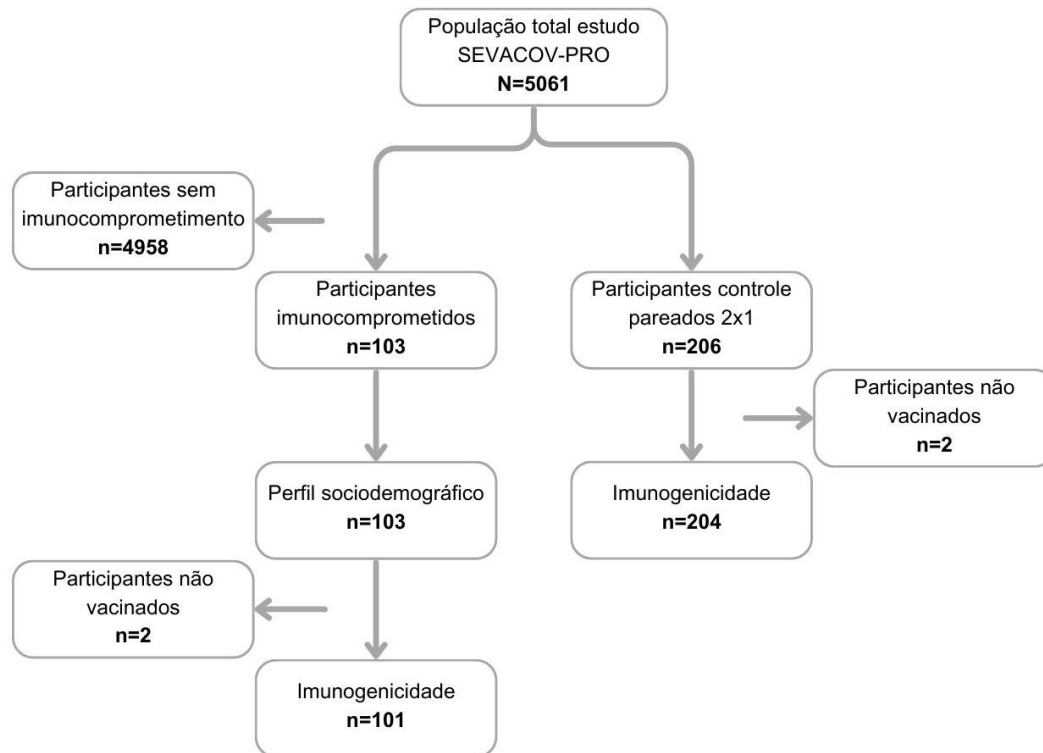


Figura 1: Fluxograma das etapas realizadas para obtenção da amostra

Análise sociodemográfica

Na análise final foram encontrados um total de 103 participantes imunocomprometidos que participam da pesquisa SEVACOV-PRO, como pode-se observar na Tabela 1, sendo que destes 52,43% usam medicamento imunossupressor para doença reumatológica, 33% tem diagnóstico de imunodeficiência, 5,83% fazem tratamento para neoplasia com quimioterapia, 6,80% tem diagnóstico de imunodeficiência e usam medicamento imunossupressor para doença reumatológica, 0,97% faz quimioterapia para tratamento de neoplasia e usa medicamento imunossupressor para doença reumatológica e 0,97% tem diagnóstico de imunodeficiência e faz quimioterapia para tratamento de neoplasia. Do total de participantes da pesquisa (N=5061), 2% possuíam imunocomprometimento.

Tabela 1: Causa de imunocomprometimento dos participantes

	Quantidade	Porcentagem [amostra total n=103]
Medicamento imunossupressor para doença reumatológica	54	52,43%
Diagnóstico de imunodeficiência	34	33,00%
Quimioterapia para tratamento de neoplasia	6	5,83%
Diagnóstico de imunodeficiência e uso de medicamento imunossupressor para doença reumatológica	7	6,80%
Quimioterapia para tratamento de neoplasia e uso de medicamento imunossupressor para doença reumatológica	1	0,97%
Diagnóstico de imunodeficiência e quimioterapia para tratamento de neoplasia	1	0,97%

No levantamento do perfil sociodemográfico dos participantes, como pode-se observar na Tabela 2, 91,26% dos participantes se identificaram como sexo feminino e 8,74% como sexo masculino.

