

Vacinas contra SARS-CoV-2 e seus Efeitos Frente à Mortalidade em Pacientes Transplantados: Uma Revisão Sistemática com Metanálise

Arthur Lacerda Rocha¹ , Eveline Pipolo Milan² , Renan Oliveira de Carvalho Caminha^{1*} ,
Daniel Felipe Fernandes Paiva³ 

1. Universidade Federal do Rio Grande do Norte  – Centro de Ciências da Saúde – Natal (RN) – Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Norte  – Departamento de Infectologia – Natal (RN), Brasil.
3. Universidade Estadual de Campinas  – Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Piracicaba (SP), Brasil.

*Autor correspondente: renancuteco@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Jun 08, 2024 | Aceito: Jun 26, 2024

RESUMO

Objetivos: Com o avançar da pandemia e o melhor conhecimento da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), novas maneiras de enfrentar essa enfermidade vieram à tona. Assim, propomos esta revisão sistemática para entender melhor a ação das vacinas no combate à mortalidade causada por esse vírus, em especial nos pacientes transplantados. **Métodos:** Nesta revisão sistemática com metanálise, os revisores analisaram 389 artigos elegíveis de acordo com os critérios utilizados e selecionaram cegamente os estudos que traziam dados sobre pacientes transplantados e mortalidade, resultando no total de 15 trabalhos inseridos no estudo. Os resultados da triagem foram adicionados a uma planilha e seus dados compilados. **Resultados:** Dos 15 artigos incluídos, foi possível observar uma queda significativa nos índices de mortalidade geral dos pacientes vacinados, exceto nos estudos que utilizaram o imunizante de vírus inativado. Além disso, a mortalidade dos pacientes infectados mesmo após a vacinação manteve-se próxima à do grupo dos não vacinados, assim como a necessidade de ventilação mecânica. **Conclusão:** A imunização dos pacientes transplantados é capaz de reduzir significativamente os índices de mortalidade dessa parcela da população. No entanto, por terem uma taxa de soroconversão reduzida, diferentes maneiras de atingir uma resposta imune adequada devem ser consideradas.

Descritores: SARS-CoV-2; COVID-19; Vacinas; Transplantados; Eficácia; Mortalidade.

Vaccines Against SARS-CoV-2 and their Effects on Mortality in Transplant Patients: A Systematic Review with Meta-analysis

ABSTRACT

Objectives: With the advancement of the pandemic and better knowledge of coronavirus disease 2019 (COVID-19), new ways of tackling this disease have come to light. Therefore, we propose this systematic review to better understand the action of vaccines in combating mortality caused by this virus, especially in transplant patients. **Methods:** In this systematic review with meta-analysis, the reviewers analyzed 389 eligible articles according to the criteria used and blindly selected the studies that provided data on transplant patients and mortality, resulting in 15 works included in the study. The screening results were added to a spreadsheet, and data was compiled. **Results:** Of the 15 articles included, it was possible to observe a significant drop in the overall mortality rates of vaccinated patients, except in studies that used the inactivated virus immunizer. Furthermore, the mortality of infected patients, even after vaccination, remained close to that of the unvaccinated group, as did the need for mechanical ventilation. **Conclusion:** Immunization of transplant patients can significantly reduce mortality rates for this portion of the population. However, as they have a reduced seroconversion rate, different ways of achieving an adequate immune response must be considered.

Descriptors: SARS-CoV-2; COVID-19; Vaccines; Transplanted; Efficiency; Mortality.

INTRODUÇÃO

A atual pandemia de doença do coronavírus 2019 (COVID-19) trouxe severos agravos para pacientes com diferentes comorbidades. Diabetes, hipertensão, obesidade e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são algumas condições que causam grande aumento na taxa de mortalidade da pneumonia por COVID-19¹. Dentre esses pacientes, os receptores de transplantes de órgãos sólidos são particularmente afetados. Até 78% dos pacientes transplantados infectados necessitam de hospitalização e, desses, mais de 20% vão a óbito².

Essa alta mortalidade pode ser explicada pelo grau de imunossupressão dos pacientes que os impede de estabelecer uma resposta imune efetiva contra a infecção. Aliado a isso, outro fator importante são as características basais desses pacientes, já que esse subgrupo tende a ter outras comorbidades associadas e idade mais avançada³.

Nesse contexto, as vacinas contra a síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 [*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2)] são uma ferramenta importante de prevenção à ocorrência da doença em sua forma grave, pois, além de sua eficácia ter sido comprovada em vários estudos de Fase III, esses imunizantes estão amplamente disponíveis para a população em diversos países. Tais resultados, no entanto, ainda não foram validados para pacientes transplantados, visto que esse subgrupo foi excluído de boa parte dos ensaios clínicos^{4,5}.

Já foi demonstrado que os pacientes receptores de transplante de órgão sólido não conseguem estabelecer uma resposta imune satisfatória à vacina, visto que apresentam níveis de anticorpos e de soroconversão menores que os apresentados por grupos controle^{6,7}. Devido a esses resultados, questiona-se se o nível de proteção oferecido pela vacina é satisfatório nesse grupo em relação àquele visto na população geral.

Diante do exposto, é possível discutir a efetividade da vacinação em pacientes transplantados e se tal estratégia é, efetivamente, capaz de reduzir o número de óbitos apresentados nessa população. Portanto, esta revisão busca comparar os níveis de mortalidade e hospitalização de pacientes transplantados de órgãos sólidos que tiveram ou não seu esquema vacinal estabelecido.

MÉTODOS

Protocolo e registro

Esta revisão sistemática foi analisada e aprovada pela plataforma PROSPERO, com o registro CRD42022315426.

Estratégia de pesquisa de literatura

A estrutura, as estratégias metodológicas e o desenho do artigo foram considerados durante a seleção, com intenção de responder à seguinte pergunta: “As vacinas contra o SARS-CoV-2 influenciam a mortalidade de pacientes receptores de transplantes?” Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: dados consistentes acerca de pacientes transplantados, grupo estudado tendo recebido pelo menos uma dose de vacina contra o SARS-CoV-2 e a mortalidade desse grupo, independentemente da língua escrita, ano de publicação ou desenho metodológico do artigo. Como critérios de exclusão, os documentos do tipo carta ao editor ou documentos incompletos foram desconsiderados.

