

## Recomendações de Vacinação no Doente Adulto Imunocomprometido

### Vaccination Recommendations for the Immunocompromised Adult Patient

Cândida ABREU <sup>1,2</sup>, Susana PERES <sup>3,4</sup>, Flávia CUNHA <sup>1</sup>, Joana MIRANDA <sup>5</sup>, Cláudio NUNES-SILVA <sup>1,2</sup>, André SILVA-PINTO <sup>1,2</sup>,

Lúcia RIBEIRO-DIAS <sup>1,2</sup>, Joaquim OLIVEIRA <sup>6</sup>

Acta Med Port 2025 Dec;38(12):814-827 • <https://doi.org/10.20344/amp.22966>

#### RESUMO

O manuscrito reúne indicações de vacinação para adultos imunocomprometidos com base nas recomendações das principais instituições de referência internacional. Estes indivíduos apresentam maior vulnerabilidade a doenças infecciosas preveníveis por vacinas e a proteção vacinal é frequentemente inferior à dos imunocompetentes. Por isso, é importante avaliar a resposta à vacina (serológica ou outra) sempre que possível. Salienta-se a importância de adaptar a vacinação ao *net state of immunosuppression* precedida por avaliação cuidadosa do risco, indicações, contraindicações e momento ideal de administração. Sempre que possível, a vacinação deve ser efetuada antes do início da imunossupressão farmacológica, antes de esplenectomia ou antes de receber um transplante de órgão sólido. Os imunocomprometidos são categorizados em grupos como: portadores de doenças inflamatórias imunomoduladas, esplenectomizados, receptores de transplantes de órgãos sólidos ou hematopoéticos, indivíduos com infecção por HIV e aqueles com imunodeficiências congénitas (erros inatos) e são detalhadas as indicações de vacinação em diferentes situações clínicas e tipos de imunossupressão. Abordam-se as vacinas para doenças virais respiratórias como gripe, COVID-19, vírus sincicial respiratório, as vacinas da hepatite A e B, varicela-zoster e a proteção vacinal contra bactérias encapsuladas como pneumococos, meningococos e *Haemophilus influenzae*. Incluem-se ainda algumas recomendações de vacinação em contexto de viagem e profilaxia pós-exposição para situações de elevado risco. Aborda-se a vacinação dos conviventes e dos profissionais de saúde para proteção adicional. Destaca-se que a evolução das vacinas e das recomendações vacinais obriga a uma atualização constante.

**Palavras-chave:** Hospedeiro Imunocomprometido; Recetores de Transplante; Vacinação; Vacinas

#### ABSTRACT

The manuscript collates indications for vaccination in immunocompromised adults based on recommendations from leading international institutions. These individuals have increased vulnerability to vaccine-preventable infectious diseases, and their immune response to vaccination is often weaker than that of immunocompetent individuals. Therefore, whenever possible, it is important to assess vaccine response (serological or other). Emphasis is placed on adapting vaccination to the net state of immunosuppression, following a careful evaluation of risks, indications, contraindications, and the optimal timing for administration. Whenever feasible, vaccination should be carried out before the initiation of pharmacological immunosuppression, prior to splenectomy, or before receiving a solid organ transplant. Immunocompromised individuals are categorised into groups such as those with immune-mediated inflammatory diseases, individuals who have undergone splenectomy, recipients of solid organ or haematopoietic transplants, people living with HIV, and those with congenital immunodeficiencies (inborn errors). The article describes vaccination recommendations for different clinical scenarios and types of immunosuppression. Vaccines against respiratory viral diseases, including influenza, COVID-19, and respiratory syncytial virus, as well as hepatitis A and B, varicella-zoster, and vaccines protecting against encapsulated bacteria such as pneumococci, meningococci, and *Haemophilus influenzae*, are discussed. Some vaccination recommendations in the context of travel and post-exposure prophylaxis in high-risk situations are included. The article also addresses the importance of vaccinating household contacts and healthcare professionals for additional protection. Finally, it highlights that ongoing advancements in vaccines and vaccination guidelines require continuous updates.

**Keywords:** Immunocompromised Host; Transplant Recipients; Vaccination; Vaccines

## INTRODUÇÃO

Os adultos imunocomprometidos (AIC) enfrentam um risco mais elevado de morbimortalidade por doenças infecciosas que podem ser prevenidas por vacinação. Por isso, é essencial imunizar esta população, precedida por uma avaliação cuidadosa e personalizada do risco de doença, das indicações vacinais, de eventuais contraindicações e do momento mais adequado para a sua administração. É também essencial a vacinação dos conviventes e familiares próximos.

A vacinação não substitui outras medidas preventivas não vacinais, como a evicção do contacto com o agente

infeccioso, onde se incluem métodos de barreira, higiene alimentar e etiqueta respiratória.

Existem algumas recomendações internacionais com indicações genéricas de vacinação em adultos com compromisso imunitário, nomeadamente dos Estados Unidos da América (EUA),<sup>1</sup> Canadá,<sup>2</sup> Austrália<sup>3</sup> e Nova Zelândia.<sup>4</sup> No entanto, a nível nacional, essas recomendações não foram desenvolvidas.

O presente documento constitui uma revisão da evidência disponível e das orientações atuais de vacinação para cada grupo de doentes com imunodisfunção, assim

1. Serviço de Doenças Infecciosas. Unidade Local de Saúde São João. Porto. Portugal.

2. RISE-Health. Departamento de Medicina. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

3. Serviço de Infectiologia e Medicina Tropical. Departamento de Medicina. Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

4. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

5. Serviço de Imunoalergologia. Unidade Local de Saúde São João. Porto. Portugal.

6. Serviço Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos. Unidade Local de Saúde de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Cândida Abreu. [candida.abreu@gmail.com](mailto:candida.abreu@gmail.com)

Received/Received: 13/03/2025 - Accepted/Accepted: 02/06/2025 - Published Online/Published Online: 02/12/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



considerados pessoas:

- com patologia inflamatória imunomodulada;
- esplenectomizadas;
- recetoras de transplante de órgão sólido;
- recetoras de transplante de progenitores hematopoiéticos;
- com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH);
- com erros inatos da imunidade.

Pretende-se que este seja um manuscrito de fácil consulta pelos médicos que acompanham os AIC, não podendo esquecer as frequentes atualizações nas indicações e introdução de novas vacinas, que requerem um conhecimento do 'estado-da-arte'.

Incluem-se ainda recomendações vacinais em situação de viagem, mas exclui-se da discussão o esquema vacinal do Programa Nacional de Vacinação (PNV), pressupondo o seu cumprimento de acordo com as recomendações da Direção-Geral da Saúde (DGS).<sup>5</sup>

## Imunodisfunções

As imunodisfunções primárias são as que são intrínsecas ao sistema imunitário; as secundárias, as que são adquiridas por condições várias que afetam, e usualmente deprimem, a resposta imunológica.<sup>1-3</sup>

As imunodisfunções primárias são condições congénitas, causadas por mutações várias, que impactam linhagens de células imunitárias, como a imunodeficiência combinada grave e a imunodeficiência comum variável, que condicionam graus variáveis de hipogamaglobulinemia. As imunodisfunções secundárias afetam doentes sob o uso de medicação imunossupressora/imunomoduladora, com neoplasias hematológicas, recetores de transplante sólido e hematopoiético, doentes com asplenia funcional ou anatómica e infetados por VIH.<sup>3</sup>

Nas imunodeficiências primárias a alteração é usualmente vitalícia. Nas imunodeficiências secundárias a imunodisfunção pode ser reversível (no caso da infecção por VIH tratada), ou limitada no tempo (pela suspensão dos imunossupressores ou por remissão da doença hematológica, por exemplo).

Outras condições concorrem e podem impactar a imunodisfunção:

- diabetes mellitus,<sup>6</sup> particularmente quando mal controlada;
- insuficiência renal crónica<sup>7</sup>;
- idade avançada e imuno-senescência associada<sup>8</sup>;
- desnutrição acentuada.

No seu conjunto estes fatores englobam o conceito de 'net state of immunosuppression' – *vide* Tabela 1 do Apêndice 1 (Apêndice\_01.pdf: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22966/15821>).<sup>9</sup>

## Imunização em doentes imunocomprometidos

A proteção contra doenças infeciosas pode ocorrer de forma natural, pelo contacto com o agente infecioso (imunização natural), ou por administração de vacinas, imunoglobulinas ou anticorpos monoclonais.

Consideram-se dois tipos de imunização: passiva e ativa.

