

PREVENÇÃO DA COVID-19 EM PESSOAS
IMUNOCOMPROMETIDAS E INDIVÍDUOS
NÃO ELEGÍVEIS PARA VACINAÇÃO:

UNMET NEEDS

Relatório Painel Delphi

Ágata Baginha
Ana Rita Pedro (coordenação)
Ana Cunha
Beatriz Raposo
João V. Cordeiro

Desenvolvido por:

NOVA
ESCOLA NACIONAL
DE SAÚDE PÚBLICA

Financiado por:

AstraZeneca 

ÍNDICE DE FIGURA

Figura 1 - Dinâmica entre rondas do painel de Peritos	5
---	---

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Indicadores com consenso Pergunta 1	9
Gráfico 2 - Indicadores sem consenso Pergunta 1	10
Gráfico 3 - Indicadores com consenso Pergunta 2	11
Gráfico 4 - Indicadores sem consenso Pergunta 2	12
Gráfico 5 - Indicadores com consenso Pergunta 3	13
Gráfico 6 - Indicadores sem consenso Pergunta 3	14
Gráfico 7 - Indicadores com consenso Pergunta 4	15
Gráfico 8 - Indicadores sem consenso Pergunta 4	16

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Perguntas abertas do painel de Peritos	3
Quadro 2 - Número (nº) de indicadores na 1ª ronda, e nº de indicadores adicionados na 2ª ronda	6

ÍNDICE

NOTA INTRODUTÓRIA	1
NOTA METODOLÓGICA	3
RESULTADOS	6
Número de peritos que participaram no estudo	6
Indicadores analisados no estudo	6
Análise de indicadores	8
1ª Pergunta	9
2ª Pergunta	11
3ª Pergunta	13
4ª Pergunta	15
NOTAS CONCLUSIVAS	17
DESAFIOS E OPORTUNIDADES NA INVESTIGAÇÃO	18
Anexo I – Exemplo de questionário 1ª ronda	20
Anexo II – Lista dos indicadores analisados neste Painel	28

NOTA INTRODUTÓRIA

A pandemia da COVID-19, resultado da rápida disseminação global do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) [1] foi responsável, até 17 maio de 2023 por cerca de 766.440.796 casos de COVID-19 e 6.932.591 mortes associadas em todo o mundo [1]. Em Portugal, no mesmo período, os números revelam 5.584.388 casos e 26.668 mortes associadas [1].

A pandemia impactou significativamente todos os sectores da sociedade [2]. As elevadas taxas de morbidade e mortalidade perturbaram significativamente a economia [3], e o sector dos cuidados de saúde, em particular, suportou uma sobrecarga significativa [2]. Para responder a necessidades de hospitalização e cuidados complexos, maioritariamente por parte de casos de doença grave [4], foi necessária a mobilização de avultados recursos em saúde [2]. Medidas sem precedentes, centradas principalmente nos cuidados de saúde, visaram responder a esta demanda extraordinária [3] e o rápido desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes foi uma conquista científica notável [5]. A eficácia da vacinação alterou de forma muito significativa o curso da pandemia, sendo responsável pela redução da morbidade, mortalidade [3,6–8] e rácio caso/morte [3]. O sucesso destes esforços nos processos de vacinação ao longo dos últimos dois anos espelham o impacto positivo das intervenções médicas no combate à COVID-19 [3]. Globalmente, até 16 de maio, foi administrado um total de 13.352.935.288 doses de vacinas contra a COVID-19, das quais 27.762.165 em Portugal [1].

No entanto, apesar destas conquistas, o SARS-CoV-2 continua a infetar indivíduos e a causar doença grave e morte [9]. Apesar da declaração oficial de fim da pandemia realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em maio de 2023, a mesma organização alertou para que o vírus persiste, tal como a sua transmissão e o risco de aparecimento de novas mutações com potencial de escapar à proteção vacinal e causar novas vagas de infeções e mortes [8]. A OMS sublinhou também que o fim oficial do período

pandémico não deve significar reduzir o alerta nos sistemas de alerta e resposta existentes ou minimizar a importância das precauções contra a COVID-19 [8].

Portugal também continua a sofrer o impacto da COVID-19 [1]. Dados de 15 de maio de 2023, da Direção-Geral da Saúde (DGS) em Portugal, revelam que a COVID-19 continua a causar um número significativo de mortes, nomeadamente em 2023: 233 mortes em janeiro, 195 mortes em fevereiro, 204 mortes em março e 148 mortes em abril [10].

Entre as populações de maior risco de sofrer consequências mais graves da infeção encontram-se as pessoas não vacinadas [11,12] e as pessoas imunodeprimidas (PII) [9].

Por um lado, as pessoas não vacinadas não beneficiam da proteção imunológica conferida pela vacina, que em geral proporciona proteção contra a infeção e consequências graves da mesma [12]. Os indivíduos não vacinados representam um desafio para os esforços de Saúde Pública, uma vez que são importantes elementos na evolução e transmissão viral [13] na medida em que a propagação global e a rápida transmissão do vírus são oportunidades para a emergência de mutações favoráveis através da seleção natural [14]. Este fator representa um risco acrescido e constitui um desafio, particularmente para as populações mais vulneráveis, que são mais vulneráveis à infeção grave e a taxas de mortalidade mais elevadas [14].

Por outro lado, alguns grupos de pessoas com diferentes situações de saúde de natureza imunodepressora ou patologias concretas, apresentam diferentes graus de imunodepressão que comprometem a sua capacidade de resposta imunológica à vacinação COVID-19 [15]. Este facto pode determinar uma vulnerabilidade acrescida à COVID-19, mesmo cumprindo o esquema vacinal, com maior risco de ter infeções graves com necessidade de internamento, e de prolongar a disseminação do vírus [15].

Dentro deste grande universo das PId a literatura identifica vários grupos com risco acrescido de resultados graves da COVID-19, incluindo indivíduos com imunodeficiências primárias ou secundárias, nomeadamente doentes oncológicos, particularmente neoplasias hematológicas, recetores de transplantes, doentes imunodeprimidos devido a medicação imunossupressora, pessoas com doenças autoimunes [14], algumas pessoas que vivem com infeção por VIH/SIDA [9] e pessoas com doença renal crónica [3]. Entre as PId, a literatura aponta maior probabilidade de hospitalização em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e de morte intra-hospitalar sejam estas pessoas vacinadas ou não [9]. Estas mesmas UCI são uma ótima fonte de dados relativos às consequências da COVID-19 grave, uma vez que acolhem indivíduos nos extremos do espectro imunitário, permitindo tirar conclusões mais diretas [16]. Na procura por dados relativos a *outcomes* clínicos da infeção grave por COVID-19 que revelem esta vulnerabilidade acrescida nas PId, dados dos Estados Unidos da América (EUA) revelam-nos em 2022 que, de facto, mais de doze por cento dos pacientes hospitalizados com COVID-19 eram PId [9].

Com base no racional anterior, o presente projeto iniciou-se com a realização de uma *Scoping Review* acerca das *unmet needs* na prevenção da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIc) e indivíduos não elegíveis para vacinação COVID-19. Os resultados desta *Scoping Review* (SR) revelaram que alguns grupos de PIc respondem menos eficazmente à vacinação e podem ter piores *outcomes* clínicos nomeadamente internamento/morte, bem como que as pessoas não vacinadas, uma vez que não beneficiam das vantagens da proteção vacinal conferida pela mesma e estão, portanto, também mais vulneráveis.

Seguidamente, de forma a explorar mais este tema, foram conduzidas entrevistas com o intuito de perceber, juntos dos entrevistados, qual a sua perceção sobre as necessidades por colmatar no âmbito da prevenção da COVID-19 e qual o impacto atual desta doença e, nomeadamente em termos de doença grave, internamento e morte, tendo a pergunta inicial de investigação a seguinte base: “Atualmente e em Portugal, que necessidades persistem relativamente à prevenção da COVID-19 em PIc e/ou pessoas não elegíveis para vacinação?”