A idade média dos participantes foi 47 anos. Quanto a raça, 44,66% se autodeclararam brancos, 38,84% como pardos, 14,56% como pretos, 0,97% como amarelos e 0,97% preferiram não informar. Quanto ao grau de escolaridade 37,86% possuem especialização, 26,31% possuem graduação, 17,48% possuem curso técnico, 8,74% possuem mestrado, 5,83% possuem residência e 3,88% possuem doutorado.

Quanto às profissões, 38,84% são técnicos ou auxiliar de enfermagem, 25,24% são enfermeiros, 7,77% são médicos, 5,83% são farmacêuticos, 4,86% são assistentes sociais, 3,88% são técnicos em raio X/radiologia, 1,94% são fisioterapeutas, 1,94% são psicólogos, 11,94% são nutricionistas, 1,94% são técnicos de laboratório/análises clínicas, 0,97% são biomédicos, 0,97% são biólogos, 0,97% são fonoaudiólogos, 0,97% são técnicos de farmácia, 0,97% são técnicos em saúde bucal e 0,97% são educador físico.

Quanto aos centros de pesquisa, 22,33% são do centro de pesquisa da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), 15,53% são do centro de pesquisa da Universidade de Brasília (UnB), 13,59% são do centro de pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia do Rio de Janeiro (INC – RJ), 12,62% são do centro de pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), 10,68% são do centro de pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), 9,71% são do centro de pesquisa da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), 8,74% são do centro de pesquisa da

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e 6,80% são do centro de pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

Tabela 2: Perfil sociodemográfico dos participantes

	Descrição	Quantidade	Porcentagem [amostra total n=103]
Sexo	Feminino	94	91,26%
	Masculino	9	8,74%
Raça/cor	Branca	46	44,66%
	Parda	40	38,84%
	Preta	15	14,56%
	Amarela	1	0,97%
	Não informada	1	0,97%
	Escolaridade	Especialização	39
Graduação		27	26,21%
Curso Técnico		18	17,48%
Mestrado		9	8,74%
Residência		6	5,83%
Doutorado		4	3,88%
Profissão	Técnico(a) ou auxiliar de enfermagem	40	38,84%
	Enfermeiro(a)	26	25,24%
	Médico(a)	8	7,77%
	Farmacêutico(a)	6	5,83%
	Assistente Social	5	4,86%
	Técnico(a) em raio X/radiologia	4	3,88%
	Fisioterapeuta	2	1,94%
	Psicólogo(a)	2	1,94%
	Nutricionista	2	1,94%
	Técnico de laboratório/análises clínicas	2	1,94%
	Biomédico(a)	1	0,97%
	Biólogo(a)	1	0,97%
	Fonoaudiólogo(a)	1	0,97%
	Técnico(a) de farmácia	1	0,97%
	Técnico(a) em saúde bucal	1	0,97%
	Educador físico	1	0,97%
Centro de Pesquisa	UFMS	23	22,33%
	UnB	16	15,53%
	INC-RJ	14	13,59%
	UERJ	13	12,62%
	UFES	11	10,68%
	UFPeI	10	9,71%
	UFMG	9	8,74%
	UFS	7	6,80%

Análise do histórico clínico e comorbidades

Na descrição do histórico clínico e comorbidades dos participantes, relatadas na Tabela 3, 29,13% possuem artrite reumatoide, 7,77% possuem síndrome de Sjogren, 6,80% possuem imunodeficiência primária, 6,80% possuem psoríase, 5,83% possuem lúpus eritematoso sistêmico, 5,83% possuem espondilite anquilosante/espondiloartrite axial, 3,88% possuem câncer de mama, 3,88% possuem síndrome do anticorpo anti-fosfolípide e as demais comorbidades estão listadas na Tabela 3.