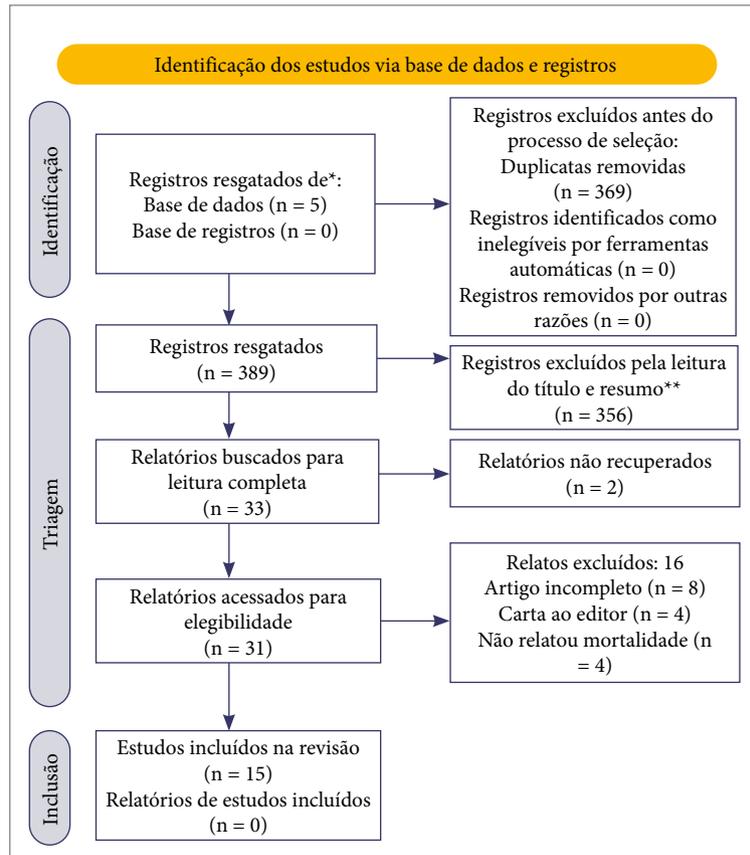
A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas Embase, PubMed, Cochrane Library, Web of Science e Scopus. Todas essas bases foram pesquisadas em 24 de maio de 2022 e não foram aplicados filtros de pesquisa, tais como data, estrutura ou nacionalidade. A comunicação com um dos autores de um artigo foi realizada com sucesso quando houve dificuldade em acessá-lo integralmente, sendo esse recuperado. Porém, esse não foi incluído por não atender aos critérios de inclusão propostos.

Durante a busca, foram utilizados os seguintes termos do Medical Subject Headings (MeSH): (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2”) AND (“COVID-19 Vaccines” OR “2019-nCoV Vaccine mRNA-1273” OR “ChAdOx1 nCoV-19” OR “BNT162 Vaccine” OR “Ad26COVS1” OR “Vaccines”) AND (“Transplantation” OR “Transplant Recipients”) AND (“Mortality” OR “Hospital Mortality”). Esses termos foram utilizados em todas as bases de busca, com seus respectivos termos de entrada, para manter a revisão o mais abrangente possível. Para a plataforma Embase, substituíram-se os termos MeSH pelos seus correspondentes Emtree.

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos e explicitados em uma conferência do grupo pesquisador. Dois revisores realizaram, de forma independente e cega, a seleção inicial dos estudos, utilizando o título e o resumo como ferramentas de triagem. Todos os estudos localizados foram adicionados ao *software* Mendeley[®] (1.19.8) com intuito de erradicar as duplicatas da análise. Os revisores analisaram 389 artigos elegíveis de acordo com os critérios utilizados. Os resultados da triagem foram adicionados a uma planilha do Google Sheets[®], sendo atingida a concordância kappa de 0,855, a qual é considerada significativa e suficiente para prosseguir com as etapas de verificação.

RESULTADOS

Dos 389 artigos triados, 33 foram selecionados para leitura integral a partir do título e resumo; entretanto, dois não puderam ser recuperados, resultando em 31 artigos lidos integralmente. Desses, oito documentos eram resumos de congressos e não foram incluídos, sendo considerados artigos incompletos; quatro cartas ao editor e quatro artigos não traziam dados relativos à mortalidade ou tinham dados incompletos, sobrando, dessa maneira, 15 artigos que obedeceram aos critérios de inclusão. Tais etapas de processamento de dados foram ilustradas no fluxograma baseado nos critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), representado na Fig. 1.



Fonte: Elaborada pelos autores conforme diagrama disponível em <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>.

Figura 1. Fluxograma PRISMA.

Para caracterização da amostra utilizada em cada estudo, os dados foram expostos na Tabela 1, constando a identificação do estudo, tipo de transplante da população, país onde o estudo foi conduzido, grupos estudados, idade dos participantes definida pelo intervalo interquartil e seus valores mínimos e máximos apresentados, além do sexo dos participantes. Houve predominância de pacientes do sexo masculino com mais de 45 anos e o país que apresentou o maior número de estudos sobre a temática foram os Estados Unidos da América.

Dentre esses 15 artigos⁸⁻²², houve destaque para duas metodologias de apresentação dos resultados. A primeira, definida como mortalidade geral, compara a taxa de óbito entre os pacientes vacinados e não vacinados, independentemente da infecção por SARS-CoV-2. Já a mortalidade relativa versa sobre a taxa de morte exclusivamente dos pacientes transplantados (vacinados ou não) e infectados pelo vírus. Nos artigos que traziam o dado de mortalidade geral, foi possível fazer o cálculo da mortalidade relativa a partir da taxa de infecção apresentada.

A Tabela 2 apresenta os dados da análise de risco de viés pela escala Newcastle-Ottawa. Todos os estudos, com exceção de Medina-Pestana et al.¹⁷, apresentaram desenho observacional, bem como seguiram uma metodologia adequada quanto aos vieses analisados. O estudo de Medina-Pestana¹⁷ apresenta um viés claro em sua comparabilidade, utilizando amostras de controle e intervenção em momentos diferentes da pandemia, demonstrando incerteza no nível de evidência proporcionado por sua metodologia.

Tabela 1. Dados epidemiológicos dos estudos selecionados.

Autor	Transplante	País do Centro	Grupo	Idade em anos mediana (IIQ)	Sexo (n)
Demir et al. ⁸	Rim	Turquia	Vacinados	45 (38-63)	M = 41 F = 41
			Não vacinados	47 (39-60)	M = 41 F = 41
Chavarot et al. ⁹	Rim	França	Vacinados	NR	NR
Bell et al. ¹⁰	Rim	Escócia	Vacinados	60 (49-69)	NR
Hippisley-Cox et al. ¹¹	Rim	Reino Unido	Vacinados	NR	NR
Callaghan et al. ¹²	Órgão sólido	Inglaterra	Não vacinados	NR	M = 1.913 F = 1.167
			Vacinados com uma dose	NR	M = 697 F = 444
			Vacinados com duas doses	NR	M = 23.848 F = 15.412
Kuczaj e Przyłowski ¹³	Coração	Polônia	Vacinados	54 (39-69)	M = 425 F = 127
			Não vacinados	NR	NR
Hall et al. ¹⁴	Órgão sólido	Canadá	Vacinados	58	M = 52 F = 25
			Não vacinados	55	M = 147 F = 73
Peters et al. ¹⁵	Coração	EUA	Vacinados	56	M = 255 F = 111
			Não vacinados	45	M = 48 F = 22
Reischig et al. ¹⁶	Rim	República Tcheca	Vacinados	58 (47-69)	M = 143 F = 83
			Não vacinados	58 (45-71)	M = 130 F = 64
Medina-Pestana et al. ¹⁷	Rim	Brasil	Vacinados	53 (45-60)	M = 140 F = 92
			Vacinados com duas doses	52-56	M = 94 F = 70
			Vacinados com 1 dose	52	M = 46 F = 22
Sutharattanapong et al. ¹⁸	Rim	Tailândia	Não vacinados	45	M = 214 F = 127
			Vacinados	55	M = 18 F = 5
			Não vacinados	48	M = 12 F = 10
Mazuecos et al. ¹⁹	Rim	Espanha	Vacinados	58 (48-68)	M = 220 F = 131
			Não vacinados	58 (47-67)	M = 78 F = 52
Bollineni et al. ²⁰	Pulmão	EUA	Vacinados	60 (20-73)	M = 9 F = 5
			Não vacinados	54 (30-62)	M = 39 F = 17
Aslam et al. ²¹	Órgão sólido	EUA	Vacinados	58	M = 879 F = 487
			Não vacinados	53	M = 349 F = 193
Saharia et al. ²²	Órgão sólido	EUA	Vacinados	NR	M = 37 F = 28

Fonte: Elaborada pelos autores. IIQ = intervalo interquartil; NR = não relatado.