A imunização passiva refere-se à utilização de imunoglobulinas ou de anticorpos monoclonais, que oferecem proteção por tempo limitado<sup>3</sup> e são utilizadas quando o indivíduo não tem capacidade de resposta imunológica à vacina, em associação com a vacina (proteção de tétano e de raiva), ou ainda em casos de contra-indicação à vacinação.

A imunização ativa implica a administração de vacinas que mimetizam a infecção natural por um agente patogénico e estimulam o desenvolvimento de uma resposta imune (com produção de anticorpos e células T de memória), que providencia proteção contra agentes infeciosos.

## Vacinas vivas atenuadas e vacinas inativadas

A constituição da vacina permite a sua classificação como 'vacina viva atenuada' quando incorpora microrganismos vivos atenuados, ou 'inativada' quando esses microrganismos estão mortos ou são apenas partículas deles (vacinas subunitárias).<sup>2</sup>

No âmbito das vacinas inativadas consideram-se as vacinas recombinantes; estas utilizam tecnologia recombinante de DNA e permitem a constituição de um vírus atenuado para o fabrico de vacinas, tendo a vantagem de que a reversão para o vírus selvagem é virtualmente impossível. Esta tecnologia pode também ser utilizada para produzir partículas virais com potencial imunogénico, utilizadas na vacina da hepatite B e do papilomavírus humano (HPV). Consideram-se ainda as vacinas de ácido ribonucleico, as vacinas de mRNA, e as vacinas vetoriais – *vide* Tabela 1.

## Vacinas no doente imunocomprometido

A administração de uma vacina viva atenuada pode permitir a multiplicação do microrganismo vacinal no indivíduo quando este tem um compromisso grave da imunidade e, por isso, é normalmente contra-indicada a sua administração nestas situações. A exceção são as vacinas vivas não replicantes, (p.ex., vacina contra Mpox)<sup>10</sup> que não são contra-indicadas nos doentes imunocomprometidos.

No caso de doentes com doença inflamatória imunomedida, não há evidência de que a administração de vacinas aumente o risco de atividade da doença de base.<sup>11-13</sup> Contudo, em duas séries de doentes com doença inflamatória reumatal, foram descritas exacerbações de doença base após a vacina recombinante da zona.<sup>14,15</sup>

Na imunossupressão iatrogénica de baixa dose, de uma forma geral, as vacinas vivas atenuadas não são

Tabela 1 – Tipos de vacinas<sup>1-3</sup>

Tipologia	Exemplos
Vacinas vivas atenuadas	BCG
	Sarampo, parotidite epidémica e Rubéola
	Varicela
	Poliomielite oral
	Rotavírus
	Influenza (gripe) – administração nasal
	Febre amarela
	Febre tifoide oral
	Dengue
	Mpox (não replicante)
Vacinas inativadas (inativadas, mortas, subunitárias ou recombinantes)	Poliomielite intramuscular
	Pneumocócica conjugadas (Pn13, Pn 15 e Pn20) e polissacarídica (Pn23)
	Meningocócica conjugada (C; ACYW135)
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	Tétano
	Difteria
	Pertussis
	Hepatite A
	Hepatite B
	Papilomavírus humano
Vacinas recombinantes	Recombinante do zoster
	<i>Influenza</i> (gripe)
	Recombinante do vírus sincicial respiratório (bivalente)
	Recombinante do vírus sincicial respiratório (adjuvada)
	COVID-19 (mRNA, recombinante adjuvada)

Mpox: vacina contra o vírus *Monkeypox*; Pn 13 e Pn 20: vacina pneumocócica conjugada respetivamente 13 valente e 20 valente; Pn 23: vacina pneumocócica polissacarídea 23 valente; Meningocócica conjugada (C, ACYW): vacina contra o serogrupo C e vacina quadrivalente contra os serogrupos ACYW; COVID-19 (mRNA e vetorial): vacina contra a COVID-19 baseada em RNA mensageiro e vacina COVID recombinante adjuvada (Nuvaxovid®)

contraindicadas, devendo ser considerada a sua administração caso a caso. São consideradas doses baixas de terapêutica imunossupressora<sup>16</sup>:

- prednisolona < 20 mg/dia ou equivalente, curta/longa duração ou dias alternados;
- substituição de glucocorticoides na insuficiência adrenal;
- corticoides tópicos ou injeção intra-articulares, intra-bursa ou intra-tendão;
- metotrexato < 0,4 mg/kg/semana ou < 20 mg/semana;
- azatioprina < 3 mg/kg/dia;
- mercaptopurina < 1,5 mg/kg/dia.

As vacinas inativadas não são contraindicadas, mas podem conferir menor proteção do que a infecção natural nos indivíduos com algum tipo de imunodepressão. Nalgumas circunstâncias, quando não há resposta humoral e/ou celular à estimulação imunitária (medicação com anti-CD20,

défices imunitários congénitos com atingimento da imunidade humoral e celular), as vacinas podem não desencadear resposta e serem, por isso, inconsequentes ou fúteis.

As vacinas são naturalmente contraindicadas se previamente houver uma reação anafilática à sua administração ou a um dos seus componentes e, tal como nos hospedeiros não imunocomprometidos, devem ser adiadas na presença de febre.

### Resposta vacinal

Os diferentes tipos de imunodepressão condicionam diferentes graus de disfunção imune e, consequentemente, de resposta às vacinas.

Recentemente, uma revisão de revisões sistemáticas sobre vacinação em imunocomprometidos<sup>17</sup> considerou globalmente três grandes grupos, de acordo com a resposta vacinal expectável comparada com a resposta vacinal de adultos saudáveis:

- I. Regular (probabilidade de resposta de cerca de 60%): doença renal crónica sob hemodiálise ou diálise peritoneal, infecção por VIH com contagem normal de linfócitos TCD4, doenças inflamatórias imunomediadas, (sob terapêutica imunomoduladora), pós-esplenectomia e tumores sólidos;
- II. Intermédia (40% - 60%): doentes a fazer terapêuticas anti-CTLA-4, neoplasias hematológicas e infecção por VIH com contagem baixa de linfócitos TCD4);
- III. Fraca ( $\leq 40\%$ ): doentes sob agentes depleteiros de células B (terapêuticas anti-CD20), receptores de transplante de células hematopoiéticas, cirrose hepática e receptores de transplante de órgãos sólidos sob terapêutica imunossupressora.

### Avaliação da resposta vacinal

A avaliação da resposta vacinal pode ser complexa. A resposta humoral é determinada pela deteção e quantificação de anticorpos protetores (sendo norma na vacinação da hepatite B). Contudo, essa avaliação não é generalizada a todas as vacinas e, em alguns casos, só se faz em alguns laboratórios (p. ex., na determinação de anticorpos pós vacinação da febre amarela, do tétano e da raiva). Noutros casos, não há um título de anticorpos que seja seguramente considerado protetor (p. ex., vacina da hepatite A).

Já a avaliação da imunidade celular exige mecanismos mais complexos de determinação laboratorial e habitualmente só é efetuada em estudos de investigação.<sup>18</sup>

Nos indivíduos mais imunodeprimidos deve considerar-se: o controle da seroconversão (se possível); doses de reforço de vacinação; ou ainda a imunização passiva convencional por anticorpos ou anticorpos monoclonais de longa duração.

### Momentos de vacinação

Para majorar a resposta à vacinação e mitigar o risco de doença por estirpe vacinal associado à administração de vacinas vivas, esta deve ser efetuada, idealmente, na altura de menor imunodepressão, em fase de estabilidade clínica do doente,<sup>19</sup> e antes do início da terapêutica imunossupressora/imunomoduladora.

### Vacina viva atenuada

Deve ser administrada pelo menos quatro semanas antes de iniciar o fármaco imunossupressor ou o transplante; nos casos em que a administração se faz após paragem do imunossupressor, devem ser respeitados os tempos que permitem garantir a sua segurança e eficácia.

No geral, é considerado adequado para vacinar, esperar o tempo de cinco semi-vidas após administração de agentes biológicos ou fármacos modificadores da doença

(DMARD) para vacinar. Contudo, há fármacos cuja ação imunossupressora se estende para além disso – vide Tabela 2 do Apêndice 1 (Apêndice\_01.pdf: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22966/15821>).