Tabela 3: Histórico clínico e comorbidades dos participantes

	Quantidade	Porcentagem [amostra total n=103]
Artrite reumatoide	30	29,13%
Síndrome de Sjogren	8	7,77%
Imunodeficiência primária	7	6,80%
Psoríase	7	6,80%
Lúpus eritematoso sistêmico	6	5,83%
Espondilite anquilosante/espondiloartrite axial	6	5,83%
Câncer de mama	4	3,88%
Síndrome do anticorpo anti-fosfolípide	4	3,88%
HIV/AIDS	3	2,91%
Vitiligo	3	2,91%
Artrite psoriásica	3	2,91%
Doença de Behçet	2	1,94%
Esplenectomia	2	1,94%
Retocolite ulcerativa	2	1,94%
Purpura trombótica trombocitopenica	2	1,94%
Anemia falciforme	1	0,97%
Artrite reativa	1	0,97%
Insuficiência suprarrenal	1	0,97%
Deficiência de IgA	1	0,97%
Miastenia gravis	1	0,97%
Carcinoma espinocelular	1	0,97%
Câncer de trompas	1	0,97%
Leucemia mieloide crônica	1	0,97%
Carcinoma invasivo de endométrio	1	0,97%
Esclerodermia	1	0,97%
Vasculites	1	0,97%
Síndrome de Ehlers Danlos	1	0,97%
Leucopenia	1	0,97%
Febre reumática	1	0,97%

Quantificação de anticorpos anti-S RBD para SARS-CoV-2

Para avaliar se os participantes imunocomprometidos apresentavam níveis de anticorpos anti-S RBD diferentes dos demais, nós comparamos estas respostas com o grupo controle em todas as visitas realizadas durante o estudo. Como podemos observar na Figura 2, não houve diferença estatística nos níveis de anticorpos anti-S RBD entre o grupo controle e os participantes imunocomprometidos em nenhuma das visitas. No grupo controle podemos observar que houve aumento de 34,7% no nível de anticorpos anti-S RBD na visita de 12 meses quando comparado com a primeira visita, e um aumento de 25,1% no nível de anticorpos na visita de 18 meses quando comparado com a primeira visita. No grupo dos participantes imunocomprometidos houve aumento de 39,9% no nível de anticorpos na visita de 18 meses quando comparado com a primeira visita, e um aumento de 50,7% na visita de 30 meses quando comparado com a primeira visita.

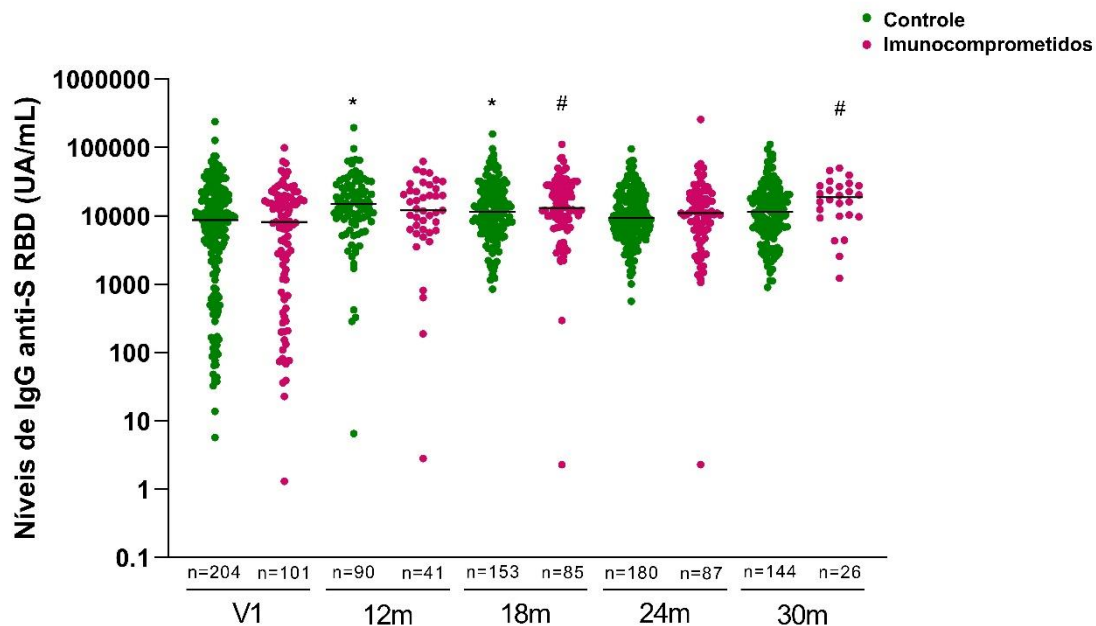


Figura 2: Quantificação de anticorpos anti-S RBD contra o SARS-CoV-2: As coletas foram realizadas na primeira visita (V1), visita de 12 meses (12m), 18 meses (18m), 24 meses (24m) e 30 meses (30m) após a primeira dose das vacinas COVID-19. Os gráficos estão com escala em log10 e o valor de corte de 50,0 UA/mL. (*) Diferença estatística significativa quando comparado ao grupo controle na V1. (#) Diferença significativa quando comparado ao grupo de participantes imunocomprometidos na V1. $p < 0,05$

Ao quantificar os níveis de anticorpos durante as visitas extras (VEs), realizadas até 45 dias após a primeira dose de reforço (1R) e a segunda dose de reforço (2R), não foi observada diferença estatística entre o grupo controle e os participantes

imunocomprometidos, conforme representado na Figura 3. Da mesma forma, não houve diferença entre as visitas.