Tabela 2. Análise do risco de viés.

Autor	New Castle-Ottawa
Demir et al. ⁸	6
Chavarot et al. ⁹	8
Bell et al. ¹⁰	8
Hippisley-Cox et al. ¹¹	8
Callaghan et al. ¹²	9
Kuczaj e Przyłowski ¹³	8
Hall et al. ¹⁴	8
Peters et al. ¹⁵	6
Reischig et al. ¹⁶	7
Medina-Pestana et al. ¹⁷	Ensaio clínico
Sutharattanapong et al. ¹⁸	8
Mazuecos et al. ¹⁹	8
Bollineni et al. ²⁰	8
Aslam et al. ²¹	8
Saharia et al. ²²	8

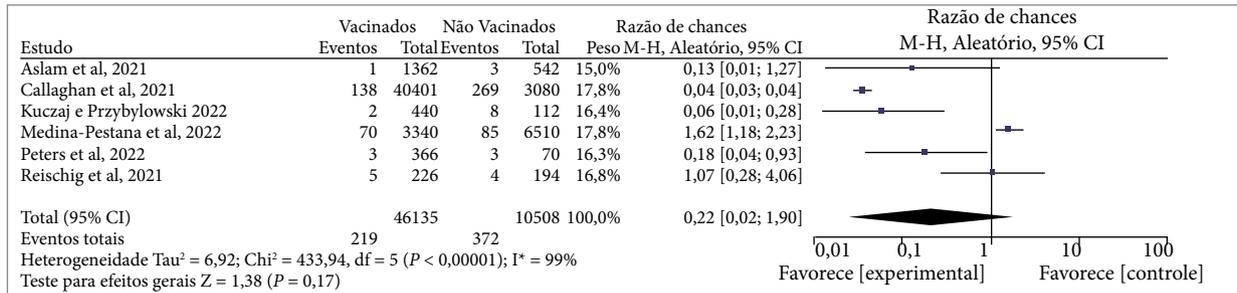
Fonte: Elaborada pelos autores.

Com relação à demonstração da mortalidade geral, principal desfecho analisado nesta revisão, a Tabela 3 apresenta a descrição dos resultados apresentados em cada estudo, diferenciando a população entre os tipos de transplante previamente recebidos, situação em relação ao esquema vacinal, número amostral de cada grupo e as taxas de mortalidade geral e percentual de infecção. Esses resultados serão comparados estatisticamente nas Figs. 2 e 3. É importante destacar que sete artigos foram excluídos dessa apresentação de resultados por não apresentarem descrição clara sobre desse dado.

Tabela 3. Descrição dos dados de mortalidade geral de pacientes transplantados e infectados por SARS-CoV-2.

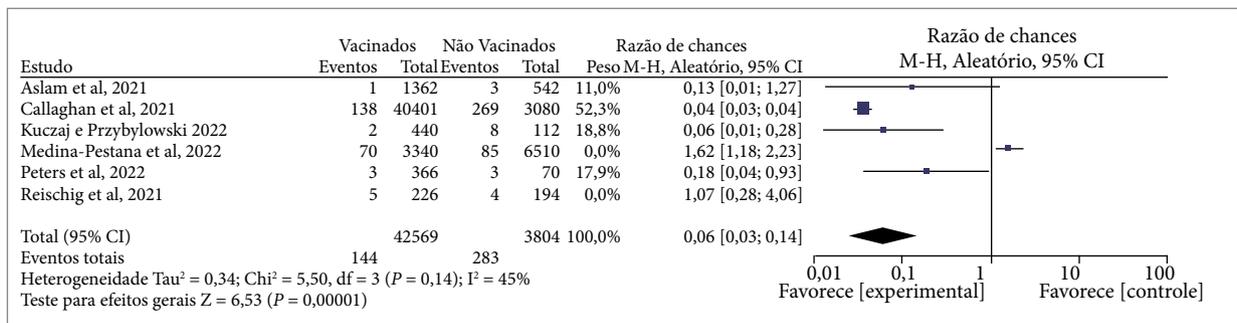
Autores	Tipo de transplante	Tamanho da amostra	Grupos	n amostral	Mortalidade geral % (n)	Infecção % (n)
Chavarot et al. ⁹	Rim	181	Vacinados	181	3,31 (6)	6,62 (12)
Bell et al. ¹⁰	Rim	3.315	Vacinados	3.119	0,83 (26)	8,30 (259)
Hippisley-Cox et al. ¹¹	Rim	4.565	Vacinados	4.565	0,11 (5)	NR
Callaghan et al. ¹²	Rim	43.481	Não vacinados	2.146	9,73 (209)	92,49 (1.985)
			Vacinados com uma dose	770	2,85 (22)	27,28 (191)
			Vacinados com duas doses	28.016	0,28 (78)	0,34 (96)
	Pâncreas + rim		Não vacinados	110	6,36 (7)	76,36 (84)
			Vacinados com uma dose	40	0,00 (0)	25,00 (10)
			Vacinados com duas doses	1.518	0,13 (2)	4,01 (61)
	Fígado		Não vacinados	588	4,93 (29)	62,92 (370)
			Vacinados com uma dose	218	1,83 (4)	15,13 (33)
			Vacinados com duas doses	6.747	0,18 (12)	2,58 (174)
	Coração		Não vacinados	127	7,00 (9)	56,69 (72)
			Vacinados com uma dose	58	3,44 (2)	20,69 (12)
			Vacinados com duas doses	1.690	0,29 (5)	4,38 (74)
	Pulmão		Não vacinados	83	18,07 (15)	69,88 (58)
			Vacinados com uma dose	44	2,27 (1)	18,18 (8)
			Vacinados com duas doses	1.062	1,03 (11)	3,86 (41)
	Intestino e multiórgão		Não vacinados	26	0,00 (0)	23,07 (6)
			Vacinados com uma dose	11	9,09 (1)	36,36 (4)
			Vacinados com duas doses	227	0,00 (0)	1,76 (4)
	Órgão sólido		Não vacinados	3.080	8,73 (269)	83,60 (2.575)
			Vacinados com uma dose	1.141	2,62 (30)	22,61 (258)
			Vacinados com duas doses	39.260	0,27 (108)	3,34 (1.314)
Kuczaj e Przybylowski ¹³	Coração	552	Vacinados	440	0,45 (2)	2,04 (9)
			Não vacinados	112	7,14 (8)	83,92 (94)
Peters et al. ¹⁵	Coração	436	Vacinados	366	0,81 (3)	19,67 (72)
			Não vacinados	70	4,28 (3)	48,57 (34)
Reischig et al. ¹⁶	Rim	420	Vacinados	226	2,21 (5)	16,37 (37)
			Não vacinados	194	2,06 (4)	22,16 (43)
Aslam et al. ²¹	Órgão sólido	1.904	Vacinados	1.362	0,07 (1)	0,88 (12)
			Não vacinados	542	0,55 (3)	19,00 (103)

Fonte: Elaborada pelos autores.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 2. Forest Plot da análise da mortalidade geral entre pacientes vacinados e não vacinados.