Com base nos resultados previamente recolhidos nas metodologias anteriores, o presente relatório apresenta os resultados da terceira metodologia utilizada no projeto - abordagem de consenso.

NOTA METODOLÓGICA

A abordagem de consenso teve o propósito de explorar e consensualizar indicadores, através da constituição e implementação de um painel de peritos, através da aplicação da técnica Delphi.

O painel Delphi surge como a técnica de recolha de informação mais adequada, tendo em consideração a complexidade da temática em discussão.

Este painel foi concebido visando a multidisciplinaridade, reunindo médicos de diferentes especialidades (Infeciologia, Neurologia, Imunoalergologia, Nefrologia, Medicina Interna, Reumatologia, Pneumologia e Hematologia), bem como gestores de saúde, decisores e consultores políticos, especialistas em Saúde Pública, membros de sociedades médicas e membros de associações de doentes, visando, deste modo, explorar possíveis novos indicadores e consensualizar indicadores previamente identificados, de forma a dar resposta às seguintes perguntas:

Pergunta 1 (P.1)	Na sua perceção, com base na sua prática clínica, de gestão ou contacto com associados/as, que necessidades existem ainda por colmatar, no âmbito da prevenção da COVID-19, em pessoas imunocomprometidas?
Pergunta 2 (P.2)	Quem considera serem as pessoas imunocomprometidas (Plc), ou seja, o que as caracteriza enquanto fator/es de vulnerabilidade?
Pergunta 3 (P.3)	Atualmente, na sua perceção, quais considera serem os <i>outcomes</i> , da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (Plc)?
Pergunta 4 (P.4)	Relativamente ainda à necessidade de prevenção da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (Plc), quais são as estratégias de ação que identifica como úteis para proteger esta população?

Quadro 1 - Perguntas abertas do painel de Peritos

NOTA METODOLÓGICA

Por questões inerentes ao próprio método, as respostas de todos os participantes foram anonimizadas e analisadas. Por questões de gestão do painel (saber quem respondeu/ não respondeu em cada ronda e envio de lembretes) foi criado um código único para cada perito, passível de ser decodificado através de chave de código.

A recolha de informação decorreu em três rondas. Definiu-se a percentagem de obtenção de consenso de 65% em cada indicador. A votação dos mesmos foi através de uma escala de Likert de 5 itens, que compreendia entre o “concordo fortemente” e o “discordo fortemente”. Desta forma, o consenso pode variar entre as cinco possibilidades de resposta.

Os Peritos expressaram as suas opiniões através de um formulário online, – *Microsoft forms*, que permitiu um melhor acesso, disponibilidade e gestão da informação.

A recolha de informação ocorreu entre o mês de novembro de 2023 e janeiro de 2024.

As três rondas decorreram da seguinte forma:

- **Primeira ronda (1ª ronda)** – Questionário estruturado com indicadores previamente identificados e com caixa de escrita.

O lançamento do painel foi realizado a dia 11 de novembro, com fim de resposta no dia 22 de novembro de 2023.

Desta forma a 1ª ronda visou consensualizar os indicadores previamente identificados e identificar possíveis novos indicadores (foi dada possibilidade aos Peritos de acrescentar novos indicadores em cada pergunta).

- **Segunda ronda (2ª ronda)** – Questionário fechado estruturado com indicadores não consensuais na 1ª ronda e novos indicadores.

O lançamento do painel foi realizado no dia 4 de dezembro, com fim de resposta no dia 18 de dezembro de 2023.

Nesta ronda foram devolvidos aos Peritos os indicadores que não obtiveram consenso na 1ª ronda e os indicadores que tinham sido adicionados pelos Peritos nessa mesma ronda.

- **Terceira ronda (3ª ronda)** – Questionário fechado estruturado com indicadores não consensuais na 2ª ronda.

O lançamento do painel foi realizado a 21 de dezembro de 2023, com fim de resposta no dia 8 janeiro de 2024.

A última ronda do Painel visou consensualizar os indicadores que ainda não tinham obtido consenso até então.

Finda as três rondas de votação, obteve-se os indicadores consensuais e não consensuais deste estudo.

É de referir que para a votação dos indicadores ainda não consensuais, na 2ª e 3ª. ronda, foi apresentada a distribuição das votações dos indicadores que não tinham obtido consenso, em forma de gráfico, e dada a possibilidade a cada perito de manter (ou alterar) o seu nível de concordância face a esses indicadores.

A figura seguinte esquematiza a dinâmica e organização das rondas.

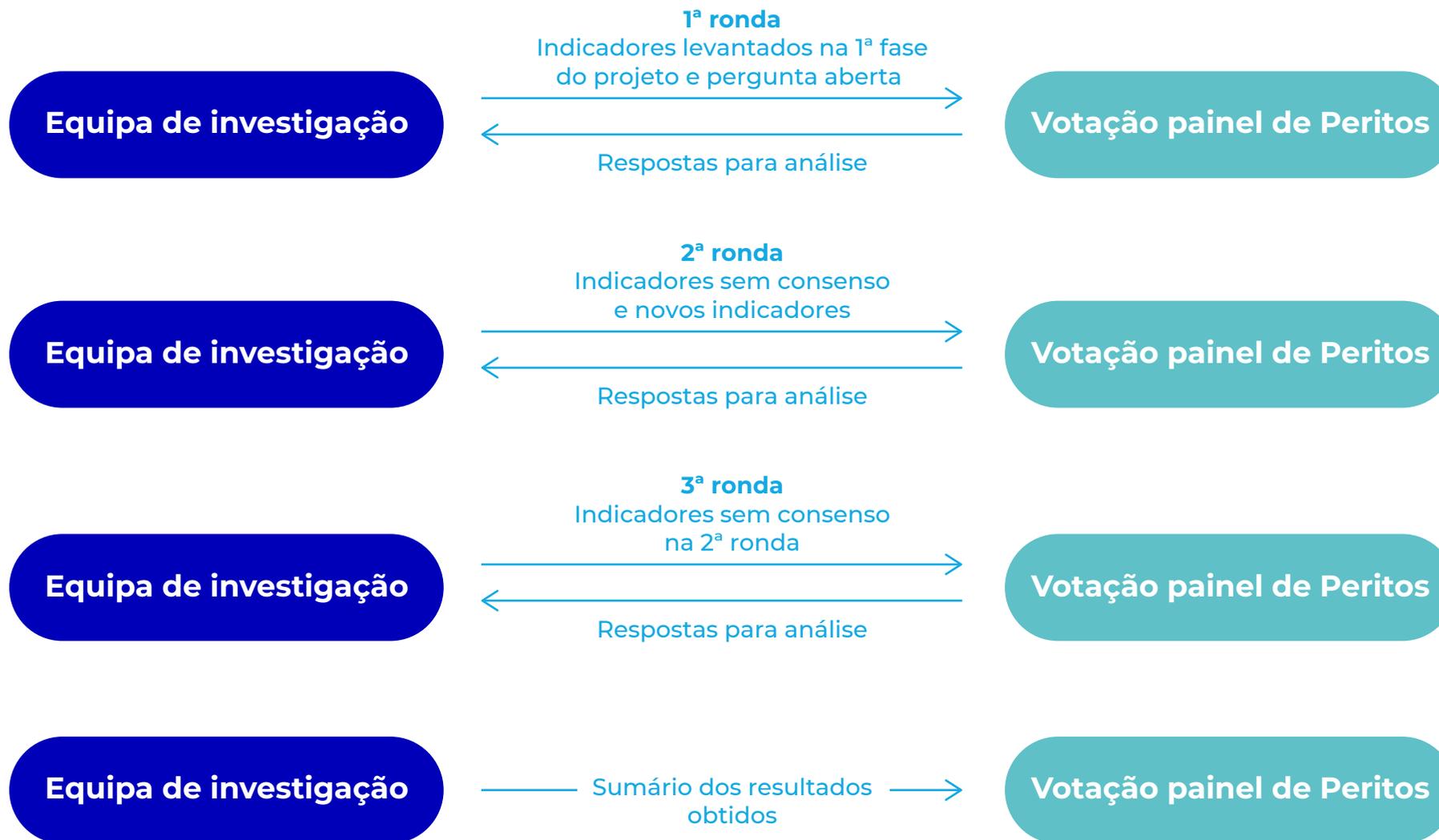


Figura 1 - Dinâmica entre rondas do painel de Peritos

RESULTADOS

Número de peritos que participaram no estudo

A **primeira ronda** do painel obteve **45 respostas**, ou seja, 45 peritos aceitaram participar no estudo. A **segunda ronda** obteve **37 respostas**, ou seja, **uma taxa de resposta de 82,2%**, em comparação com a ronda anterior. Por fim, na **terceira ronda** obteve-se **36 respostas**, ou seja, **uma taxa de resposta de 97,3%**, em comparação com a ronda anterior.