### Vacina inativada

Deve ser administrada, idealmente, pelo menos, duas semanas antes do início dos imunossupressores/imunomoduladores ou do transplante.<sup>19</sup>

### Vacinas vivas atenuadas e prova de tuberculina

Estas vacinas podem interferir com a resposta à prova tuberculínica, que por isso deverá ser inoculada no mesmo dia da vacina; caso não seja possível, a prova de tuberculina deve ser realizada quatro a seis semanas depois da administração da vacina.<sup>20</sup>

### Vacinas e administração de imunoglobulina humana normal

A imunoglobulina humana normal (IVIG) pela sua ação imunológica e antimicrobiana (com neutralização de toxinas, opsonização e lise mediada pelo complemento) pode afetar a eficácia das vacinas vivas atenuadas – como foi determinado na vacina contra o sarampo. Apesar de este efeito não ter sido estudado na vacina da rubéola, parotidite epidémica e varicela, as recomendações são idênticas. Esta interação não está prevista para outras vacinas vivas, como a vacina da febre amarela e a da tifoide oral.<sup>1</sup>

Desta forma, o intervalo de tempo de IVIG até à vacinação contra o sarampo, parotidite epidémica e rubéola (VASPR) é de oito a 11 meses, sendo variável de acordo com a dose de IVIG: se 400 mg/kg deve-se aguardar oito meses para vacinar, se 1000 mg/kg 10 meses e se 2000 mg/kg deve-se aguardar 11 meses.<sup>1</sup> Em circunstâncias em que existe um risco elevado de uma doença prevenível por vacina é aceitável a sua administração antes de completar o intervalo estabelecido. Nestas situações alguns autores sugerem determinação do título de anticorpos seis meses após a suspensão de IVIG, para avaliar a resposta à vacinação, ou, em alternativa, revacinar.<sup>1</sup>

A interação entre a IVIG e vacinas inativadas assume-se como reduzida, pelo que podem ser administradas antes, em simultâneo (locais anatómicos diferentes) ou depois da administração de IVIG.<sup>1</sup>

### Profilaxia pós exposição

No caso dos doentes gravemente imunodeprimidos suscetíveis (não vacinados e sem imunidade natural), a profilaxia pós-exposição (PPE) é frequentemente recomendada.

São exemplos de PPE para os vírus: varicela-zoster,

influenza, COVID-19, hepatite B, sarampo, raiva e também para as bactérias *Clostridium tetani* e *Neisseria meningitidis*. A PPE pode ser feita com antimicrobianos, vacinação e/ou imunização passiva,<sup>21</sup> ou com anticorpos monoclonais (COVID-19). Nas situações em que a vacina viva de varicela é contraindicada, a imunoglobulina anti-varicela-zoster e/ou a profilaxia com aciclovir devem ser administradas.<sup>22</sup> Alguns peritos recomendam fazer profilaxia com aciclovir até 800 mg cada oito horas por sete dias, iniciando entre sete a 10 dias após a exposição.<sup>23</sup>

No caso do tétano, raiva e hepatite B a PPE a imunoglobulina associa-se à vacinação.<sup>5</sup>

### Vacinação de familiares e conviventes próximos

Os coabitantes/contactos próximos e os profissionais de saúde que estão envolvidos nos cuidados aos AIC devem estar imunizados de acordo com o PNV, e ser vacinados anualmente contra a gripe.<sup>5,24</sup>

As vacinas inativadas podem ser administradas aos conviventes sem contraindicações ou precauções específicas.<sup>5,24</sup>

Relativamente às vacinas vivas:

- a vacina oral contra a poliomielite viva atenuada (VAP) está contraindicada;
- a vacina contra a varicela é recomendada nos conviventes não imunes de AIC, sendo que nas seis semanas após a vacinação deve ser evitado o contacto próximo com o AIC. A transmissão de vírus vacinal dos imunocompetentes para contactos próximos suscetíveis tem sido ocasionalmente documentada nos vacinados que desenvolvem exantema, mas o risco é muito baixo.<sup>25</sup> Se um contacto após a vacina desenvolver vesícula/bolha no local da inoculação existe risco de transmissão, devendo-se isolar o AIC e, segundo alguns autores, tratar com imunoglobulina específica profilática, (dose única 125 IU/10 kg de peso num máximo de 625 IU, idealmente nas 96 horas após exposição até aos 10 dias) e concomitantemente tratar a fonte de exposição com antivírico.<sup>26,27</sup> Quando a imunoglobulina específica de varicela-zoster não existir, pode considerar-se administrar uma dose única de imunoglobulina intravenosa na dose de 400 mg/kg. Os doentes suscetíveis à varicela a fazer imunoglobulina de substituição não precisam de fazer imunoglobulina específica<sup>25</sup>;
- a vacina contra rotavírus pode ser administrada a crianças que sejam contactos próximos de doentes transplantados ou imunodeprimidos, devendo estes evitar prestar cuidados de higiene à criança nas quatro semanas após a vacinação; os cuidadores da criança, após muda de fralda, devem higienizar as mãos com solução alcoólica a 70%;

- a VASPR e vacina do bacilo Calmette-Guérin (BCG) podem ser administradas sem contraindicações ou precauções.

### PATOLOGIA INFLAMATÓRIA IMUNOMEDIADA

Os doentes com patologia imunomediada, incluindo autoimune, inflamatória e desmielinizante, apresentam risco acrescido de complicações infeciosas, maioritariamente infecções leves a moderadas por agentes microbianos comuns da comunidade e, mais raramente, infecções graves e oportunistas.

O risco individual de infecção está estruturado no conceito de '*net state of immunosuppression*', que engloba o regime farmacológico e fatores do próprio, como imunodeficiência, comorbilidades, grau de atividade da doença de base, atingimento sistémico, pulmonar e/ou renal.<sup>28</sup>

O tratamento das patologias imunomediadas tem subjacente a utilização de fármacos imunomoduladores cujo mecanismo de ação está assente no conceito '*treat to target*', por ação direta em elementos chave da normal homeostasia imunológica ou do controlo do ciclo celular, incluindo de células do sistema imunológico, envolvidos na patogenia.<sup>29</sup>

O impacto imunológico da terapêutica varia com fatores genéticos que condicionam a resposta inata e adaptativa, e o metabolismo do fármaco em causa.<sup>28</sup> Acrescenta-se que na patologia imunomediada as associações de fármacos e a sequenciação terapêutica são comuns, pelo que a mensuração do risco de infecção atribuível a determinado fármaco é difícil.

Desta forma, está recomendada a revisão e planeamento vacinal precoces, tendo em consideração a idade e comorbilidades, exposição de risco, plano de viagens, e plano previsto de tratamento imunossupressor/imunomodulador.<sup>19</sup>

### Imunossupressão moderada/grave

É considerada imunodepressão moderada/grave a administração de<sup>30,31</sup>:

- terapêutica com corticosteroides sistémicos com prednisolona (ou equivalente)  $\geq 20$  mg/dia durante  $> 2$  semanas;
- fármacos associados a depleção linfocitária B e/ou T (anti-CD20, fingolimod, siponimod, ozanimod, cladribina, anti-CD52);
- agentes alquilantes (ciclofosfamida);
- inibidores da calcineurina;
- micofenolato de mofetil;
- leflunomida;
- inibidores do anti-TNF alfa;
- inibidores IL-6 e da IL-1;
- inibidores das Janus cinases;
- inibidores da co-estimulação;

- antimetabolitos em dose elevada (azatioprina  $\geq$  3 mg/kg/dia ou metotrexato  $\geq$  0,4 mg/kg/semana ou  $\geq$  20 mg/semana).<sup>32</sup>

Já a imunossupressão associada a eculizumab e ravulizumab (inibidores do fator 5 do complemento) é considerada grave apenas para *N. meningitidis* e moderada para outros agentes encapsulados.<sup>33</sup>

### Imunossupressão ligeira ou mínima

Os inibidores do eixo IL-17/IL-23, assim como omalizumab (inibidor IgE) estão associados a imunossupressão menor.<sup>33</sup> Sendo que alguns fármacos, como o vedolizumab, estão associados a imunossupressão seletiva por atuarem em locais anatómicos particulares.<sup>32</sup>

Moléculas como mepolizumab e respolizumab (inibidores da IL-5) não estão associadas a aumento do risco de infecção.<sup>33</sup>

Em qualquer cenário a associação de fármacos resulta no aumento de imunossupressão e risco de infecção, aspecto que deve ser considerado na decisão para administração de vacinas.<sup>32</sup>

### Momento para vacinação – *vide* introdução

A semivida farmacológica de agentes biológicos e de DMARDs não biológicos e a farmacocinética dos fármacos são indicadores importantes para o tempo de espera recomendado para a administração de vacinas vivas atenuadas [Tabela 2 do Apêndice 1 (Apêndice\_01.pdf: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22966/15821>)].

A proteção vacinal desejável de acordo com o(s) fármaco(s) imunomodulador(es) e biológico(s) em utilização encontra-se detalhada na Tabela 1 do Apêndice 2 (Apêndice\_02.pdf: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22966/15822>) e os esquemas de vacinação preconizados para cada vacina encontram-se expressos na Tabela 2 do Apêndice 2 (Apêndice\_02.pdf: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22966/15822>).