Fonte: Elaborada pelos autores.

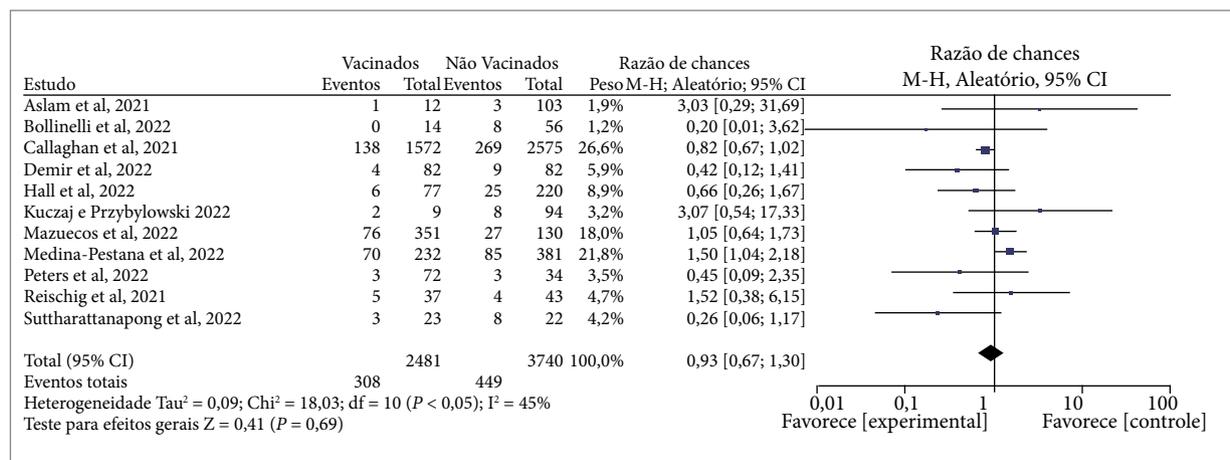
Figura 3. Forest Plot da análise da mortalidade geral entre pacientes vacinados e não vacinados, excluindo-se os dados dos artigos de Reischig et al.¹⁶ e Medina-Pestana et al.¹⁷.

A Tabela 4, desfechos secundários, apresenta a representação numérica dos achados de mortalidade relativa e necessidade de hospitalização ou ventilação mecânica. Boa parte dos relatos não explorou a necessidade de ventilação mecânica nos pacientes acometidos pela doença e, quando relatado, variou-se entre a não necessidade e até 36,1% dos infectados. Quanto à hospitalização, um maior número de estudos trouxe esse dado que apresentou alta heterogeneidade, variando de 20,7 até 92,8%. Os dados referentes à mortalidade relativa foram comparados de modo mais aprofundado nas Figs. 4 e 5. Todavia, os dados absolutos variaram de 2,9 a 36%.

Tabela 4. Descrição dos desfechos secundários.

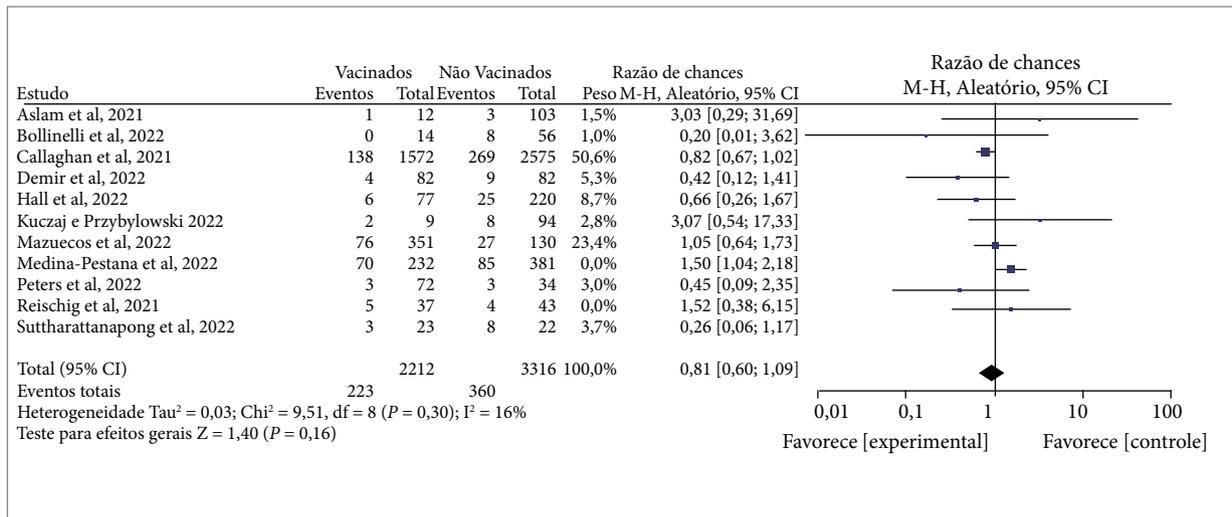
Autor	Grupo	n amostral	Mortalidade relativa % (n)	Hospitalização % (n)	Ventilação mecânica % (n)
Demir et al. ⁸	Vacinados	82	4,9 (4)	20,7 (17)	6,1 (5)
	Não vacinados	82	11,0 (9)	41,5 (34)	12,2 (10)
Chavarot et al. ⁹	Vacinados	181	50,0 (6)	67,0 (8)	NR
Bell et al. ¹⁰	Vacinados	3.119	10,0 (26)	31,0 (81)	NR
Hippisley-Cox et al. ¹¹	Vacinados	4.565	n/a	n/a	NR
Callaghan et al. ¹²	Não vacinados	3.080	10,4 (269)	NR	NR
	Vacinados com uma dose	1.141	11,6 (30)	NR	NR
	Vacinados com duas doses	39.260	8,2 (108)	NR	NR
Kuczaj e Przybylowski ¹³	Vacinados	440	22,2 (2)	NR	NR
	Não vacinados	112	8,5 (8)	NR	14,3 (11)
Hall et al. ¹⁴	Vacinados	77	7,8 (6)	50,6 (39)	11,4 (25)
	Não vacinados	220	20,8 (15)	49,1 (108)	11,4 (25)
Peters et al. ¹⁵	Vacinados	366	4,2 (3)	20,8 (15)	NR
	Não vacinados	70	8,8 (3)	29,4 (10)	NR
Reischig et al. ¹⁶	Vacinados	226	14,0 (5)	49,1 (108)	NR
	Não vacinados	194	9,0 (4)	40,0 (17)	NR
Medina-Pestana et al. ¹⁷	Vacinados	232	30,2 (70)	62,9 (146)	36,1 (84)
	Vacinados com duas doses	164	24,0 (40)	59,0 (98)	31,0 (51)
	Vacinados com uma dose	68	44,0 (30)	71,0 (48)	49,0 (33)
	Não vacinados	341	25,0 (85)	49,0 (168)	28,0 (95)
Sutharattanapong et al. ¹⁸	Vacinados	23	13,0 (3)	NR	9,0 (2)
	Não vacinados	22	36,0 (8)	NR	18,0 (4)
Mazuecos et al. ¹⁹	Vacinados	351	21,7 (76)	66,1 (232)	20,2 (71)
	Não vacinados	130	20,8 (27)	63,8 (83)	23,1 (30)
Bollinini et al. ²⁰	Vacinados	14	0,0 (0)	85,7 (12)	0,0 (0)
	Não vacinados	56	14,3 (8)	92,8 (52)	19,6 (11)
Aslam et al. ²¹	Vacinados	1.362	8,3 (1)	41,7 (5)	0,0
	Não vacinados	542	2,9 (2)	NR	NR
Saharia et al. ²²	Vacinados	66	9,1 (6)	54,5 (36)	15,15 (10)