Assim, ao longo das **três rondas** realizadas, obteve-se uma **taxa de retenção de 80%** desde a 1ª ronda até à 3ª e última ronda.

Indicadores analisados no estudo

Iniciou-se o painel de Peritos com um total de 60 indicadores, identificados previamente, e distribuídos da seguinte forma:

		1ª ronda	2ª ronda	
P.1	Na sua perceção, com base na sua prática clínica, de gestão ou contacto com associados/as, que necessidades existem ainda por colmatar, no âmbito da prevenção da COVID-19, em pessoas imunocomprometidas?	9 <i>indicadores</i>	+17 <i>indicadores</i>	
P.2	Quem considera serem as pessoas imunocomprometidas (PIc), ou seja, o que as caracteriza enquanto fator/es de vulnerabilidade?	13 <i>indicadores</i>	+7 <i>indicadores</i>	
P.3	Atualmente, na sua perceção, quais considera serem os <i>outcomes</i> , da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIc)?	24 <i>indicadores</i>	+1 <i>indicador</i>	
P.4	Relativamente ainda à necessidade de prevenção da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIc), quais são as estratégias de ação que identifica como úteis para proteger esta população?	13 <i>indicadores</i>	+4 <i>indicadores</i>	
		60 <i>indicadores</i>	29 <i>indicadores</i>	TOTAL: 89 <i>indicadores¹</i>

Quadro 2 - Número (nº) de indicadores na 1ª ronda, e nº de indicadores adicionados na 2ª ronda

¹A lista de indicadores analisados neste painel encontra-se no ANEXO II.

RESULTADOS

Após a 1ª ronda foram realizadas análises quantitativas para verificar o nível de concordância de cada indicador, bem como uma análise de conteúdo dos indicadores adicionados pelos peritos. Desta última análise foram identificados mais 29 indicadores, que se encontram identificados no quadro 2.

Abaixo seguem-se as votações dos peritos relativamente a cada pergunta colocada.

ANÁLISE DE INDICADORES

1ª Pergunta

Na sua perceção, com base na sua prática clínica, de gestão ou contacto com associados/as, que necessidades existem ainda por colmatar, no âmbito da prevenção da COVID-19, em pessoas imunocomprometidas?