### ESPLENECTOMIZADOS

A ausência (asplenia) ou diminuição da função (hiposplenia) do baço leva a uma maior predisposição para infecções graves, sobretudo por bactérias encapsuladas, tais como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*.<sup>34</sup> Está ainda documentado um risco superior de infecção por bacilos gram negativo, como *Capnocytophaga canimorsus* após mordedura de animal, ou no pós-operatório imediato, e por parasitas protozoários intracelulares.<sup>35</sup>

A esplenectomia é o principal motivo de asplenia. Pode haver asplenia congénita ou hiposplenia secundária a con-

dições médicas como lúpus eritematoso e doença inflamatória intestinal.<sup>36</sup> Para além disso, o baço tem a sua função diminuída nos extremos de idade: na infância por imaturidade do sistema imune; e nos idosos por atrofia da celulardade folicular.<sup>37</sup>

Nos doentes esplenectomizados, o risco de infecção é superior nos primeiros três anos após esplenectomia, mas mantém-se elevado durante toda a vida.<sup>38</sup> A consequência mais grave da esplenectomia é a infecção fulminante pós-esplenectomia, que pode ter uma evolução rápida em 48 horas, com uma mortalidade até 70%.<sup>39</sup>

### Recomendações vacinais

São recomendadas as vacinas contra agentes encapsulados e vacina contra a gripe e contra a COVID-19 (Tabela 2).

Recomenda-se a revacinação contra *Haemophilus influenzae* em indivíduos com asplenia ou hiposplenia de novo, tendo em conta a baixa reatogenicidade da vacina e a não disponibilidade de testes serológicos que possam confirmar a presença de anticorpos após a vacinação. O objetivo desta estratégia é aumentar o título de anticorpos protetores.<sup>40</sup>

### Momento de vacinação

- Esplenectomia eletiva: vacinação no mínimo duas semanas antes do procedimento<sup>40,41</sup>;
- Esplenectomia de urgência: vacinação nos sete dias pós-operatório ou no dia da alta (o que for primeiro). Se dúvida sobre a adesão ao programa vacinal, iniciar esquema durante o internamento, assim que garantida estabilidade clínica<sup>41</sup>;
- Asplenia ou hiposplenia funcional/anatómica: a qualquer momento, o mais rapidamente possível.<sup>41</sup>

É seguro administrar simultaneamente todas as vacinas do esquema inicial, desde que em locais anatómicos diferentes.

### VACINAÇÃO EM RECETORES DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃO SÓLIDO

O risco de infecção de um recetor de transplante de órgão sólido, em qualquer ponto no tempo após o transplante, depende de dois fatores:

- a exposição epidemiológica do doente e do dador do órgão, passada e presente, na comunidade e/ou nosocomial (bactérias, vírus, fungos ou parasitas, incluindo exposições distantes no tempo em relação ao transplante);
- o conceito de 'net state of immunosuppression', que inclui todos os fatores que contribuem para o risco individual de infecção do doente [Tabela 1 do

**Tabela 2** – Recomendações vacinais em doentes com asplenia ou hiposplenia que vão realizar a primovacinação\*

Vacina	Esquema vacinal			Comentários
	Esquema inicial	≥ 8 semanas depois	Reforço	
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B conjugada (Hib)	Dose única <sup>a</sup>	-	-	-
13, 15 ou 20-valente (Pn13 ou Pn15 ou Pn20) <sup>b</sup>	Dose única	-	-	Sempre que possível, utilizar a Pn20
Pneumocócica polissacarídica 23-valente (Pn23) <sup>b</sup>	-	≥ 8 semanas após Pn13/15	Aos 5 anos <sup>c</sup>	Máximo 2 doses de reforço durante a vida; Não aplicável se for realizada Pn20
Meningocócica tetravalente conjugada (MenACWY)	1.ª toma	2.ª toma	A cada 5 anos	Se foi administrada 1 dose prévia reiniciar o esquema de vacinação
Meningocócica B recombinante (MenB) <sup>d</sup>	1.ª toma	2.ª toma	Após 1 ano	Considerar repetição a cada 2 - 3 anos <sup>e</sup> Se foi administrada previamente 1 dose completar o esquema de vacinação
Gripe	Dose única	-	Anualmente <sup>f</sup>	-
COVID-19	Devem ser incluídos em grupos prioritários de vacinação			

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo B; MenACWY: vacina meningocócica tetravalente conjugada; MenB: vacina meningocócica B; Pn13: vacina pneumocócica 13-valente; Pn15: vacina pneumocócica 15-valente; Pn20: vacina pneumocócica 20-valente; Pn23: vacina pneumocócica polisacarídica 23-valente.

\*: No caso de indivíduos que fizeram vacinação pneumocócica prévia:

- apenas Pn13 - completar com a Pn23 de acordo com a Tabela ou administrar 1 dose de Pn20 após ≥ 1 ano da Pn23
- apenas Pn23 - 1 dose de Pn13 ou Pn15 ou Pn20 após ≥ 1 ano
- 1 dose de Pn13 e 1 dose de Pn23 - se aplicável, completar com Pn23 de acordo com a Tabela 1; alternativa 1 dose de Pn20 após ≥ 5 anos

a) Administrar 1 dose em doentes com asplenia e com > 5 anos de idade ou em doentes com ≥ 15 meses que serão submetidos a esplenectomia eletiva. A vacinação fora dos grupos etários determinados pelo Resumo de Características do Medicamento (RCM) deve ser discutida e partilhada com os doentes ou tutores legais destes.<sup>40</sup>

b) Uma alternativa à vacinação com Pn13 ou Pn15 seguida de vacinação Pn23, é a vacinação única com Pn20.

c) Indicada uma repetição da dose após 5 anos da dose de reforço ou aos 65 anos (o que for mais tarde).

d) A aplicação da vacina em indivíduos com ≥ 50 anos é *off-label*, pelo que deve ser considerada caso a caso.

e) De acordo com as recomendações da ACIP.<sup>1</sup>

f) A vacina contra a gripe deve ser administrada anualmente, na época de outono/inverno.

Apêndice 1 (Apendice\_01.pdf: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22966/15821>).<sup>9</sup>

Os fármacos mais utilizados no transplante de órgãos sólidos, mecanismo de ação e principais riscos infeciosos estão sintetizados na Tabela 3 do Apêndice 1 (Apendice\_01.pdf: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22966/15821>).

A resposta imune à vacinação que o indivíduo transplantado é capaz de desenvolver após o transplante está dependente do tipo e intensidade da imunossupressão instituída.

### Recomendações vacinais específicas

Os dadores vivos devem ter atualizado o seu esquema vacinal de acordo com a idade, vacinação prévia e história de exposições, com base no PNV. A administração de VASPR e da vacina da varicela deve ser evitada nas quatro semanas antes da doação do órgão.<sup>26</sup>

O perfil vacinal do doente candidato a transplante deve ser revisto e a vacinação programada na consulta de decisão e inscrição na lista para transplante (ou consulta de avaliação de risco infecioso) e reavaliada nas consultas subsequentes.

Se o esquema vacinal for iniciado antes do transplan-

te, mas não for completado, as doses em falta podem ser realizadas no período pós-transplante (no caso das vacinas inativadas), entre três a seis meses após o transplante, quando forem atingidos os níveis de imunossupressão basal. A vacina contra a gripe pode ser administrada um mês após o transplante.

A vacinação durante o tratamento ativo de um fenómeno de rejeição deve ser evitada.<sup>42</sup>

Na Tabela 3 do Apêndice 2 (Apendice\_02.pdf: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22966/15822>) estão sintetizadas as recomendações vacinais no pré e pós transplante, e o respetivo esquema vacinal proposto.

### RECOMENDAÇÕES VACINAIS NOS RECETORES DE TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

O transplante de progenitores hematopoieticos (TPH) alogénico resulta num grau mais elevado e prolongado de imunossupressão em comparação com o TPH autólogo, devido a um regime de condicionamento mais intenso e a necessidade subsequente de imunossupressão para prevenção/tratamento da doença enxerto-contra-hospedeiro (DECH). No entanto, mesmo no TPH autólogo, há uma perda significativa de imunidade, justificando a recomendação

de vacinação pós-transplante com um esquema semelhante ao alogénico.