Fonte: Elaborada pelos autores. n/a = não aplicável.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 4. Forest Plot da análise da mortalidade relativa entre pacientes vacinados e não vacinados



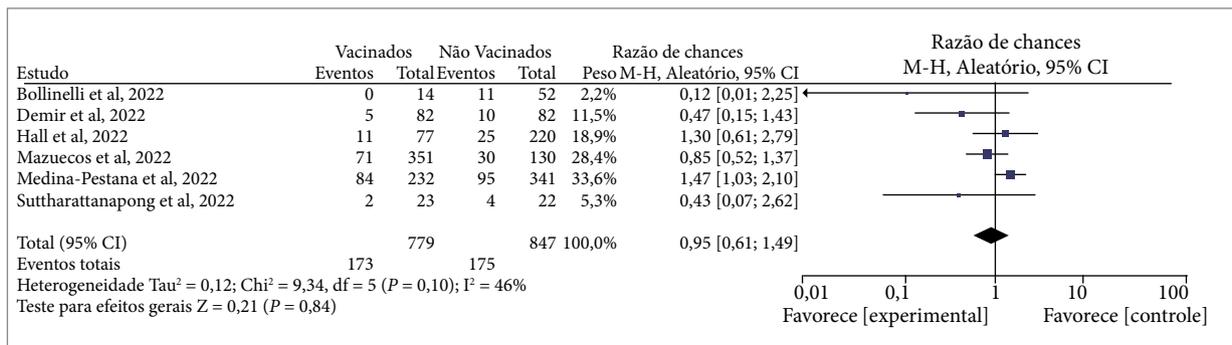
Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 5. Forest Plot da análise da mortalidade relativa entre pacientes vacinados e não vacinados, excluindo-se os dados dos artigos de Reischig et al.¹⁶ e Medina-Pestana et al.¹⁷

Neste artigo, também foram realizadas metanálises relativas aos desfechos buscados. A metanálise da mortalidade relativa encontra-se sumarizada na Fig. 4, representando o gráfico em floresta que avaliou 5.528 pacientes de 11 artigos, gerando o *odds ratio* (OR) de 0,93 (0,67-1,30) e heterogeneidade de I² = 45%. Já a Fig. 2 representa a síntese dos dados referentes à mortalidade geral, com 56.643 pacientes referidos em seis documentos e que conferiram o OR de 0,22 (0,02-1,90), entretanto com heterogeneidade de I² = 99%.

Percebemos que o artigo de Medina-Pestana et al.¹⁷ causava elevada heterogeneidade, então foi realizada uma análise sem esse artigo, tanto para a mortalidade relativa quanto para a mortalidade geral. Os dados referentes à mortalidade relativa sem o artigo de Medina-Pestana et al.¹⁷ estão representados na Fig. 5. Encontramos, então, o gráfico em floresta que analisa 5.528 pacientes localizados em 9 artigos, gerando o OR de 0,81 (0,60-1,09) e heterogeneidade de I² = 16%. Na análise de mortalidade geral, também excluímos o artigo de Reischig et al.¹⁶ porque, assim como Medina-Pestana et al.¹⁷, produzia elevada heterogeneidade e ambos comparam ondas diferentes da pandemia para cada grupo representado. Por isso, para a mortalidade geral, encontramos o gráfico em floresta representado na Fig. 3, que mostra a análise de 42.373 pacientes analisados em quatro documentos, gerando o OR de 0,06 (0,03-0,14) e heterogeneidade de I² = 45%.

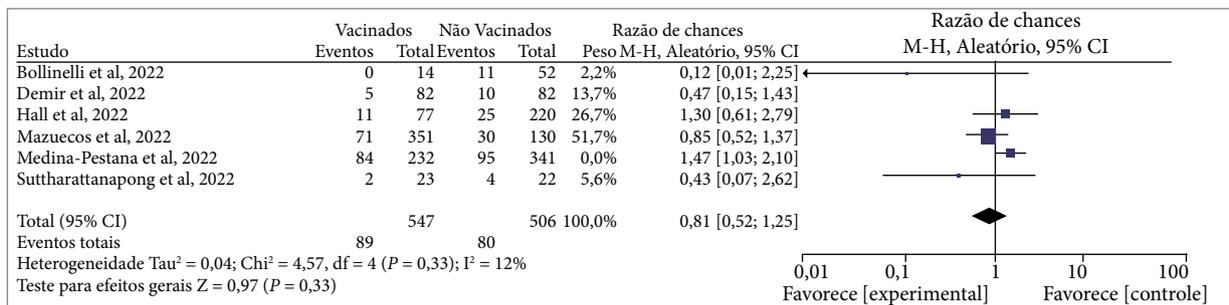
Os parâmetros de hospitalização e ventilação mecânica também foram analisados com e sem o artigo de Medina-Pestana et al.¹⁷. Para a ventilação, incluindo o artigo de Medina-Pestana et al.¹⁷, foi encontrado o gráfico em floresta representado na Fig. 6, analisando seis artigos e 1.626 pacientes, revelando o OR de 0,95 (0,61-1,49) com heterogeneidade de I² = 46%. Já para a ventilação, sem incluir o artigo de Medina-Pestana et al.¹⁷, foi encontrado o gráfico em floresta da Fig. 7, analisando cinco artigos e 1.053 pacientes, revelando o OR de 0,81 (0,52-1,25) e heterogeneidade de I² = 12%.



Fonte: Elaborada pelos autores.

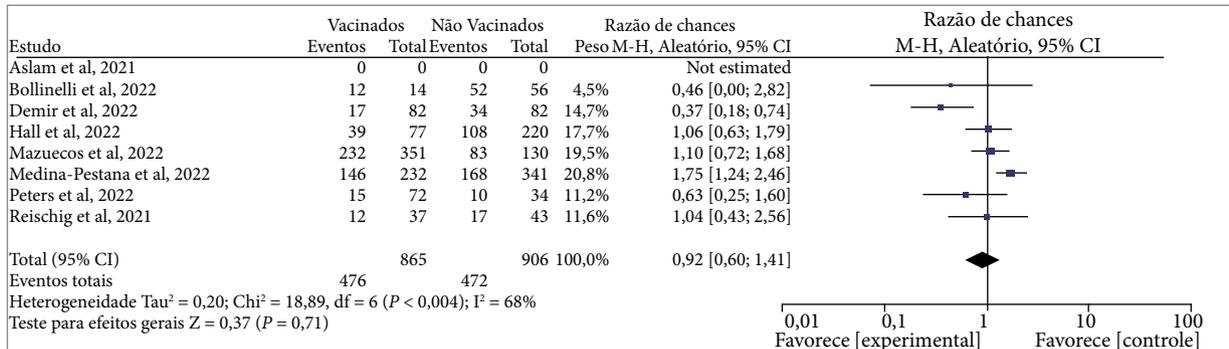
Figura 6. Forest Plot da análise da necessidade de ventilação mecânica entre pacientes vacinados e não vacinados.