INDICADORES COM CONSENSO

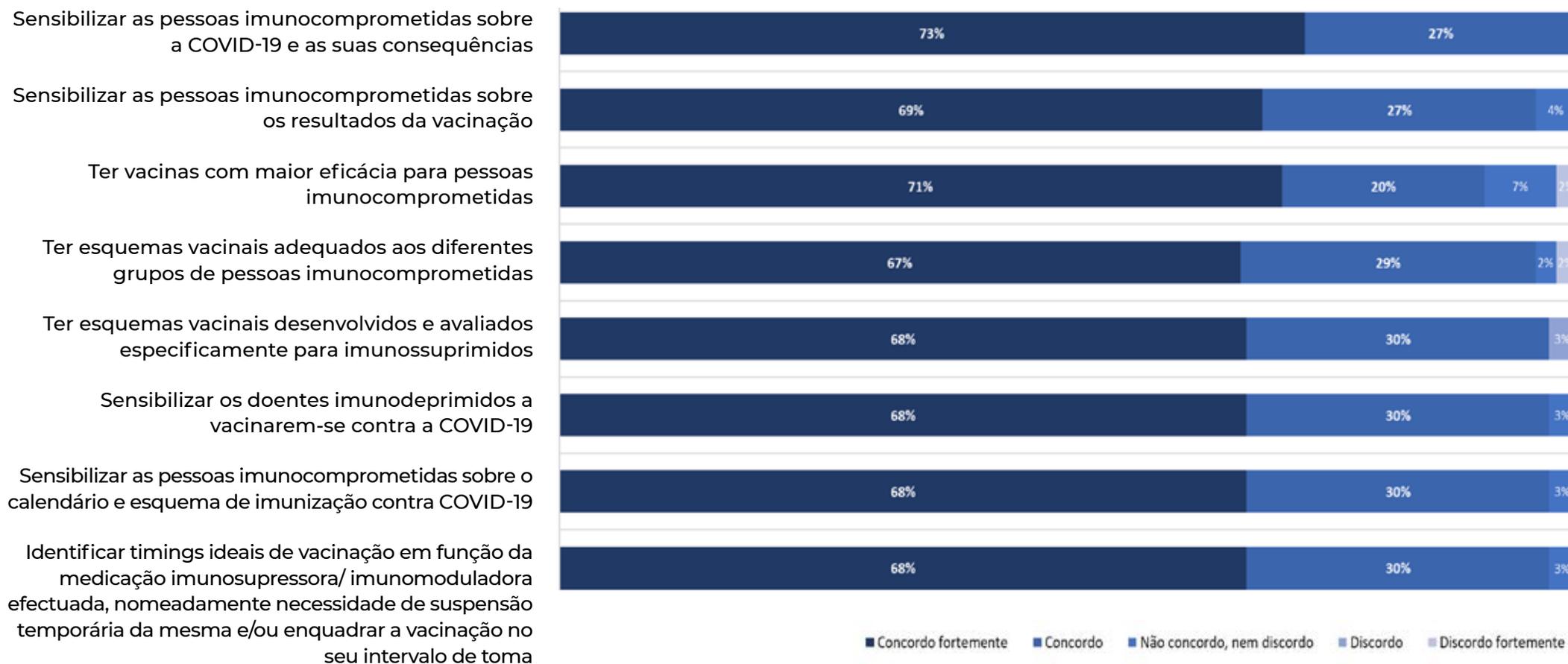


Gráfico 1 - Indicadores com consenso | Pergunta 1

INDICADORES SEM CONSENSO

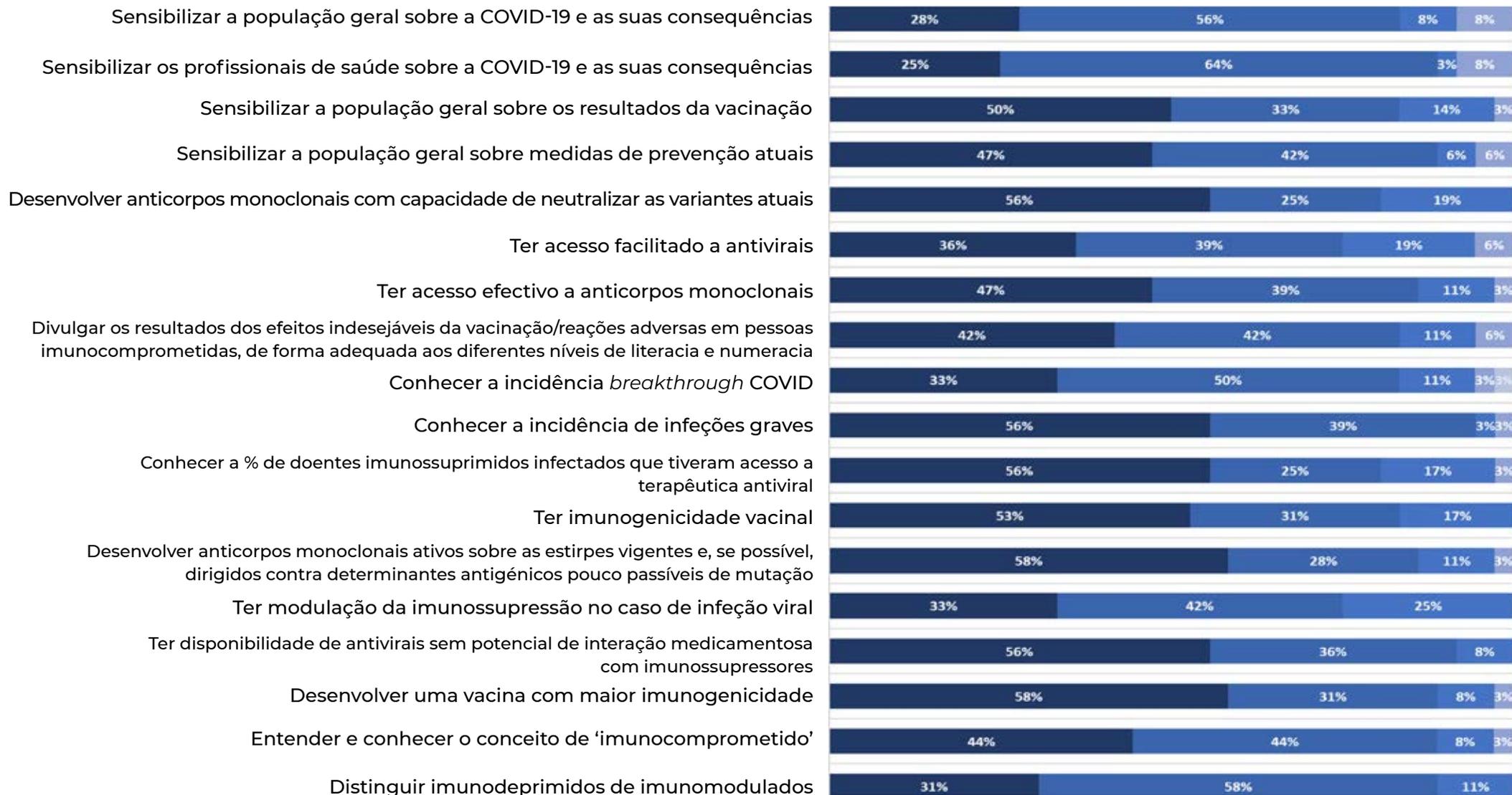


Gráfico 2 - Indicadores sem consenso | Pergunta 1

2ª Pergunta

Quem considera serem as pessoas imunocomprometidas (PIc), ou seja, o que as caracteriza enquanto fator/es de vulnerabilidade?