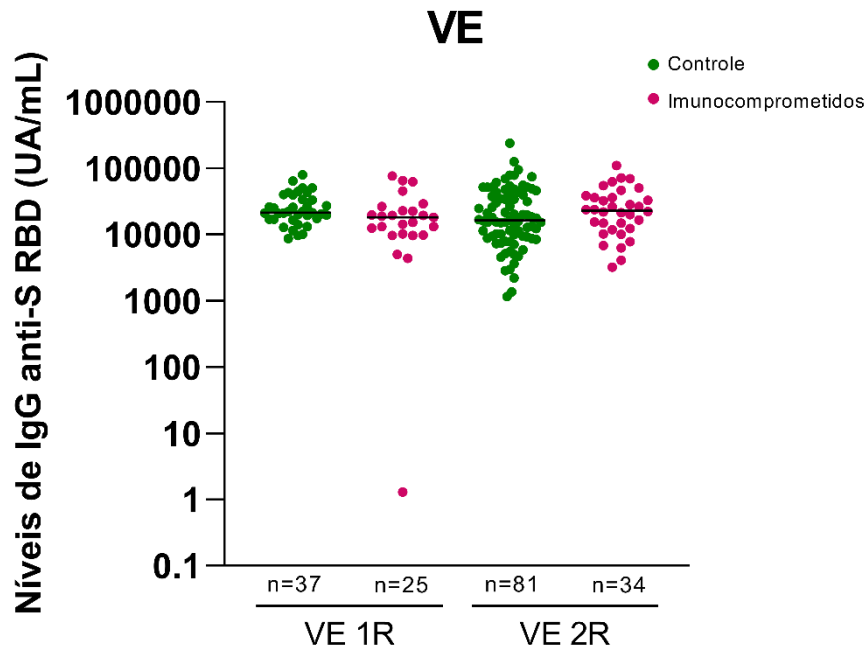


Figura 3: Quantificação de anticorpos anti-S RBD contra o SARS-CoV-2: As coletas foram realizadas na visita extra realizada até 45 dias após a primeira dose de reforço (VE 1R) e visita extra após a segunda dose de reforço (VE 2R). Os gráficos estão com escala em log10 e o valor de corte de 50,0 UA/mL

Para avaliar a influência do número de doses de vacina COVID-19 na produção de anticorpos anti-S RBD no grupo controle e nos participantes imunocomprometidos, analisamos o nível de anticorpos observando o número de doses e considerando o regime primário (RP), a primeira dose de reforço (1R) e a segunda dose de reforço (2R). Conforme apresentado na Figura 4, não houve diferença estatística significativa nos níveis de anticorpos entre o grupo controle e os participantes imunocomprometidos em nenhum dos esquemas de vacinação nas diferentes visitas realizadas. Na primeira visita (V1), representada na Figura 4A, podemos observar que no grupo controle houve um aumento de 104,4% no nível de anticorpos dos participantes que receberam a primeira dose de reforço e 148,2% dos participantes que receberam a segunda dose de reforço, quando comparados com os participantes que receberam apenas o regime primário. No grupo dos participantes imunocomprometidos houve um aumento de 110,2% no nível de anticorpos dos participantes que receberam a segunda dose reforço quando comparado aos que receberam somente o regime primário. Embora não tenha havido diferença entre

os grupos, os níveis de anticorpos aumentaram quando os participantes receberam mais doses de vacina, tanto no grupo de imunocomprometidos, quanto no grupo controle.

Nas visitas realizadas 12 meses (12m) e 24 meses (24m) após a primeira dose de vacina não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os esquemas de vacinação, como representado nas Figuras 4B e 4D, respectivamente.