Diversas condições específicas podem influenciar o programa de vacinação em receptores de TPH:

- presença de DECH e terapêutica imunossupressora: em casos de diagnóstico de DECH, especialmente com aumento relevante da imunossupressão, a vacinação pode ser adiada, mas não por mais de três

meses. Não há evidência robusta que demonstre que a vacinação possa ser um fator desencadeante ou agravante da DECH<sup>43</sup>;

- hipogamaglobulinemia: doentes com hipogamaglobulinemia grave têm risco aumentado de infecções bacterianas graves e resposta vacinal diminuída; Se a recuperação for esperada em curto prazo, a vacinação pode ser adiada; caso contrário, deve ser

**Tabela 3** – Recomendações vacinais para doentes após TPH

Vacinas	Meses após o transplante										
	3	4	5	6	7	8	12	13	15	18	24
Influenza <sup>a</sup>	I				X <sup>#</sup>						
COVID-19 (SARS-CoV-2)	I				X <sup>#</sup>	X			X		
Pneumo20 <sup>b</sup>	I	X		X		X			X		
Pneumo23 <sup>b</sup>	I									X <sup>\$</sup>	
HiB	I				X		X				X
Vírus sincicial respiratório <sup>c</sup>					X						
VHB	I				X	X		X			
Tdpa <sup>d</sup>	I				X		X			X	
VIP	I				X		X			X	
MenACWY	I				X		X				
MenB	I				X		X				
HPV <sup>e</sup>	I				X		X	X			
Varicela e zoster <sup>f</sup>	I				X		X				
VASPR <sup>g</sup>	V								X <sup>ε</sup>	X <sup>ε</sup>	
Febre amarela <sup>h</sup>	V								X <sup>ε</sup>	X <sup>ε</sup>	

Pneumo20: vacina antipneumocócica conjugada 20 valente; Pneumo23: vacina antipneumocócica polissacarídica 23 valente; HiB: vacina anti-*Haemophilus influenzae* tipo b; VHB: vacina anti-Hepatite B; Tdpa: vacina anti-tétano, difteria e pertussis (acelular); VIP: vacina inativada anti-poliomielite; MenACWY: vacina anti-meningococcus ACWY; MenB: vacina anti-meningococcus B; HPV: vacina anti-papilomavírus; VASPR: vacina anti-sarampo, parotidite epidémica e rubéola

#: Reforço vacinal anual;

\$: Uma dose de reforço deve ser administrada 5 anos após a última dose de Pneumo23;

ε: A vacinação deve ser considerada nos doentes seronegativos.

a) A vacina contra o vírus da gripe é recomendada anualmente a partir de seis meses após o transplante. Em doentes com DECH grave ou linfopenia acentuada, um reforço com uma segunda dose pode ser considerado quatro semanas após a primeira. A vacinação deve ser feita anualmente no início do outono/inverno e mantida até pelo menos seis meses após a interrupção de qualquer terapia imunossupressora. Durante um surto ou se o transplante ocorrer durante o período sazonal da gripe, a vacina pode ser antecipada para três meses após o transplante, com uma dose de reforço quatro semanas após a primeira.<sup>45</sup>

b) A vacina contra *Streptococcus pneumoniae* pode ser iniciada tanto aos três meses quanto aos nove meses após o TPH, sem diferenças significativas na capacidade de gerar uma resposta vacinal, permitindo adaptação ao estado clínico do doente.<sup>46</sup> A resposta vacinal é mais eficaz quando se inicia com a vacina antipneumocócica conjugada, preferencialmente a 20-valente, que amplia a cobertura de serótipos de *S. pneumoniae*. A primovacinação é realizada com três doses, administradas aos 3, 5 e 7 meses pós-TPH. Uma dose de reforço administrada seis meses após a primovacinação (pelo menos um ano após o TPH) aumenta a resposta imunológica, embora possa estar associada a mais reações adversas.<sup>46,47</sup> Posteriormente, a vacina polissacarídica é aplicada dois meses após a dose de reforço da vacina conjugada, visando aumentar a proteção contra serótipos adicionais.<sup>48</sup> A revacinação com a vacina pneumocócica polissacarídica pode ser feita cinco anos após a última dose em doentes com menos de 65 anos, para manter uma proteção sustentada.

c) Estão disponíveis duas novas vacinas contra o vírus sincicial respiratório (VSR), uma vacina recombinante adjuvada monovalente e uma vacina recombinante não adjuvada bivalente. Ambas demonstraram eficácia > 80% na prevenção de infecção do trato respiratório inferior pelo VSR em doentes com > 60 anos.<sup>4,50</sup> Apesar de não existirem estudos específicos destas vacinas nos doentes submetidos a TPH, estas poderão ser consideradas em doentes > 60 anos a partir dos 6 meses após o transplante. Caso a decisão seja pela vacinação, a vacina adjuvante poderá ter vantagem devida à sua maior imunogenicidade. A vacinação contra tétano, difteria e tosse convulsa deve ser iniciada com a vacina Tdpa após o transplante. Na idade adulta, os reforços são realizados com a vacina combinada contra tétano e difteria em doses reduzidas (Td). Vacinas com altas doses de toxoide diftérico e tosse convulsa (DTPa) não são recomendadas rotineiramente em adultos saudáveis devido ao risco aumentado de efeitos adversos, embora alguns centros de transplantes possam considerar seu uso para aumentar a resposta vacinal.

d) A vacinação contra tétano, difteria e tosse convulsa deve ser iniciada com a vacina Tdpa após o transplante. Na idade adulta, os reforços são realizados com a vacina combinada contra tétano e difteria em doses reduzidas (Td). Vacinas com altas doses de toxoide diftérico e tosse convulsa (DTPa) não são recomendadas rotineiramente em adultos saudáveis devido ao risco aumentado de efeitos adversos, embora alguns centros de transplantes possam considerar seu uso para aumentar a resposta vacinal.

e) Deve ser administrada em indivíduos até aos 26 anos (pode ser considerada até aos 45 anos).

f) A vacina viva attenuada contra a varicela só deve ser administrada após completa reconstituição imunológica e ausência de imunossupressão. A vacina recombinante contra o herpes zoster pode ser administrada no pós-transplante precoce, com uma eficácia vacinal de cerca de 68% em indivíduos autotransplantados.<sup>51</sup> A avaliação de anticorpos IgG para varicela deve ser feita a partir de 24 meses após o transplante e após mais de um ano sem imunossupressão. Em doentes seronegativos, a vacinação com vacina viva deve ser considerada.

g) Deve realizar-se a determinação de anticorpos IgG contra sarampo, rubéola e parotidite. Em doentes seronegativos, a vacinação deve ser considerada se não houver contra-indicação para vacina viva attenuada.

h) A vacina contra a febre amarela só deverá ser feita a partir dos 24 meses após o transplante (alogénico ou autólogo) e mais de 1 ano após a suspensão de imunossupressão sistémica. Até esse momento, o doente deve ser desaconselhado a viajar para áreas endémicas para a febre amarela, especialmente se houver surtos da doença.

iniciada e, se necessário, repetida após a recuperação;

- administração de fármacos anti-CD20 e de imunoglobulina (ver Introdução).

A infusão de linfócitos do dador não tem efeito negativo na resposta vacinal.

### Recomendações vacinais

A vacinação com vacinas inativadas inicia-se, regra geral, seis meses após TPH; no caso específico da vacinação contra *S. pneumoniae*, a vacinação pode ser iniciada mais precocemente (a partir dos três meses)<sup>44</sup> – ver Tabela 3.<sup>45-51</sup>

No caso da vacinação com vacinas vivas atenuadas, esta só pode ocorrer 24 meses após o TPH e se não houver nenhuma contra-indicação para vacinas vivas (ausência de sinais de recidiva, ausência de imunossupressão, ausência de sinais de DECH).

A Fig. 1 sumariza as recomendações de vacinação e controlo de proteção vacinal para a hepatite B em doentes submetidos a TPH. No caso dos doentes cujo doseamento de anti HBc era positivo anteriormente ao TPH devem ser sempre considerados anti HBc positivo, mesmo que negativem o anti HBc, e devem fazer quimioprofilaxia com entecavir durante o período peritransplante. A suspensão do entecavir só deve ocorrer após confirmação do título de anti-HBs ≥ 10UI/mL.

### Vacinas em situações especiais

As vacinas inativadas contra a febre tifoide, cólera, encefalite japonesa, raiva e hepatite A podem ser consideradas seis meses após o TPH, e de acordo com o risco epidemiológico do doente.