INDICADORES COM CONSENSO

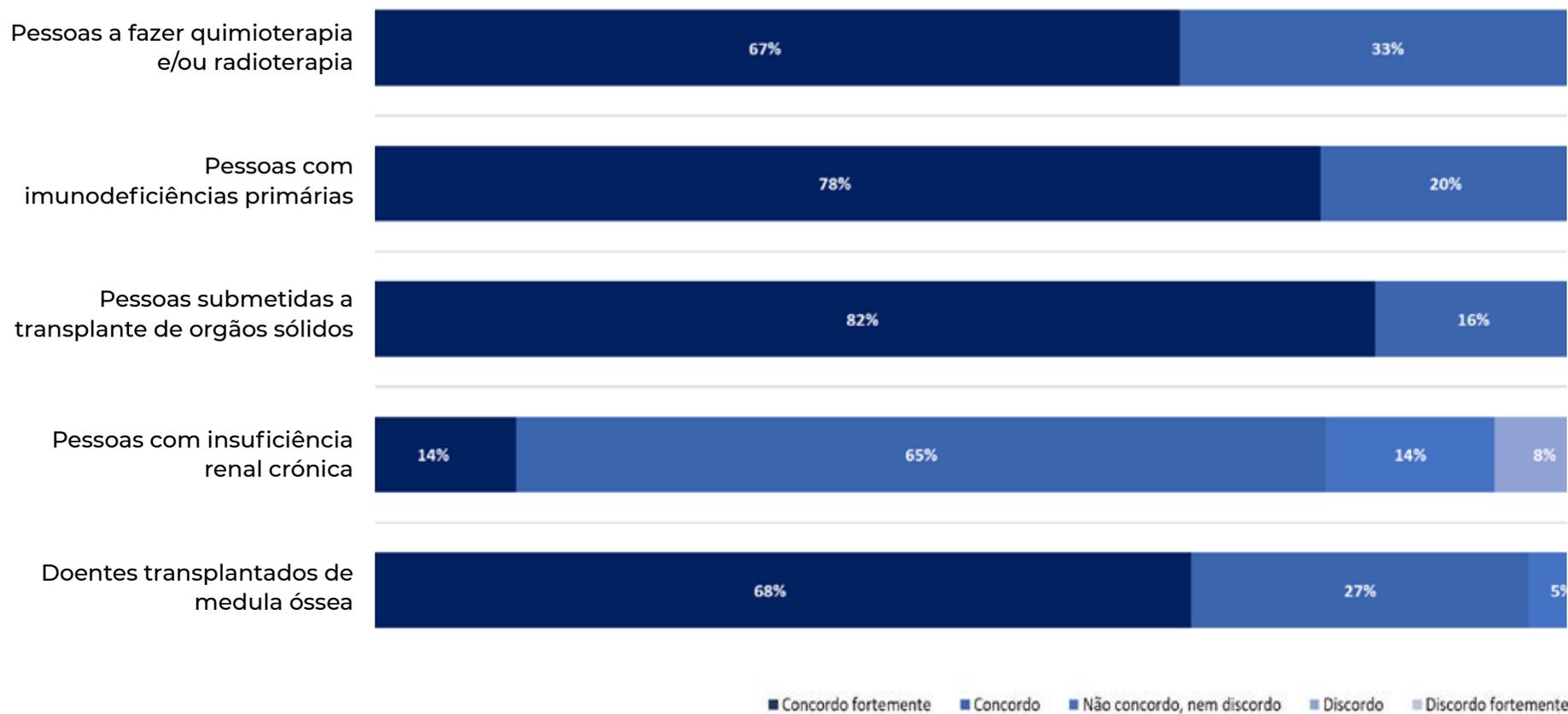


Gráfico 3 - Indicadores com consenso | Pergunta 2

INDICADORES SEM CONSENSO

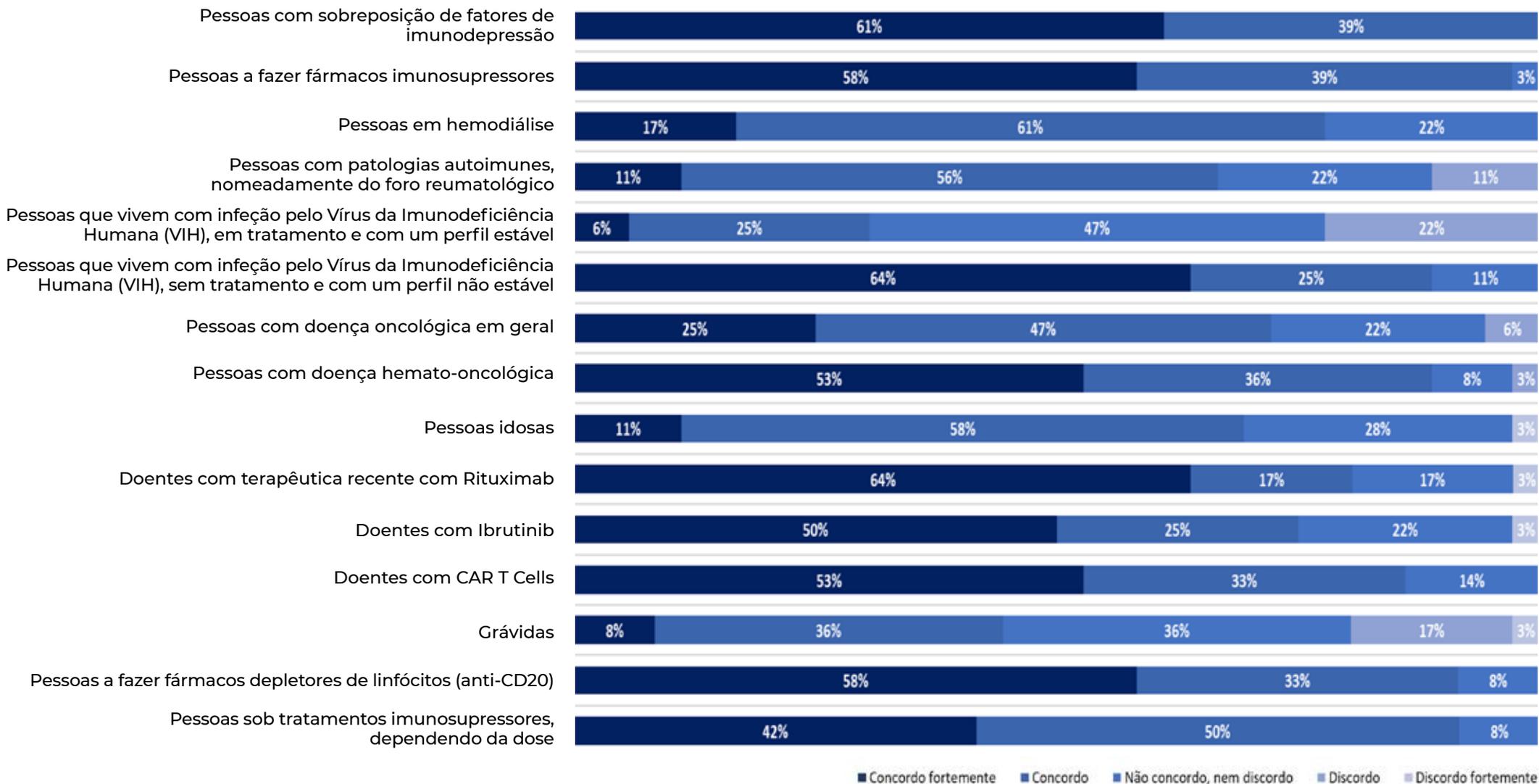


Gráfico 4 - Indicadores sem consenso | Pergunta 2

3ª Pergunta

Atualmente, na sua percepção, quais considera serem os *outcomes*, da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIc)?

INDICADORES COM CONSENSO

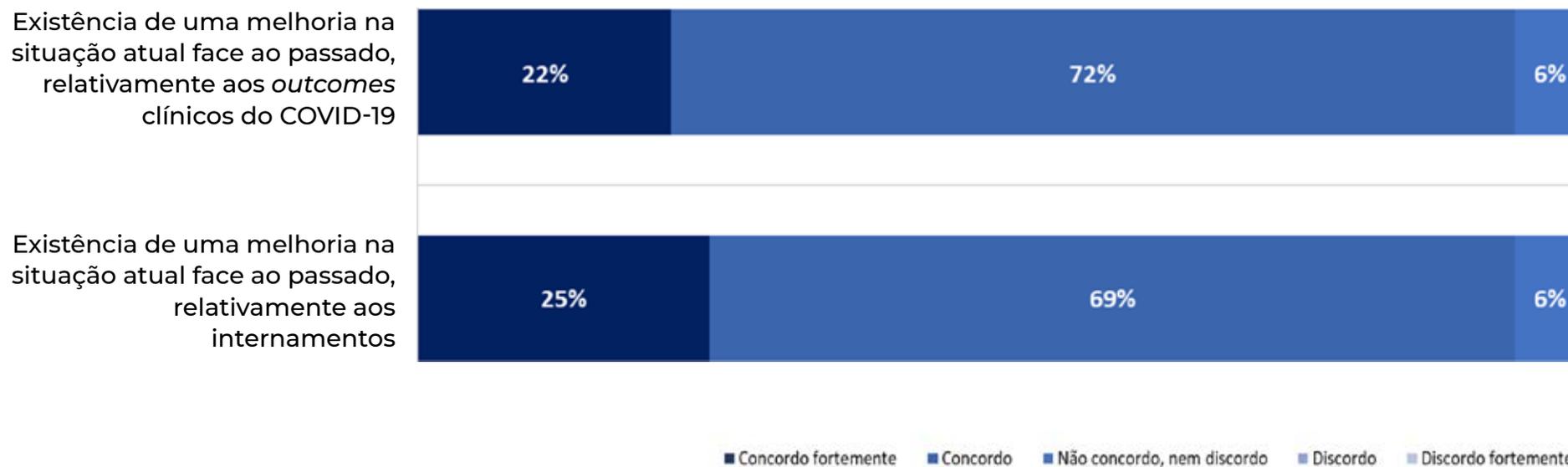


Gráfico 5 - Indicadores com consenso | Pergunta 3

INDICADORES SEM CONSENSO

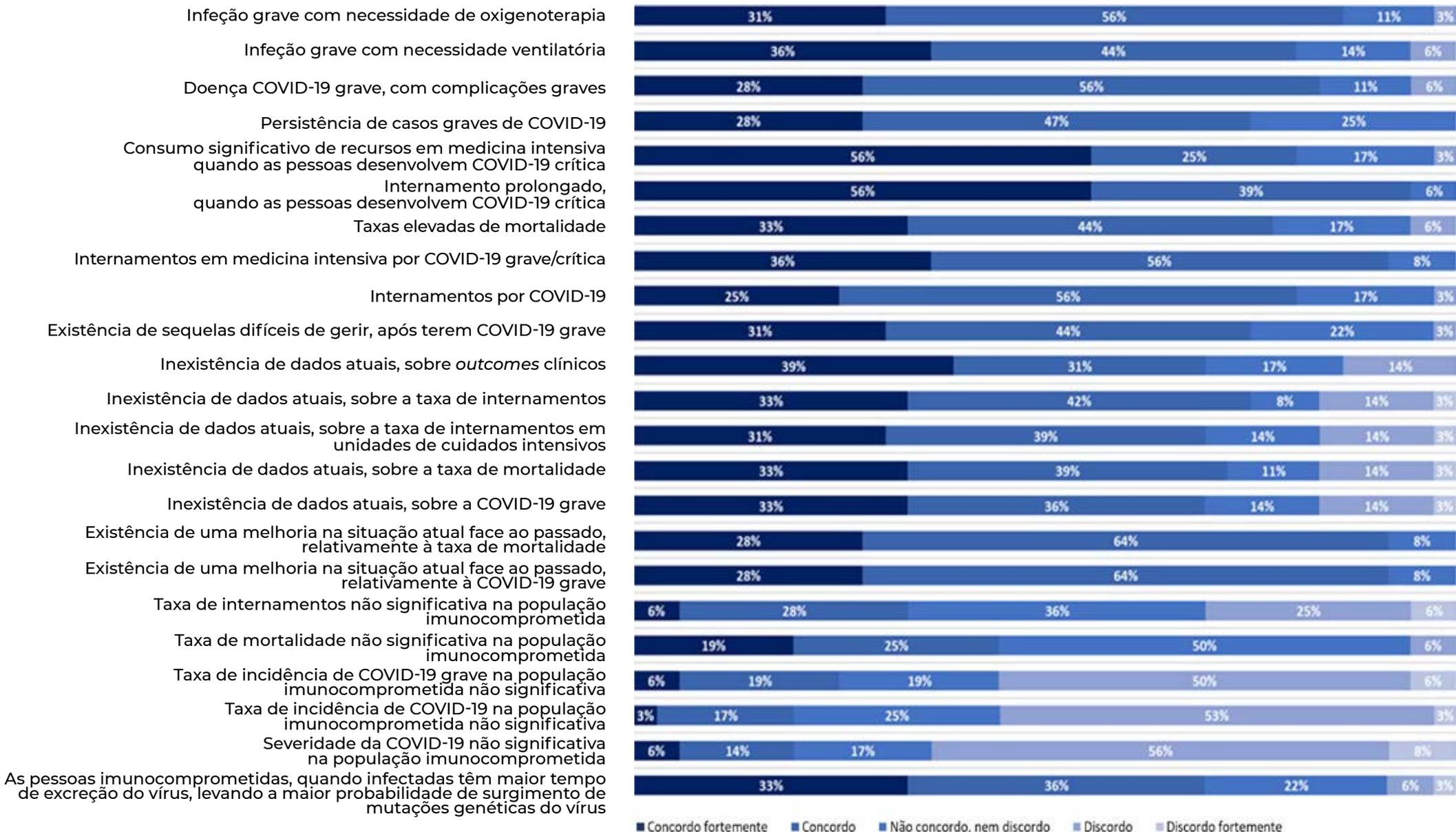


Gráfico 6 - Indicadores sem consenso | Pergunta 3

4ª Pergunta

Relativamente ainda à necessidade de prevenção da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIC), quais são as estratégias de ação que identifica como úteis para proteger esta população?