Na visita ocorrida 18 meses (18m) após a primeira dose de vacina, representada na Figura 4C, no grupo controle houve um aumento de 280,8% no nível de anticorpos dos participantes que receberam a segunda dose de reforço quando comparado aos participantes que receberam apenas o regime primário. No grupo de participantes imunocomprometidos não houve diferença entre os níveis de anticorpos das diferentes doses, mesmo que na segunda dose de reforço os níveis de anticorpos tenham sido superiores ($p=0,2459$).

Na última visita, realizada 30 meses (30m) após a primeira dose de vacina, representada na Figura 4E, no grupo controle houve um aumento de 67,5% no nível de anticorpos dos participantes que receberam a segunda dose de reforço quando comparado aos participantes que receberam a primeira dose de reforço. Entretanto, uma limitação na análise dos dados da visita de 30 meses é que o número de participantes imunocomprometidos no regime primário ($n=2$) e primeira dose de reforço ($n=3$), não confere poder estatístico para a comparação com o grupo da segunda dose de reforço ($n=21$). Assim, mesmo que os níveis de anticorpos sejam superiores, não há como afirmar que há diferença estatística.

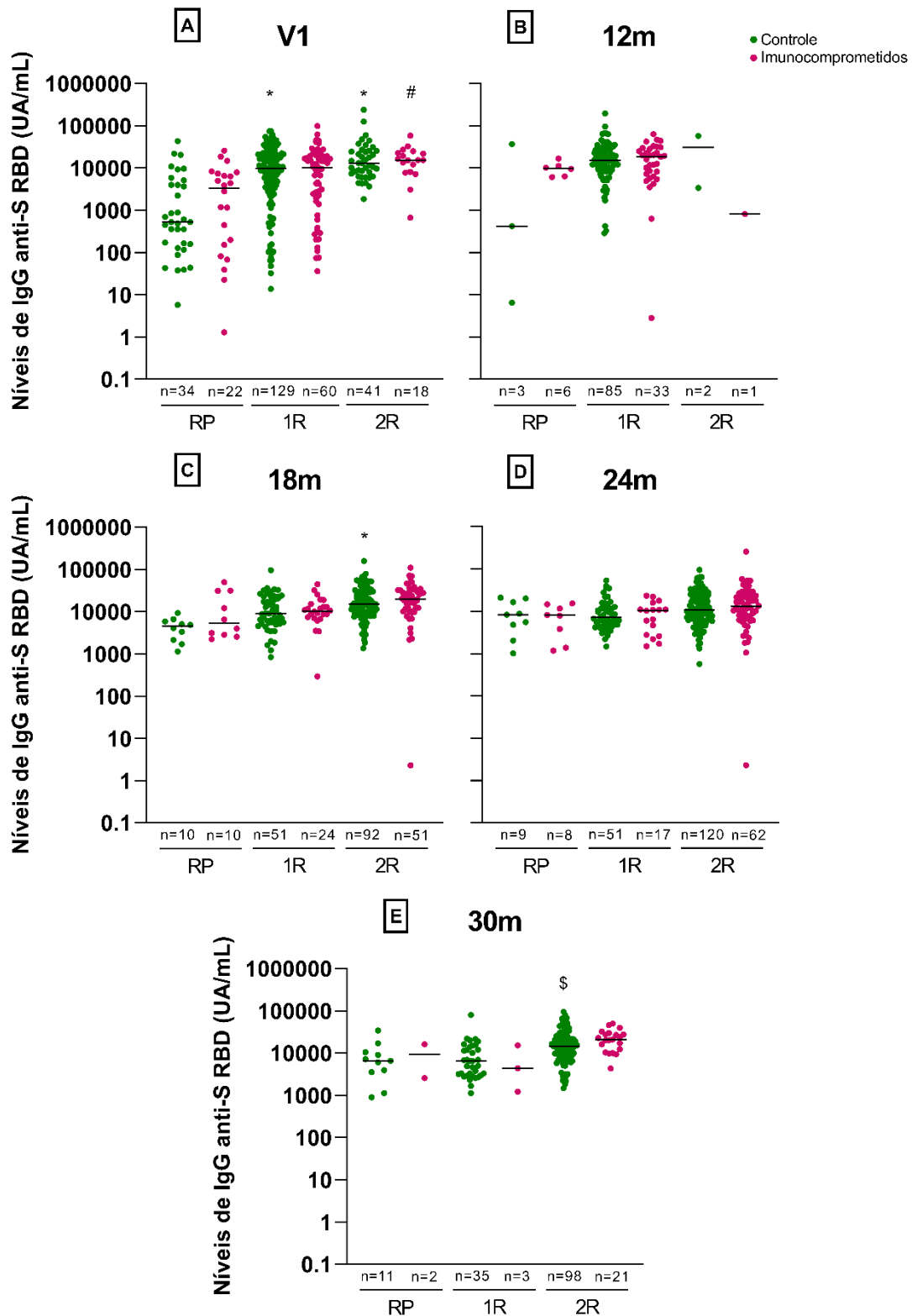


Figura 4: Quantificação de anticorpos anti-S RBD contra o SARS-CoV-2: As coletas foram realizadas na primeira visita (V1), visita de 12 meses (12m), 18 meses (18m), 24 meses (24m) e 30 meses (30m) após a primeira dose das vacinas COVID-19, considerando os participantes que tenham recebido o regime primário de vacinação (RP), a primeira dose de reforço (1R) ou a segunda dose de reforço (2R). Os gráficos estão com escala em log10 e o valor de corte de 50,0 UA/mL. (*) Diferença estatística significativa quando

comparado ao grupo controle no RP. (#) Diferença significativa quando comparado ao grupo de participantes imunocomprometidos no RP. (\$) Diferença significativa quando comparado ao grupo controle na 1R. $p < 0,05$

Dentre todos os participantes imunocomprometidos, apenas um não desenvolveu resposta humoral após a vacinação (V1=1,3 UA/mL; 12m=2,8 UA/mL; 18m=2,3 UA/mL; 24m=0,0 UA/mL; VE 1R=1,3 UA/mL) e possui artrite reumatoide como causa do imunocomprometimento.