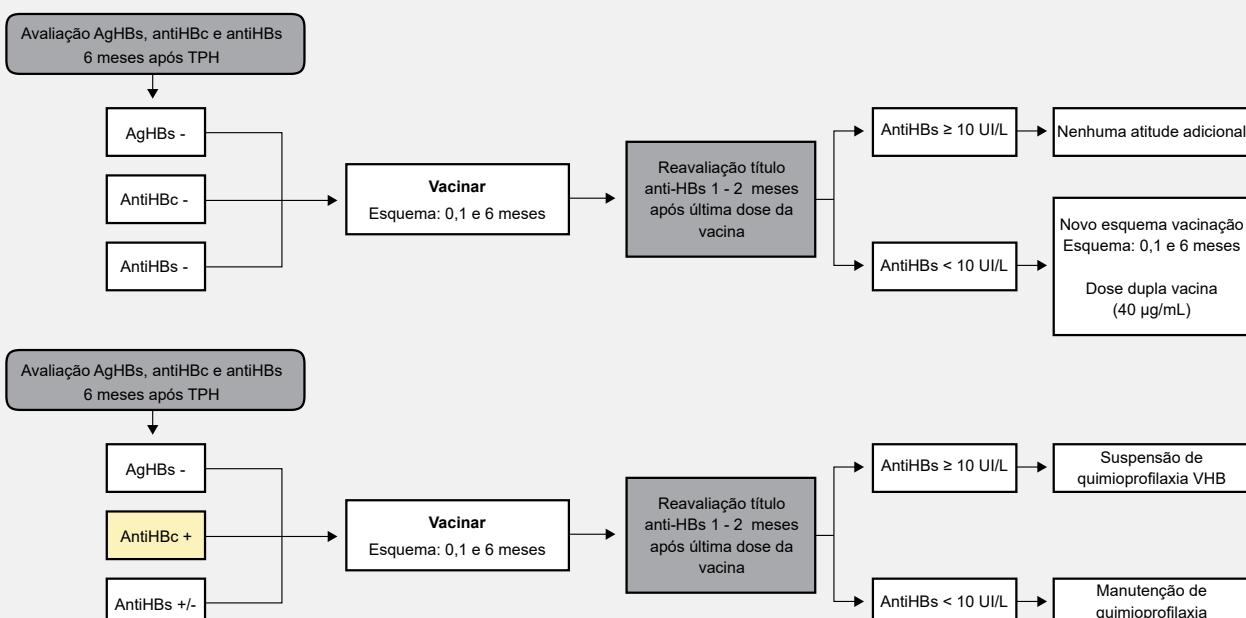
### VACINAÇÃO NO DOENTE COM INFECÇÃO POR VIH

O limiar para a vacinação dos doentes com infecção por VIH deve ser baixo, dado existir maior risco de infecção por agentes infecciosos preveníveis por vacinação.<sup>45</sup> A Tabela 4 do Apêndice 2 (Apendice\_02.pdf: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22966/15822>) reúne as indicações vacinais.

### Particularidades da imunossupressão

A resposta imunológica à vacinação é frequentemente subótima, pois apesar de melhorar com a recuperação imunológica induzida pela terapêutica antirretrovírica combinada (TARc), esta parece decair a um ritmo mais acelerado quando comparada com a população geral. Ainda assim, muitas destas vacinas oferecem proteção e é possível melhorar a sua imunogenicidade com esquemas vacinais modificados (i.e., com doses mais elevadas ou mais frequentes), sem compromisso da segurança vacinal.<sup>52,53</sup>

De uma forma geral, as vacinas inativadas podem ser usadas de forma segura, enquanto as vacinas vivas atenuadas são contra-indicadas.



**Figura 1** – Recomendações, tempos de vacinação e controlo de proteção vacinal para a hepatite B em doentes submetidos a Transplante Hematopoiético

Tabela 4 – Erros inatos da imunidade, indicações e contra-indicações vacinais

	Tdpa	Td	VIP	Hib	VHB	HPV	Influenza	Herpes zoster	Pneumococica		Meningocóica		COVID-19	VASPR	Varicela (VVZ)
									Conjug	Polissac	ACWY	B			
CID							a	b						c	c
CID com características associadas ou sindrómicas															
DiGeorge incompleto <sup>d</sup>														c	c
Ataxia-Telangiectasia							a							c	c
Sínd. HiperIgE AD															
Sínd. HiperIgE AR							a	b						c	c
Sínd. Wiskott Aldrich							a	b							
Défices predominantes de anticorpos															
Def. minor de anticorpos <sup>e</sup>															
Def. major de anticorpos <sup>f</sup>															
Disregulação Imune														-	-
Defeitos congénitos dos fagócitos <sup>f</sup>															
DGC e neutropenia															
LAD e def. grânulos citotóxicos															
Defeitos da Imunidade Inata e Intrínseca a condicionar risco de:															
Infecções bacterianas							g				g		g		
Infecções víricas graves								a	b						
Infecções por micobactérias															
Infecções por parasitas/fungos														h	h
Doenças auto inflamatórias															
Défices do complemento <sup>i</sup>															
Fenocópias															
Mut. somáticas															
Autoanticorpos													j	j	
Sínd. de Good															

Sem risco, recomendada;

Sem risco, benefício duvidoso;

Risco diminuto, benefício comprovado;

Risco acrescido, contraindicado.

CID: imunodeficiência combinada; AD: autossómico dominante; AR: autossómico recessivo; DGC: doença granulomatosa crónica; LAD: deficiência de adesão leucocitária

a) Especialmente recomendada no défice CD40/CD40L, AT, WAS, STK4, DOCK8, SPINK5, NEMO e defeitos da imunidade inata e intrínseca associada a suscetibilidade aumentada a infecções víricas (WHIM e défice de RHOH)<sup>27,56,57</sup>;b) Especialmente recomendada nos CID NK-, WAS, DOCK8, SPINK5 e defeitos da imunidade inata e intrínseca associada a suscetibilidade aumentada a infecções víricas (WHIM e défice de RHOH)<sup>27,57</sup>;c) Podem ser administradas apenas se: linfócitos T CD4 ≥ 500 células/µL, células T CD8 ≥ 200 células/µL e uma normal proliferação em resposta a mitogénios<sup>27,57</sup>;d) Síndrome de DiGeorge completa assemelha-se a uma SCID, pelo que deve seguir as mesmas orientações deste grupo<sup>57</sup>;

e) Défice isolado de classe, subclasse ou alterações funcionais dos anticorpos;

f) Imunodeficiência comum variável, hipo/agamaglobulinemia ou síndromes de hiper-IgM;

g) É aconselhado realizar o reforço de vacinas contra agentes encapsulados - pneumococo, Hib, meningococo (MenACWY e MenB) - bem como, se possível, controlar a resposta humoral às mesmas<sup>27</sup>;h) Reportada doença disseminada após administração de vacinas vivas atenuadas numa coorte de doentes com STAT1 GOF53<sup>62</sup>;i) Todas as vacinas do PNV são consideradas seguras e eficazes. As vacinas contra agentes encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*), são altamente recomendadas. É aconselhável monitorizar as respostas vacinais sempre que possível e administrar doses de reforço consoante a durabilidade dos níveis de anticorpos protetores<sup>56</sup>;j) Doentes com autoanticorpos contra IFN não devem receber vacinas vivas atenuadas.<sup>58,59</sup>

A reconstituição imunológica no doente sob TARc reduz o risco de efeitos adversos, havendo risco-benefício a favor da vacinação com vacinas vivas. Assim, a VASPR, a vacina contra o vírus varicela zoster (VVZ) e contra a febre amarela podem ser administradas no doente com bom controlo virológico e imunológico.<sup>52,54</sup>

### Vacinas inativadas

Devem ser efetuadas preferencialmente em doentes com supressão virológica e reconstituição imunológica (contagem de linfócitos T CD4+ ≥ 200/µL ou ≥ 15%)<sup>55</sup>; a vacinação deve, no entanto, ser considerada independentemente da supressão virológica e reconstituição imunológica naqueles cujo risco de aquisição de doença natural

prevenível pela vacinação é alto, com repetição do esquema vacinal após recuperação imunológica.<sup>52</sup>

Não são recomendados esquemas de vacinação rápidos como primeira linha e deve ser considerado o doseamento de títulos de anticorpos pós-vacinação se esta ocorreu aquando de contagem de linfócitos T CD4+ < 200/µL (< 15%) e/ou ausência de supressão virológica.<sup>55</sup>

### Vacinas vivas atenuadas (replicantes)

A sua administração deve ser adiada até à recuperação imunológica sob TARc,<sup>55</sup> sendo contraindicadas com contagem de linfócitos T CD4+ < 200/µL ou < 15% (compromisso imunológico grave).