A hospitalização com a inclusão do artigo de Medina-Pestana et al.¹⁷ está representada na Fig. 8. O gráfico em floresta resultante dessa análise apresenta 1.771 pacientes advindos de oito artigos, com o OR de 0,92 (0,60-1,41) e heterogeneidade de I² = 68%. A mesma análise sem os artigos de Reischig et al.¹⁶ e Medina-Pestana et al.¹⁷ está representada na Fig. 9 por meio do gráfico em floresta que analisa 1.118 pacientes e define o OR de 0,76 (0,48-1,20) com heterogeneidade de I² = 54%.



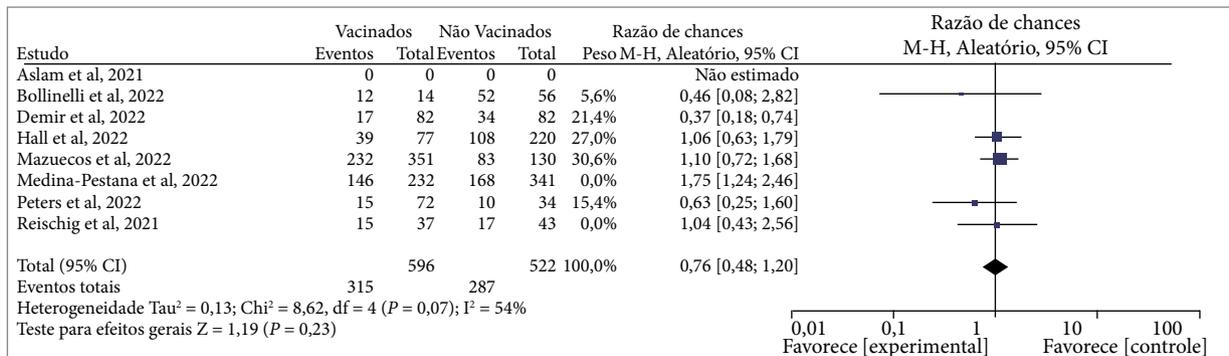
Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 7. Forest Plot da análise da quantidade de ventilação entre pacientes vacinados e não vacinados, excluindo-se os dados do artigo de Medina-Pestana et al.¹⁷.



Fonte: Elaborada pelos autores.

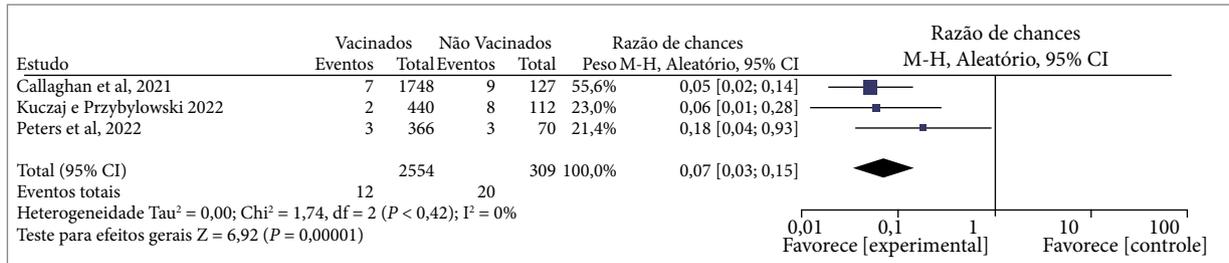
Figura 8. Forest Plot da análise da necessidade de hospitalização entre pacientes vacinados e não vacinados.



Fonte: Elaborada pelos autores.

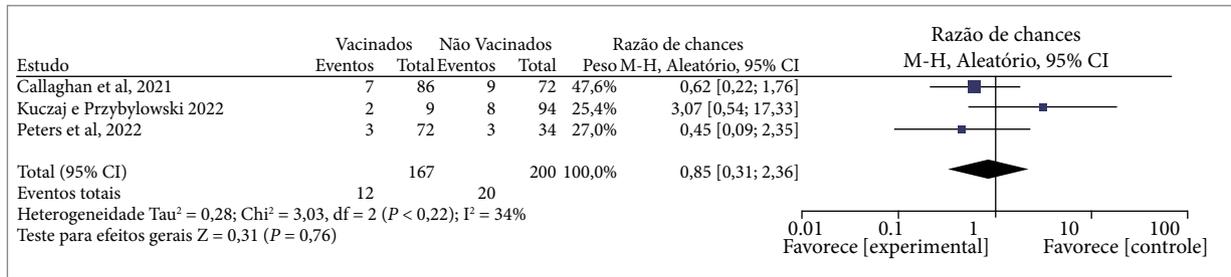
Figura 9. Forest Plot da análise da necessidade de hospitalização entre pacientes vacinados e não vacinados, excluindo-se os dados dos artigos de Reischig et al.¹⁶ e Medina-Pestana et al.¹⁷.

Também foi feita a análise dos dados de mortalidade geral e relativa com o subgrupo de pacientes com transplantes de coração. A representação estatística desses dados consta das Figs. 10 e 11. Para o dado de mortalidade geral, foi criado o gráfico em floresta que analisa 2.863 pacientes provenientes de três artigos que gerou o OR de 0,07 (0,03-0,15) com heterogeneidade de $I^2 = 0\%$. Já para o dado de mortalidade relativa, o gráfico em floresta, também pelos mesmos três artigos, analisou, dessa vez 367 pacientes. O OR foi de 0,85 (0,31-2,36) com heterogeneidade de $I^2 = 34\%$.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 10. Forest Plot da análise da mortalidade geral no subgrupo dos pacientes com transplante de coração, vacinados e não vacinados



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 11. Forest Plot da análise da mortalidade relativa no subgrupo dos pacientes com transplante de coração, vacinados e não vacinados.

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados nesta metanálise nos permitem apreciar a junção dos resultados de diversos estudos em diferentes centros de saúde e fornecem uma visão robusta e integrada acerca da vacinação contra a COVID-19 em pacientes transplantados. Nesse sentido, é importante estabelecer pontos a serem interpretados quando se analisam os gráficos em floresta construídos.

Em primeira análise, observa-se o gráfico referente à mortalidade geral dos pacientes. Embora o OR tenha indicado uma tendência ao benefício da vacinação [0,22 (0,02-1,90)], a heterogeneidade foi extremamente elevada ($I^2 = 99\%$). Isso se deve aos estudos de Medina-Pestana et al.¹⁷ e Reischig et al.¹⁶, sendo o primeiro com elevado peso entre os subgrupos e, juntamente com o segundo, estando à direita da linha da indiferença. Dessa forma, ambos os artigos trazem dados que denotam o não benefício da vacinação dos pacientes transplantados, o que está em consonância com as conclusões ao final das respectivas publicações.

Durante a análise dos artigos, foi observado que tanto o de Reischig et al.¹⁶ quanto o de Medina-Pestana et al.¹⁷ compararam coortes de pacientes em diferentes ondas da pandemia. Além disso, foi notada uma discrepância entre índices de mortalidade colhidos nos estudos e outros artigos semelhantes, justificável pela hipótese sugerida por Medina-Pestana et al.¹⁷ relatada em sua conclusão: a vacina de antígeno inativado do vírus (CoronaVac[®]) pode não ser capaz de induzir uma resposta imunológica adequada nos pacientes com transplante.