Com relação à infecção prévia por SARS-CoV-2, 24,75% dos participantes imunocomprometidos não tiveram diagnóstico de COVID-19. Já no grupo controle, 31,37% não tiveram diagnóstico de COVID-19. Os níveis de anticorpos destes participantes sem infecção prévia foram analisados e comparados ao grupo total (com e sem infecção prévia diagnosticada) e não houve diferença entre os grupos, demonstrando que a variável infecção não influenciou a resposta humoral apresentada no estudo (dados não mostrados).

Discussão

Análise sociodemográfica

Interessantemente, quando observamos a distribuição de participantes na variável sexo, temos uma maior proporção de participantes do sexo feminino (aproximadamente 81%), o que reflete o perfil de profissionais de saúde. No entanto, quando consideramos apenas os participantes imunocomprometidos este número aumenta para 91%. Uma possível explicação para este aumento seria que o número de pessoas acometidas com doenças reumatológicas, e, portanto, também em uso de medicamentos imunossupressores, é maior entre as mulheres do que homens. Gomides e colaboradores (2022), em um estudo multicêntrico sobre os riscos de hospitalizações por COVID-19 em pacientes com artrite reumatoide (AR), mostraram que em uma população de 215 participantes com AR, 91,6% eram do sexo feminino. Ao selecionar os participantes do nosso estudo, diversas condições clínicas foram levadas em consideração para classificar um participante como imunocomprometido, e a doença mais incidente foi a AR (29,13%). Quando avaliamos os participantes com AR ($n=30$), observamos que 96,7% são mulheres, dado semelhante ao encontrado por Gomides e colaboradores (2022). Torres-Rufas e colaboradores (2024) avaliando a efetividade e segurança das vacinas

COVID19 em participantes com artrite reumatoide, mostraram que, em uma população de 118 participantes, 87,3% eram mulheres.

Os dados de perfil sociodemográfico correspondentes aos centros de pesquisa mostram que há participantes imunocomprometidos em todas as regiões que fazem parte do estudo SEVACOV e com uma distribuição maior no estado do MS. No entanto, a falta de dados de incidência e prevalência de doenças autoimunes e/ou outras condições clínicas que levam ao imunocomprometimento no Brasil impede que possamos discutir e entender por que um estado em particular tem mais casos do que os outros. Desta forma, estudos futuros são necessários para maior compreensão desse achado, que pode ser meramente ao acaso.