Com contagem de linfócitos T CD4+ entre 200 - 350/µL (compromisso imunológico moderado): deve ser usado o senso clínico para ajudar na decisão de administração de vacinas vivas. Se a probabilidade de exposição ao agente infecioso coberto pela vacina viva for elevada, o risco de complicações associadas à infecção natural é superior ao risco de efeitos adversos associados à vacinação. A supressão virológica do VIH num doente sob TARc aumenta a segurança e imunogenicidade da vacinação.<sup>52</sup>

A coadministração de múltiplas vacinas replicantes não é recomendada pela incerteza sobre imunogenicidade e eficácia. É recomendado um intervalo de, pelo menos, quatro semanas entre a administração de vacinas vivas.<sup>52</sup>

### Efeitos da vacinação na carga vírica do VIH

Foram reportados aumentos transitórios, embora não clinicamente significativos, da carga vírica após a administração de determinadas vacinas, que por si só não constituem um obstáculo à vacinação.<sup>52</sup>

### ERROS INATOS DA IMUNIDADE

Os erros inatos da imunidade (EII) englobam um grupo heterogéneo de doenças que comprometem o sistema imunológico, afetando tanto seu desenvolvimento quanto sua função. Este texto visa explorar as doenças cujas características exigem modificações na vacinação dos doentes afetados, estando a informação globalmente resumida na Tabela 4.<sup>56-59</sup> Informação adicional de recomendações e contra-indicações vacinais detalhadas por patologia encontra-se descrita na Tabela 5.<sup>57-61</sup>

### NOTAS FINAIS

No hospedeiro adulto imunocomprometido a vacinação é relevante ao permitir reduzir o risco de infecção ou de infecção grave. As contra-indicações vacinais de acordo com o conhecimento atualizado são essenciais e é fundamental aproveitar o melhor tempo de vacinação para potenciar a

eficácia vacinal que pode estar diminuída, ou muito diminuída, por ação dos fármacos e pela doença. Novos fármacos no arsenal terapêutico, novas vacinas e dados de evidência científica a emergir, tornam este processo muito dinâmico e a necessitar de constante atualização.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à NOBOX o excelente apoio logístico e o suporte na formatação do manuscrito.

### CONTRIBUTO DOS AUTORES

CA: Desenho e elaboração do artigo, escrita e revisão crítica do manuscrito.

SP, FC, JM, CNS, AP, LRD: Escrita e revisão crítica do manuscrito.

JO: Desenho e elaboração do artigo, revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

### CONFLITOS DE INTERESSE

CA foi palestrante em reuniões da Astra-Zeneca e da Abbvie-Lda; participou em acções de formação da Pfizer e teve apoio para participação em reuniões científicas da Astra-Zeneca e Feres Farma.

SP teve apoio referente à participação como palestrante em reuniões científicas e atividades de consultoria, apoio nas deslocações a reuniões científicas e acções de formação das empresas Gilead, GSK, ViiV Healthcare, Pfizer e Amgen.

FC teve apoio da Merck Sharp and Dohme para participar em reuniões científicas.

AP teve apoio para a realização de investigação científica, organização de cursos e participação em conferências médicas e em conselhos consultivos e palestras das seguintes empresas farmacêuticas: Merck, Sharp and Dohme, ViiV Healthcare, Gilead Sciences, Pfizer, Janssen Cilag e Takeda.

JO recebeu honorários por consultadoria e/ou apoio a reuniões científicas, comunicações e ensino e/ou investigação e publicações, das seguintes empresas farmacêuticas: Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Sanofi Portugal e ViiV Healthcare.

Os restantes autores declararam não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

**Tabela 5** – Considerações adicionais de vacinação por classificação de erro inato

Erros inatos	Recomendações vacinais
<b>a) SCID (Severe CID)</b> Manifestam-se nos primeiros meses de vida. O TPH e a terapêutica génica são as únicas opções curativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Têm contraindicação absoluta para vacinas vivas.</li> <li>Aquando da reconstituição imunológica pós-transplante, poderão ser introduzidas vacinas inativadas do PNV<sup>a</sup>.<sup>27,57</sup></li> </ul>
<b>b) CID</b> Podem apresentar resposta humoral residual	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vacinas inativadas recomendadas, mas benefício é controverso, em parte pela imunização passiva decorrente do tratamento com IgHN.</li> <li>Vacinas vivas são contraindicadas, com exceção os doentes com linfócitos T funcionais [vide c), Tabela 4].<sup>27,57</sup></li> <li>Se diminuição das células NK há indicação para vacinar contra a zona.<sup>27,57</sup></li> </ul>
<b>CID com características associadas ou sindrómicas</b> Enquadramento-se maioritariamente nas CID, partilham globalmente as recomendações acima referidas. Salientam-se as exceções na coluna ao lado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sind hiper IgE: pode haver benefício na administração de vacinas inativadas .</li> <li>NoSTAT3-LOF, vacinas de vírus vivos atenuados são seguras, mas algumas formas recessivas a sua administração depende da função dos linfócitos T [vide c), Tabela 4].<sup>27,57</sup></li> <li>Síndrome de DiGeorge incompleto, WAS e AT: são recomendadas as vacinas conjugadas contra agentes encapsulados. A administração de vacinas de vírus vivos atenuados depende da função dos linfócitos T (vide c), Tabela 4), à exceção do WAS, no qual todas as vacinas vivas atenuadas devem ser evitadas.<sup>57</sup></li> <li>Alguns doentes beneficiam da administração da vacina contra o VPH e a zona [vide a) e b), Tabela 4].</li> </ul>
<b>Défices predominantes de anticorpos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Défices <i>minor</i><sup>b</sup>: recomendadas todas as vacinas do PNV, sendo preferível a administração de vacinas conjugadas.<sup>27,57</sup></li> <li>Défices <i>major</i><sup>c</sup>: vacinas inativadas são seguras, a sua eficácia é controversa. A reposição com IgHN pode colmatar alguma proteção mas não para a gripe e VPH, cujos anticorpos específicos podem estar insuficientemente representados nas formulações disponíveis.<sup>27,57</sup></li> <li>Vacinas vivas atenuadas são contraindicadas.<sup>27,57</sup></li> </ul>
<b>Doenças de desregulação imune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vacinas inativadas: globalmente seguras, mas faltam estudos de eficácia.<sup>58</sup></li> <li>Faltam dados relativos a vacinas vivas atenuadas, devendo a sua administração ser avaliada individualmente.<sup>27,58</sup></li> </ul>
<b>Defeitos congénitos de fagócitos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Salienta-se a importância da vacina anual da gripe, pelo aumento da mortalidade por gripe nos casos de coinfecção estafilocócica.<sup>27,58</sup></li> <li>Vacinas de vírus vivos atenuados: contraindicadas em doentes com alterações na função citotóxica dos linfócitos, defeitos de adesão dos leucócitos ou dos grânulos citotóxicos.<sup>27</sup></li> <li>Vacinas de bactérias vivas atenuadas: contraindicadas em todo o grupo.<sup>27</sup></li> </ul>
<b>Defeitos da imunidade intrínseca e inata</b> Condicionam suscetibilidade aumentada a diferentes tipos de agentes infeciosos, nomeadamente se a:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bactérias: contraindicadas vacinas de bactérias vivas atenuadas.<sup>27</sup></li> <li>Vírus: contraindicadas vacinas de vírus vivos atenuados.<sup>58-61</sup></li> <li>Micobactérias: contraindicadas vacinas de bactérias vivas atenuadas.<sup>27,58</sup></li> <li>Parasitas e fungos: vacinas vivas atenuadas devem ser administradas com precaução, por risco de doença disseminada.<sup>62</sup></li> </ul>
<b>Défices de complemento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendam-se todas as vacinas do PNV, especialmente a agentes encapsulados, para os quais se deve monitorizar a resposta vacinal e, se necessário, administrar doses de reforço.</li> </ul>
<b>Fenocópias</b>	<p>As recomendações vacinais assemelham-se às da população geral, com exceção de doentes com:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>autoanticorpos anti-IFN: vacinas vivas atenuadas são contraindicadas<sup>58,59</sup>;</li> <li>síndrome hemolítico-urémico atípica medicados com anticorpo monoclonal anti-C5: tem as recomendações vacinais dos défices de complemento<sup>56,57</sup>;</li> <li>síndrome de Good: tem as recomendações vacinais dos défices <i>major</i> de anticorpos.<sup>60</sup></li> </ul>

AT: síndrome ataxia-telangiectasia; CID: imunodeficiência combinada; DGC: doença granulomatosa crônica; IgHN: imunoglobulina humana normal; NK: *natural killer*; PNV: plano nacional de vacinação; SCID: Imunodeficiência combinada grave; TPH: transplante de progenitores hematopoiéticos; WAS: síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)

a) Víde secção "Recomendações vacinais nos recetores de transplante de progenitores hematopoiéticos"

b) Défice isolado de classe, subclasse ou alterações funcionais dos anticorpos;

c) Imunodeficiência comum variável, hipo/agamaglobulinemia ou síndromes de hiper-IgM.