INDICADORES COM CONSENSO

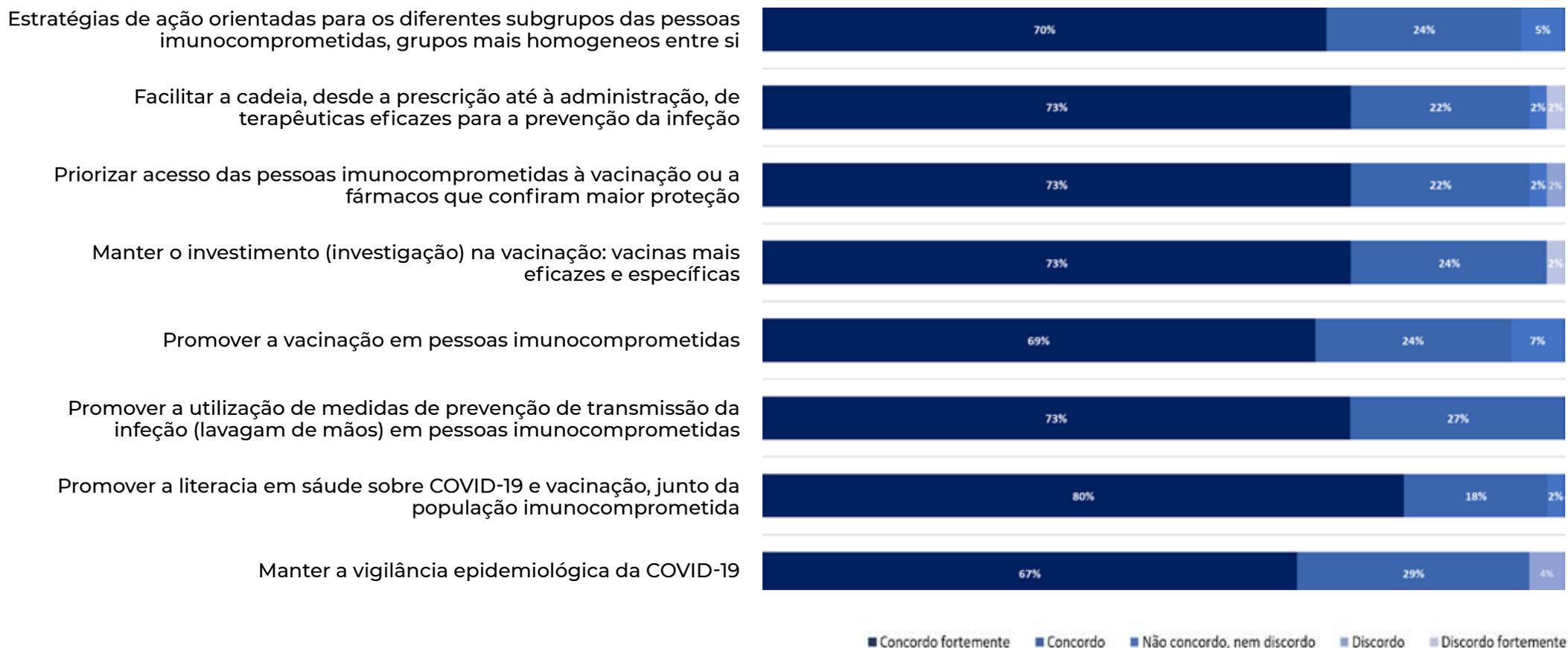


Gráfico 7 - Indicadores com consenso | Pergunta 4

INDICADORES SEM CONSENSO

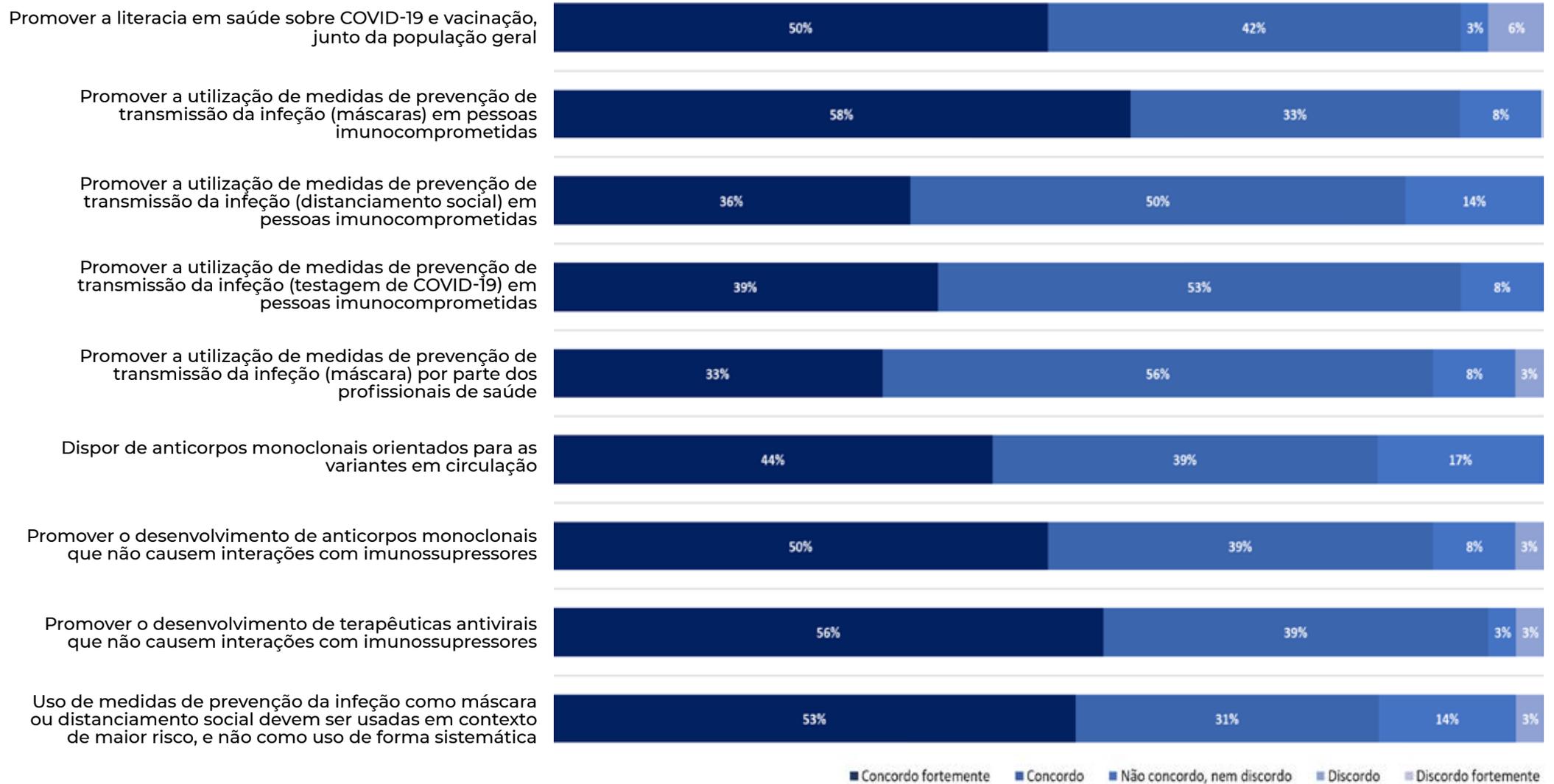


Gráfico 8 - Indicadores sem consenso | Pergunta 4

NOTAS CONCLUSIVAS

Após a análise das votações deste painel podemos verificar que dos 89 indicadores submetidos a votação, apenas 23 indicadores obtiveram consenso. Este resultado pode indicar que a problemática em estudo, de uma forma geral, ainda não está consensualizada perante os peritos envolvidos ou que ainda requer mais evidência científica para aumentar a base de conhecimento dos mesmos.