Análise do histórico clínico e comorbidades

No Brasil, não existem dados de incidência e prevalência recentes de doenças ou condições que levam ao imunocomprometimento, no entanto, dados publicados no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de artrite reumatoide apontam uma prevalência de artrite reumatoide de 0,46%. No nosso estudo, de todos os participantes com algum imunocomprometimento, 0,59% tinham diagnóstico de artrite reumatoide.

Quantificação de anticorpos anti-S RBD para SARS-CoV-2

Considerando que não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos nas visitas extras, comparamos com o estudo de Loubet e colaboradores (2024), que, em um estudo de coorte prospectivo multicêntrico, realizado na França, compararam a resposta humoral de participantes vivendo com HIV (n=684) e participantes negativos para HIV (n=1092), após 1 e 6 meses do regime primário de vacinação e 12 meses após uma dose de reforço. No primeiro e no sexto mês após a segunda dose de vacina de mRNA, a titulação de anticorpos dos participantes com HIV era menor quando comparada aos participantes controle. No entanto, de 6 a 12 meses após a dose de reforço não havia diferença entre os grupos. Em nosso estudo não foram avaliados somente participantes com HIV, mas participantes com algum grau de imunocomprometimento. Muito embora eles tenham observado diferenças entre os grupos no tempo de 1 e 6 meses após a segunda dose, em nosso estudo não foi possível avaliar este mesmo intervalo pois a maioria dos participantes entrou no estudo após a primeira dose de reforço, ou seja, 9 meses após a primeira dose de vacina. Quando avaliaram a titulação de anticorpos após a dose de reforço não houve diferença significativa entre os grupos, assim como em nosso

estudo nas visitas extras após a primeira e segunda dose de reforço e nos meses subsequentes de acompanhamento. Dessa forma, podemos considerar que os participantes imunocomprometidos são capazes de produzir níveis de anticorpos semelhantes ao do grupo controle quando recebem mais doses de vacina.

Na avaliação da influência do número de doses de vacina COVID-19 na produção de anticorpos anti-S RBD no grupo controle e nos participantes imunocomprometidos, comparamos com o estudo de Gupta e colaboradores (2024), onde, em um estudo de coorte prospectivo, cujo objetivo era avaliar a imunogenicidade de participantes com doença reumatológica autoimune (n=50) e comparar com um grupo controle saudável (n=52), ambos os grupos sem infecção prévia por SARS-CoV-2, observaram que não houve diferença entre os grupos, pois os participantes com doença reumatológica autoimune produziram anticorpos de forma semelhante ao controle. Em nosso estudo, obtivemos resultado que corrobora os dados apresentados por Gupta e colaboradores (2024), visto que os participantes imunocomprometidos não apresentaram diferenças estatísticas quando comparados ao grupo controle, e ambos produziram anticorpos nos mesmos níveis.

Conclusão

Nossos dados demonstram que não houve diferença nos níveis de anticorpos entre o grupo controle e os participantes imunocomprometidos e desta forma, podemos concluir que o imunocomprometimento não alterou a resposta imunogênica induzida pela vacinação.

Referências

Gomides APM e colaboradores. Factors associated with hospitalizations for Covid-19 in patients with rheumatoid arthritis: data from the Reumacov Brazil registry. *Advances in Rheumatology*. 2022. 62:13 <https://doi.org/10.1186/s42358-022-00244-5>.

Gupta V. e colaboradores. Immunogenicity of Covishield vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases. *J Family Med Prim Care* 2024; 13:1904-10.

Loubet P. e colaboradores. Humoral response after mRNA COVID-19 primary vaccination and single booster dose in people living with HIV compared to controls: A French nationwide multicenter cohort study—ANRS0001s COV-POPART. *International Journal of Infectious Diseases* 146. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107110>.

Martinelli S., Pascucci D. and Laurenti P. Humoral response after a fourth dose of SARS- CoV-2 vaccine in immunocompromised patients. Results of a systematic review. Front. Public Health. 2023 11:1108546. doi: 10.3389/fpubh.2023.1108546.

Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. Nat Med. 2021 Jan 19. doi: 10.1038/s41591-021-01230-y.

Soleimanpour S, Yaghoubi A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? Expert Rev Vaccines. 2021 Jan 13. doi: 10.1080/14760584.2021.1875824.

Torres-Rufas M. e colaboradores. Effectiveness and Safety of the COVID-19 Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis in a Real-World Setting. Vaccines 2024, 12, 672. <https://doi.org/10.3390/vaccines12060672>.