## REFERÊNCIAS

- Infectious Diseases Society of America, Centers for Disease Control and Prevention. General best practice guidelines for immunization: altered immunocompetence. [consultado 2025 jan 03]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>.
- Public Health Agency of Canada. Immunization of immunocompromised persons: Canadian immunization guide. [consultado 2025 fev 05]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>.
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Australian immunisation handbook: vaccination for people who are immunocompromised. 2022. [consultado 2025 fev 05]. Disponível em: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-who-are-immunocompromised#page-history>.
- Immunisation Advisory Centre. Vaccination of special groups. [consultado 2025 fev 05]. Disponível em: <https://www.immune.org.nz/immunisation/programmes/special-groups>.
- Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 018/2020 de 27/09/2020 - programa nacional de vacinação 2020. Lisboa: DGS; 2020.
- Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16:442-9.
- Espi M, Koppe L, Fouque D, Thaunat O. Chronic kidney disease-associated immune dysfunctions: impact of protein-bound uremic retention solutes on immune cells. *Toxins.* 2020;12:300.
- Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing.* 2019;16:25.
- Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17:856-79.
- Agência Europeia de Medicamentos. Resumo das características do medicamento - IMVANEX. [consultado 2025 mar 03]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220722156674/anx\\_156674\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220722156674/anx_156674_pt.pdf).
- Leung J, Anderson TC, Dooling K, Xie F, Curtis JR. Recombinant zoster vaccine uptake and risk of flares among older adults with immune-mediated inflammatory diseases in the US. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:1833-41.
- Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR, Mallen CD, Zhang W, Doherty M, et al. Association between inactivated influenza vaccine and primary care consultations for autoimmune rheumatic disease flares: a self-controlled case series study using data from the Clinical Practice Research Datalink. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1122-6.
- Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, Mateus E, Hyrich KL, Gossec L, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:695-709.
- Lenfant T, Jin Y, Kirchner E, Hajj-Ali RA, Calabrese LH, Calabrese C. Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology.* 2021;60:5149-157.
- Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emani S, Desai S. Safety of the zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: a single center's experience with 400 patients. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2:357-61.
- Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. General best practice guidelines for immunization: best practices guidance of the advisory Committee on immunization practices. [consultado 2025 mar 03]. Disponível em: [https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html](https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-best-practices/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html).
- See KC. Vaccination for the prevention of infection among immunocompromised patients: a concise review of recent systematic reviews. *Vaccines.* 2022;10:800.
- Shapiro JR, Corrado M, Perry J, Watts TH, Bolotin S. The contributions of T cell-mediated immunity to protection from vaccine-preventable diseases: a primer. *Hum Vaccin Immunother.* 2024;20.
- Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg.* 2019;23:50-74.
- Centers for Disease Control and Prevention. Special situations. 2024. [consultado 2025 set 10]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-best-practices/special-situations.html>.
- Bader MS, McKinsey DS. Postexposure prophylaxis for common infectious diseases. *Am Fam Physician.* 2013;88:25-32.
- Lachiewicz AM, Srinivas ML. Varicella-zoster virus post-exposure management and prophylaxis: a review. *Prev Med Rep.* 2019;16:101016.
- UK Health Security Agency. Guidelines on post-exposure prophylaxis (PEP) for varicella or shingles. 2025. [consultado 2025 mar 05]. Disponível em: <https://khub.net/documents/135939561/1148216158/Guidelines+on+post-exposure+prophylaxis+%28PEP%29+for+varicella+or+shingles+%28February+2025%29UKHSA+guidelines-on-VZ+post-exposure+prophylaxis-February2025.pdf/e8ba0919-00a4-2546-a6a3-d83c12fd3b00?t=1740412523759>.
- Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:311-7.
- UK Health Security Agency. Varicella. In: Immunisation against infectious disease: the green book. 2021. [consultado 2025 mar 05]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/post-exposure-prophylaxis-for-chickenpox-and-shingles>.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomlyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44-100.
- Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, et al. Vaccination in immunocompromised host: recommendations of Italian primary immunodeficiency network centers (IPINET). *Vaccine.* 2018;36:3541-54.
- Stosor V, Zembower TR, editors. Infectious complications in cancer patients. Vol 161. Cham: Springer International Publishing; 2014.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:39-52.
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:175628641983657.
- Grebenciucova E, Pruitt A. Infections in patients receiving multiple sclerosis disease-modifying therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:88.
- Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier J, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15:879-913.
- Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benanu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESMCID study group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [III]: agents targeting interleukins, immunoglobulins). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:S21-40.
- Lenti MV, Luu S, Carsetti R, Osier F, Ongwang R, Nnodu OE, et al. Asplenia and spleen hypofunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8:71.
- Luu S, Spelman D, Woolley IJ. Post-splenectomy sepsis: preventative strategies, challenges, and solutions. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2839-51.
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hypsplenic states. *Lancet.* 2011;378:86-97.
- Lizamma A, Merlin R, Bency X, Princy J, Kumari R, Gaddam L. Microscopic study of human spleen in different age groups. *Int J Res Med Sci.* 2017;3:1701-6.
- Chong J, Jones P, Spelman D, Leder K, Cheng AC. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hypsplenia: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect.* 2017;145:397-400.
- Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *J Br Surg.* 1991;78:1031-8.

40. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:359-68.
41. South Australian Expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance. Splenectomy vaccination and antimicrobial prophylaxis (adult) clinical guideline. 2019. [consultado 2024 jan 10]. Disponível em: [https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/7d9c4800412ad856b9d6bfe8f09fe17d/Clinical\\_Guideline\\_Splenectomy\\_Vaccination%2B%26%2Bantimicrobial\\_Prophylaxis\\_v1.2.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWO RKSPACE-7d9c4800412ad856b9d6bfe8f09fe17d-p4gFnEL](https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/7d9c4800412ad856b9d6bfe8f09fe17d/Clinical_Guideline_Splenectomy_Vaccination%2B%26%2Bantimicrobial_Prophylaxis_v1.2.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWO RKSPACE-7d9c4800412ad856b9d6bfe8f09fe17d-p4gFnEL)
42. 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. *Clin Transplant*. 2019;33:e13563.
43. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, et al. Vaccination of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Vaccine*. 2011;29:2825-33.
44. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1392-401.
45. Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood*. 2016;127:2824-32.
46. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged  $\geq 2$  years: an open-label study. *Clin Infect Dis*. 2015;61:313-23.
47. Langedijk AC, van Aalst M, Meek B, van Leeuwen EM, Zeerleder S, Meijer E, et al. Long-term pneumococcal vaccine immunogenicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vaccine*. 2019;37:510-5.
48. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, Camara Rde L, Martino R, et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine*. 2010;28:2730-4.
49. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory syncytial virus prefusion f protein vaccine in older adults. *New Eng J Med*. 2023;388:595-608.
50. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion f vaccine in older adults. *New Eng J Med*. 2023;388:1465-77.
51. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation. *JAMA*. 2019;322:123.
52. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, French N, Heyderman R, et al. British HIV association guidelines on the use of vaccines in HIV - positive adults 2015. *HIV Med*. 2016;17:S2-81.
53. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, Infectious Diseases Society of America. AIDS info immunizations for preventable diseases in adults and adolescents with HIV. 2023. [consultado 2025 fev 24]. Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/immunizations>.
54. Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, Colasanti JA, Jain MK, Short WR, et al. Primary care guidance for persons with human immunodeficiency virus: 2020 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e3572-605.
55. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 12.0. 2023. [consultado 2025 set 23]. Disponível em: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>.
56. Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) complement guideline: deficiencies, diagnosis, and management. *J Clin Immunol*. 2020;40:576-91.
57. American Academy of Pediatrics. Immunization and other considerations in immunocompromised children. In: Red Book: 2024–2027 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33<sup>rd</sup> ed. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2024.
58. Bonilla FA. Update: vaccines in primary immunodeficiency. *J Allerg Clin Immunol*. 2018;141:474-81.
59. Bastard P, Michailidis E, Hoffmann HH, Chbihi M, Le Voyer T, Rosain J, et al. Auto-antibodies to type I IFNs can underlie adverse reactions to yellow fever live attenuated vaccine. *J Experiment Med*. 2021;218:e20202486.
60. Kabir A, Alizadehfar R, Tsoukas CM. Good's syndrome: time to move on from reviewing the past. *Front Immunol*. 2022;12:815710.
61. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63:1-30.
62. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127:3154-64.