De forma a sumarizar os resultados obtidos no presente estudo, os mesmos foram agrupados pelos temas das perguntas realizadas neste painel.

Necessidades por colmatar no âmbito da prevenção da COVID-19

• **Consciencialização para a doença**

Foi consensual que ainda é uma necessidade a sensibilização das pessoas imunocomprometidas sobre a COVID-19 e os resultados da vacinação, de forma a promover a segurança e a compreensão.

• **Vacinação específica para pessoas imunocomprometidas**

Os resultados deste painel destacam a necessidade de vacinas mais eficazes e esquemas adaptados para diversos grupos de pessoas imunocomprometidas, bem como a identificação de timings ideais de vacinação em junção à medicação imunossupressora/imunomoduladora efetuada.

Na **subanálise exploratória da 1ª ronda**, os clínicos também consensualizam os mesmos indicadores face à sensibilização, vacinação e esquemas vacinais, no entanto, reforçam ainda a importância de desenvolver anticorpos monoclonais com capacidade de neutralizar as variantes atuais.

Características das pessoas imunocomprometidas

Dos 20 indicadores que foram identificados como sendo fatores que caracterizam as pessoas imunocomprometidas, apenas 5 foram consensuais, sendo estes: (1) pessoas a fazer Quimioterapia (QT) e/ ou Radioterapia (RT), (2) com imunodeficiências Primárias (IP), (3) submetidas a transplante de órgãos sólidos, (4) com Insuficiência Renal Crónica (IRC) e (5) doentes transplantados de medula óssea.

Na 1ª ronda foram levados a votação 13 indicadores de fatores que caracterizam pessoas imunocomprometidas. Nesta **subanálise exploratória**, dos 13 indicadores, 9 foram consensualizados como fatores de vulnerabilidade, sendo estes: pessoas (1) a fazer Quimioterapia (QT) e/ ou Radioterapia (RT); (2) com sobreposição de fatores de imunodepressão; (3) com Imunodeficiências Primárias (IP); (4) com patologias autoimunes, nomeadamente do foro reumatológico; (5) que vivem com infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), em tratamento e com um perfil estável; (6) com infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), sem tratamento e com um perfil não estável; (7) submetidas a transplante de órgãos sólidos ; (8) com doença Hemato-Oncológica; e (9) idosas. Estes resultados podem sugerir que um painel constituído apenas por peritos em contexto de prática clínica, percecionam maior número de fatores de vulnerabilidade e, conseqüentemente, a importância da temática em análise.

Outcomes da COVID-19 na atualidade

• **Melhorias na situação atual**

Face aos *outcomes*, percecionados, da COVID-19 na população imunocomprometida, apenas 2 indicadores dos 25 indicadores é que obtiveram consenso.

Relativamente a este tópico foi gerado consenso apenas na 3ª ronda. O âmbito dos consensualizados recai no reconhecimento de melhorias na situação atual face ao passado, nomeadamente em relação aos *outcomes* clínicos e internamentos relacionados à COVID-19.

No entanto, também se reconhece, apesar de não ser consensualizado, que o foco deve permanecer na redução de casos graves e respetivos internamentos.

Relativamente aos *outcomes* da COVID-19, na **subanálise exploratória da 1ª ronda**, os clínicos não consensualizaram nenhum indicador. Este ponto pode sugerir a necessidade de maior aprofundamento de conhecimento e investigação acerca desta temática.

Estratégias de ação para prevenção da COVID-19

• **Monotorização e Literacia em Saúde**

É de destacar que os indicadores consensuais nas estratégias de ação, vão ao encontro dos indicadores que os peritos consensualizaram como necessidades ainda por colmatar.

Manter a vigilância epidemiológica da COVID-19 foi apontado como essencial, assim como a promoção de Literacia em Saúde, tanto para a população imunocomprometida quanto para o público em geral.

• **Estratégias específicas para subgrupos**

As estratégias educacionais devem ser orientadas para diferentes grupos de pessoas imunocomprometidas, preferencialmente homogêneos entre si.

• **Incentivo à adoção de medidas preventivas**

Manter o investimento em vacinas mais eficazes e específicas, bem como priorizar o acesso da população imunocomprometida à vacinação e a fármacos que conferem maior proteção, são das estratégias-chaves consensualizadas.

A facilitação da cadeia (desde a prescrição à administração) de terapêuticas eficazes para a prevenção da infeção, é algo consensualizado pelos peritos.

Na **análise exploratória da 1ª ronda** os clínicos consensualizam estratégias de ação que promovam Literacia em Saúde e vacinação em pessoas imunocomprometidas. Estes também concordam com o incentivo à adoção de medidas preventivas, seja a lavagem de mãos ou o investimento em vacinas mais eficazes e específicas, bem como a priorização do acesso à vacinação ou a fármacos que promovam proteção, e a facilitação da cadeia de terapêuticas para a prevenção da infeção. Contudo, consideram ainda que a disposição de anticorpos monoclonais para as variantes em circulação deve ser contemplada. Estes resultados podem estar relacionados com o facto dos clínicos estarem mais sensíveis para as práticas que poderão beneficiar a proteção desta população.

DESAFIOS E OPORTUNIDADES NA INVESTIGAÇÃO

Apesar de vários indicadores não terem sido consensualizados no painel de peritos, muitos deles focam-se na mesma temática, salientando-se como áreas que ainda carecem de mais investigação: o desenvolvimento de terapêuticas eficazes, vacinas mais imunogénicas, anticorpos monoclonais ativos contra variantes, modulação da imunossupressão em casos de infeção viral e antivirais sem interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
2. Mekkawi R, Elkattan BA, Shablak A, Bakr M, Yassin MA, Omar NE. COVID-19 Vaccination in Cancer Patients: A Review Article. *Cancer Control* [Internet]. 2022;29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066031/>
3. Tan TT, Ng HJ, Young B, Khan BA, Shetty V, Azmi N, et al. Effectiveness of vaccination against SARS-CoV-2 and the need for alternative preventative approaches in immunocompromised individuals: a narrative review of systematic reviews. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2023;22:341–65. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iev20>
4. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Jin K, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* [Internet]. 2021;76:428–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185910/>
5. Kant S, Kronbichler A, Salas A, Bruchfeld A, Geetha D. Timing of COVID-19 Vaccine in the Setting of Anti-CD20 Therapy: A Primer for Nephrologists. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2021;6:1197. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35089920/>
6. Gentile I, Moriello NS. COVID-19 prophylaxis in immunosuppressed patients: Beyond vaccination. *PLoS Med* [Internet]. 2022;19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35089920/>
7. Dioverti V, Salto-Alejandre S, Haidar G. Immunocompromised Patients with Protracted COVID-19: a Review of “Long Persisters.” *Curr Transplant Reports* [Internet]. 2022;9:209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35089920/>
8. Jena A, James D, Singh AK, Dutta U, Sebastian S, Sharma V. Effectiveness and Durability of COVID-19 Vaccination in 9447 Patients With IBD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022;20:1456–1479.e18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35189387/>
9. Robert J, Singson C, Daily Kirley P, Pham H, Rothrock G, Armistead I, et al. Factors Associated with Severe Outcomes Among Immunocompromised Adults Hospitalized for COVID-19 — COVID-NET, 10 States, March 2020–February 2022. 2020; Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7116e1.htm>
10. Portuguese General Health Directorate. Number of new cases and deaths per day, last updated on June 26. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/numero-de-novos-casos-e-obitos-por-dia/>
11. Wise J. Covid-19: WHO declares end of global health emergency. Available from: www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-
12. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals | CDC [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
13. Rzymiski P, Camargo CA, Fal A, Flisiak R, Gwenz W, Kelishadi R, et al. COVID-19 Vaccine Boosters: The Good, the Bad, and the Ugly. *Vaccines* [Internet]. 2021;9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34835230/>
14. Mohamed K, Rzymiski P, Islam MS, Makuku R, Mushtaq A, Khan A, et al. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. *J Med Virol* [Internet]. 2022;94:1336–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34845731/>
15. Sun J, Zheng Q, Madhira V, Olex AL, Anzalone AJ, Vinson A, et al. Association Between Immune Dysfunction and COVID-19 Breakthrough Infection After SARS-CoV-2 Vaccination in the US. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2022;182:153–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34962505/>
16. Primorac D, Vrdoljak K, Brlek P, Pavelić E, Molnar V, Matišić V, et al. Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35089920/>