É relevante salientar que, em se tratando da pandemia da COVID-19, a evolução da qualidade do atendimento e tratamento foi acentuada com o passar dos meses. Dessa forma, a mortalidade de pacientes, no geral, tende a diminuir com o avançar da pandemia²³. Sendo assim, é interessante que, se forem feitas análises de grupo-controle e intervenção nesse período, estejam enquadradas no mesmo intervalo temporal e sejam comparadas com intervenções igualmente eficazes em relação a seu potencial imunizante. Por isso, foram incluídas análises estatísticas que não contemplam os dados de Reischig et al.¹⁶ e Medina-Pestana et al.¹⁷.

Diante disso, elaboramos mais um gráfico em floresta desconsiderando os estudos supracitados. O resultado está representado na Fig. 3, que indicou um OR muito mais conciso [0,06 (0,03-0,14)] e heterogeneidade de 45%, resultado muito mais robusto e condizente com as conclusões encontradas nos outros artigos que também falam a favor da vacinação dos pacientes transplantados.

A vacina de vírus atenuado é, de fato, um eficiente mecanismo de imunização em massa para a população em geral, com altos níveis de eficácia quando se trata de grupos populacionais irrestritos²⁴. No entanto, quando a imunização recai sobre pacientes transplantados, o que se sabe é referente à pobre capacidade de estabelecer uma resposta competente em nível humoral²⁵. Nesse escopo, o artigo de Medina-Pestana et al.¹⁷ ainda traz uma informação de extrema relevância: não houve morte dentre os pacientes que tiveram adequada resposta humoral.

Mesmo assim, o estudo apresenta, em nossa análise comparativa, o OR de 1,62 (1,18-2,30). Logo, deve-se inferir que a imunização é eficaz contra a COVID-19, mas a maneira de atingi-la ainda é incerta, sendo a vacina CoronaVac[®] possivelmente não elegível para essa parcela da população, visto que outros imunizantes, como a de RNA mensageiro BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), apresentam taxas de soroconversão em torno de 68% dentre pacientes transplantados²⁶.

Além disso, é notável que alguns estudos analisados não foram contemplados no gráfico em floresta que versa sobre a mortalidade geral. Esses artigos somente trazem dados sobre pacientes já infectados e hospitalizados, comparando os vacinados e não vacinados já em estado de doença, o que nos impossibilita relacionar suas a taxas de mortalidade com a população geral, que não é contemplada nos artigos. Para abranger esse tipo de estudo, elaboramos o gráfico em floresta denominado “Mortalidade Relativa” (Fig. 2) que também tem sua versão isenta dos estudos que trouxeram pacientes vacinados com CoronaVac[®]^{88,17,18}.

Quando se analisam os achados condizentes com a mortalidade relativa, têm-se o OR de 0,93 (0,67-1,30) e a heterogeneidade de 45%, indicando que, em metanálise, o fato de os pacientes já doentes por COVID-19 serem ou não vacinados é irrelevante quanto às suas chances de morte. Em se tratando dos resultados livres de CoronaVac[®], a heterogeneidade cai para 41% e o desfecho passa

a ter índices de OR de 0,99 (0,72-1,36), indicando a tendência a não diferença na mortalidade por parte dos doentes vacinados, mas ainda com acentuada significância estatística.

Esse dado, embora seja conciso, não tem tanto peso quanto a mortalidade geral. Desse modo, os pacientes que, mesmo vacinados, desenvolvem quadros de COVID-19 e necessitam de hospitalização podem estar gravemente afetados pela imunossupressão necessária para o transplante ou já terem quadros severos da sua doença de base. Uma maneira de observar tal fenômeno é analisar o estudo de Kuczaj e Przybyłowski¹³, que colheu dados somente de pacientes com transplante cardíaco relacionados com uma maior fragilidade na saúde dos receptores, apresentando o maior OR dos estudos analisados [3,07 (0,54-17,33)].

Ademais, ainda se tratando de transplante cardíaco, os estudos de Callaghan et al.¹², Kuczaj e Przybyłowski¹³ e Peters et al.¹⁵ geraram metanálises com informações pertinentes. Enquanto na “mortalidade relativa” o desfecho entre pacientes vacinados e não vacinados é indiferente [OR = 0,85 (0,31-2,36)], na “mortalidade geral”, as vacinas se mostraram muito eficazes em prevenir o óbito [OR = 0,07 (0,03-0,15)]. Isso nos traz a ideia de que a vacinação de pacientes transplantados tem padrões extremos de imunização, sendo capaz de mudar completamente a probabilidade de infecção de um grupo. Nos pacientes acometidos pela doença, o imunizante torna-se irrelevante. Tais suposições são superficiais, visto que somente três artigos entraram em análise para esse quesito. No entanto, os dados parecem consistentes para o pequeno número de pacientes estudado.

Já no que se refere aos artigos que entraram em revisão sistemática, mas não foram incluídos nas metanálises, tem-se que esses não tinham grupo-controle de não vacinados; sendo assim, não foram aplicáveis para tal método estatístico. No entanto, durante a observação mais detalhada desses artigos, notou-se que é possível relacioná-los a outros estudos incluídos na metanálise. Por exemplo, no estudo de Hippisley-Cox et al.¹¹, a mortalidade entre os vacinados foi de apenas 0,1%, semelhante a Callaghan et al.¹², de 0,2%.

Semelhantemente, o artigo de Saharia et al.²² se relaciona ao estudo de Callaghan et al.¹² em termos de mortalidade dos infectados vacinados (9,1 e 8,1%). Já os estudos de Aslam et al.²¹ e Bell et al.¹⁰ estão próximos aos de Peters et al.¹⁵, com a mortalidade geral entre vacinados de 0,07; 0,8 e 0,8%, respectivamente. Portanto, tais dados nos falam mais a favor do benefício da vacinação dos pacientes transplantados ante suas mudanças no índice de mortalidade.

Em se tratando da necessidade de ventilação mecânica dos pacientes, conforme estudos incluídos na metanálise, tem-se que a vacinação não foi estatisticamente significativa na prevenção desse desfecho. Tal dado pode ser observado no gráfico “Necessidade de ventilação mecânica” (Fig. 6), no qual o OR foi de 0,95 (0,61-1,49), levando em consideração a CoronaVac®, e de 0,88 (0,55-1,41) sem considerar tal imunizante. O mesmo fenômeno foi observado em se tratando da taxa de hospitalização dos pacientes. Tanto as análises que consideram a CoronaVac® como as que não a incluem se mostraram indiferentes para a necessidade de internação hospitalar [0,92 (0,60-1,41) e 1,01 (0,75-1,34), respectivamente]. Além disso, isoladamente, o artigo de Chavarot et al.⁹ apresentou elevado percentual de mortalidade relativa (50%), o que não foi relacionado a nenhum estudo incluído na metanálise ou somente na revisão sistemática.

Assim, é importante evidenciar algumas limitações quanto aos dados secundários resgatados. A temporalidade diversa entre os estudos, a heterogeneidade no número de pacientes em cada grupo analisado nos relatos, serem contempladas metodologias de caráter observacional e não randomizado e as diferentes intervenções de cada país foram possíveis vieses que podem influenciar a correta generalização dos resultados. Ademais, foi observada uma forte influência do potencial de soroconversão na taxa de mortalidade, bem como a influência do agente imunizante. Todavia, a atual metodologia de busca não apresenta sensibilidade suficiente para detecção desses desfechos de forma precisa, sendo sugestiva de nova análise futura.

CONCLUSÃO

Em suma, diante dos dados analisados, tem-se que a vacinação é capaz de prevenir o adoecimento e a mortalidade dos pacientes transplantados. No entanto, não foi demonstrada sua capacidade de proteger contra hospitalização, ventilação mecânica ou morte nos casos de infecção por SARS-CoV-2. Foi defendida, nesta pesquisa, a hipótese de que isso se deve à baixa taxa de soroconversão entre alguns indivíduos. Dessa maneira, a vacinação mostrou-se uma forma capaz e plausível de induzir tal efeito imunológico. No entanto, tendo em vista a menor taxa de soroconversão dessa população, outros esquemas vacinais mais intensos e variados, juntamente com a dosagem da resposta humoral, podem ser aliados para estabelecer uma resposta imunológica patente, minimizando, assim, a morbimortalidade causada pela COVID-19 nessa parcela da população.

CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Rocha AL, Milan EP, Caminha ROC, Paiva DFF; **Concepção e projeto:** Rocha AL, Milan EP, Caminha ROC, Paiva DFF; **Análise e interpretação de dados:** Rocha AL, Milan EP, Caminha ROC, Paiva DFF; **Escrita do manuscrito:** Rocha AL, Milan EP, Caminha ROC, Paiva DFF; **Revisão crítica:** Rocha AL, Milan EP, Caminha ROC, Paiva DFF; **Aprovação final:** Caminha ROC.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados/analísados no presente artigo.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Kates OS, Heldman MR. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a review of the current literature. *Curr Treat Options Infect Dis* 2021; 13(3): 67-82. <https://doi.org/10.1007/s40506-021-00249-6>
2. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Int Med* 2020; 288(4): 469-76. <https://doi.org/10.1111/joim.13119>
3. Heldman MR, Kates OS, Safa K, Kotton CN, Multani A, Georgia SJ, et al. Delayed mortality among solid organ transplant recipients hospitalized for COVID-19. *Clin Infect Dis* 2022; 74(4): e947-54. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab060>
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med*; 383(27): 2603-15. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>
5. Baden LR, Sahly HM El, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384(5): 403-16. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>
6. Hall VG, Ferreira VH, Ierullo M, Ku T, Marinelli T, Majchrzak-Kita B, et al. Humoral and cellular immune response and safety of two-dose SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2021; 21(12): 3980-9. <https://doi.org/10.1111/ajt.16766>
7. Cucchiari D, Egri N, Bodro M, Herrera S, Risco-Zevallos J del, Casals-Urquiza J, et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2021; 21(8): 2727-39. <https://doi.org/10.1111/ajt.16701>
8. Demir E, Dheir H, Safak S, Artan AS, Sipahi S, Turkmen A. Differences in clinical outcomes of COVID-19 among vaccinated and unvaccinated kidney transplant recipients. *Vaccine* 2022; 40(24): 3313-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.066>
9. Chavarot N, Morel A, Leruez-Ville M, Vilain E, Divard G, Burger C, et al. Weak antibody response to three doses of mRNA vaccine in kidney transplant recipients treated with belatacept. *Am J Transplant* 2021;21(12):4043-51. <https://doi.org/10.1111/ajt.16814>
10. Bell S, Campbell J, Lambourg E, Watters C, O'Neil M, Almond A, et al. The impact of vaccination on incidence and outcomes of SARS-CoV-2 Infection in patients with kidney failure in Scotland. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33(4): 677-86. <https://doi.org/10.1681/asn.2022010046>
11. Hippisley-Cox J, Coupland CAC, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study 2021; 374: n2244. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2244>
12. Callaghan CJ, Mumford L, Curtis RMK, Williams SV, Whitaker H, Andrews N, et al. Real-world effectiveness of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 and Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S vaccines against SARS-CoV-2 in solid organ and islet transplant recipients. *Transplantation* 2022; 106(3): 436-46. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004059>
13. Kuczaj A, Przybyłowski P. Patients after orthotopic heart transplantation with COVID-19: are we fast enough with vaccinations? *Transplantation Proc* 2022; 54(4): 897-900. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.02.022>

14. Hall VG, Al-Alahmadi G, Solera JT, Marinelli T, Cardinal H, Prasad GVR, et al. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in unvaccinated compared with vaccinated solid organ transplant recipients: a propensity matched cohort study. *Transplantation* 2022; 106(8): 1622-8. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004178>
15. Peters LL, Raymer DS, Pal JD, Ambardekar AV. Association of COVID-19 vaccination with risk of COVID-19 infection, hospitalization, and death in heart transplant recipients. *JAMA Cardiol* 2022; 7(6): 651. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0670>
16. Reischig T, Kacer M, Vlas T, Drenko P, Kielberger L, Machova J, et al. Insufficient response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine and high incidence of severe COVID-19 in kidney transplant recipients during pandemic. *Am J Transplant* 2021; 22(3): 801-12. <https://doi.org/10.1111/ajt.16902>
17. Medina-Pestana J, Covas DT, Viana LA, Dreige YC, Nakamura MR, Lucena EF, et al. Inactivated whole-virus vaccine triggers low response against SARS-CoV-2 infection among renal transplant patients: prospective phase 4 study results. *Transplantation* 2022; 106(4): 853-61. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004036>
18. Sutharattanapong N, Thotsiri S, Kantachuvesiri S, Wiwattanathum P. Benefits of inactivated vaccine and viral vector vaccine immunization on COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Vaccines* 2022; 10(4): 572. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040572>
19. Mazuecos A, Villanego F, Zarraga S, López V, Oppenheimer F, Llinàs-Mallol L, et al. Breakthrough infections following mRNA SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2022; 106(7): 1430-9. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004119>
20. Bollineni S, Mahan LD, Duncan P, Mohanka MR, Lawrence A, Joerns J, et al. Characteristics and outcomes among vaccinated lung transplant patients with breakthrough COVID-19. *Transpl Infect Dis* 2022; 24(2): 1-8. <https://doi.org/10.1111/tid.13784>
21. Aslam S, Liu J, Sigler R, Syed RR, Tu XM, Little SJ, et al. Coronavirus disease 2019 vaccination is protective of clinical disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2022; 24(2): 1-6. <https://doi.org/10.1111/tid.13788>
22. Saharia KK, Anjan S, Streit J, Beekmann SE, Polgreen PM, Kuehnert M, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in solid organ transplant recipients following COVID-19 vaccination: a multicenter case series. *Transpl Infect Dis* 2022; 24(2): 1-6. <https://doi.org/10.1111/tid.13774>
23. Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Tonelli R, Bacca E, Menozzi M, Franceschini E, et al. First and second waves among hospitalised patients with COVID-19 with severe pneumonia: a comparison of 28-day mortality over the 1-year pandemic in a tertiary university hospital in Italy. *BMJ Open* 2022; 12(1): 1-11. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054069>
24. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med* 2021; 385(10): 875-84. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107715>
25. Dheir H, Tocoglu A, Toptan H, Pinar M, Demirci T, Koroglu M, et al. Short and mid-term SARS-CoV-2 antibody response after inactivated COVID-19 vaccine in hemodialysis and kidney transplant patients. *J Med Virol* 2022; 94(7): 3176-83. <https://doi.org/10.1002/jmv.27714>
26. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Bello A del. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2021; 385(7): 661-2. <https://doi.org/10.1056/nejmc2108861>