ANEXO I

Exemplo de questionário | 1ª ronda

• Secção 1 - Consentimento na participação do estudo e número de perito

- Confirmo que fui esclarecido sobre o estudo e pretendo participar.

■ SIM

■ NÃO

- Insira, por favor, o seu número de perito.
O seu número consta no corpo de e-mail de convite de participação.

Pergunta aberta (apenas valores numéricos)

• Secção 2 – Questões Painel Delphi

1ª Pergunta

Na sua perceção, com base na sua prática clínica, de gestão ou contacto com associados/as, que necessidades existem ainda por colmatar, no âmbito da prevenção da COVID-19, em pessoas imunocomprometidas?

Indique, por favor, o seu nível de concordância face a cada uma das seguintes afirmações.

	Concordo fortemente	Concordo	Não concordo, nem discordo	Discordo	Discordo fortemente
1. Sensibilizar a população <u>geral</u> sobre a COVID-19 e as suas consequências	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Sensibilizar as pessoas <u>imunocomprometidas</u> sobre a COVID-19 e as suas consequências					
3. Sensibilizar os profissionais de saúde sobre a COVID-19 e as suas consequências					
4. Sensibilizar a população <u>geral</u> sobre os resultados da vacinação					
5. Sensibilizar as pessoas imunocomprometidas sobre os resultados da vacinação					
6. Sensibilizar a população em geral sobre medidas de prevenção atuais					
7. Ter vacinas com maior eficácia para pessoas imunocomprometidas					
8. Ter esquemas vacinais adequados aos diferentes grupos de pessoas imunocomprometidas					
9. Desenvolver anticorpos monoclonais com capacidade de neutralizar as variantes atuais					

Se desejar adicionar indicadores que deem resposta à pergunta acima mencionada, por favor, escreva na caixa de texto abaixo. Os indicadores devem ser adicionados em formato tópico.

• Secção 3 – Questões Painel Delphi

2ª Pergunta

Quem considera serem as pessoas imunocomprometidas (PIc), ou seja, o que as caracteriza enquanto fator/es de vulnerabilidade?

Indique, por favor, o seu nível de concordância face a cada uma das seguintes afirmações.

	Concordo fortemente	Concordo	Não concordo, nem discordo	Discordo	Discordo fortemente
1. Pessoas a fazer Quimioterapia (QT) e/ ou Radioterapia (RT)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Pessoas com sobreposição de fatores de imunodepressão					
3. Pessoas a fazer fármacos imunossupressores					
4. Pessoas com Insuficiência Renal Crónica (IRC)					
5. Pessoas em Hemodiálise (HD)					
6. Pessoas com Imunodeficiências Primárias (IP)					
7. Pessoas com patologias autoimunes, nomeadamente do foro reumatológico					
8. Pessoas que vivem com infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), <u>em</u> tratamento e com um perfil estável					
9. Pessoas que vivem com infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), <u>sem</u> tratamento e com um perfil não estável					
10. Pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos					
11. Pessoas com doença oncológica em geral					
12. Pessoas com doença Hemato-Oncológica					
13. Pessoas idosas					

Se desejar adicionar indicadores que deem resposta à pergunta acima mencionada, por favor, escreva na caixa de texto abaixo. Os indicadores devem ser adicionados em formato tópico.

• Secção 4 – Questões Painel Delphi

3ª Pergunta

Atualmente, na sua percepção, quais considera serem os *outcomes*, da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIc)?

Indique, por favor, o seu nível de concordância face a cada uma das seguintes afirmações.

	Concordo fortemente	Concordo	Não concordo, nem discordo	Discordo	Discordo fortemente
1. Infecção grave com necessidade de oxigenoterapia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Infecção grave com necessidade ventilatória					
3. Doença COVID-19 grave, com complicações graves					
4. Persistência de casos graves de COVID-19					
5. Consumo significativo de recursos em Medicina Intensiva quando as pessoas desenvolvem COVID-19 crítica					
6. Internamento prolongado, quando as pessoas desenvolvem COVID-19 crítica					
7. Taxas elevadas de mortalidade					
8. Internamentos em Medicina Intensiva por COVID-19 grave/crítica					
9. Internamentos por COVID-19					
10. Existência de sequelas difíceis de gerir, após terem COVID-19 grave					
11. Inexistência de dados atuais, sobre <i>outcomes</i> clínicos					
12. Inexistência de dados atuais, sobre a taxa de internamentos					

	Concordo fortemente	Concordo	Não concordo, nem discordo	Discordo	Discordo fortemente
13. Inexistência de dados atuais, sobre a taxa de internamentos em unidades de cuidados intensivos					
14. Inexistência de dados atuais, sobre a taxa de mortalidade					
15. Inexistência de dados atuais, sobre a COVID-19 grave					
16. Existência de uma melhoria na situação atual face ao passado, relativamente aos <i>outcomes</i> clínicos do COVID-19					
17. Existência de uma melhoria na situação atual face ao passado, relativamente aos internamentos					
18. Existência de uma melhoria na situação atual face ao passado, relativamente à taxa de mortalidade					
19. Existência de uma melhoria na situação atual face ao passado, relativamente à COVID-19 grave					
20. Taxa de internamentos não significativa na população imunocomprometida					
21. Taxa de mortalidade não significativa na população imunocomprometida					
22. Taxa de incidência de COVID-19 grave na população imunocomprometida não significativa					
23. Taxa de incidência de COVID-19 na população imunocomprometida não significativa					
24. Severidade da COVID-19 não significativa na população imunocomprometida					

Se desejar adicionar indicadores que deem resposta à pergunta acima mencionada, por favor, escreva na caixa de texto abaixo. Os indicadores devem ser adicionados em formato tópico.

• Secção 5 – Questões Painel Delphi

4ª Pergunta

Relativamente ainda à necessidade de prevenção da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIc), quais são as estratégias de ação que identifica como úteis para proteger esta população?

Indique, por favor, o seu nível de concordância face a cada uma das seguintes afirmações.

	Concordo fortemente	Concordo	Não concordo, nem discordo	Discordo	Discordo fortemente
1. Manter a vigilância epidemiológica da COVID-19	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Promover a Literacia em saúde sobre COVID-19 e vacinação, junto da <u>população geral</u>					
3. Promover a Literacia em saúde sobre COVID-19 e vacinação, junto da <u>população imunocomprometida (PIc)</u>					
4. Promover a utilização de medidas de prevenção de transmissão da infeção (lavagem de mãos) em pessoas imunocomprometidas (PIc)					
5. Promover a utilização de medidas de prevenção de transmissão da infeção (máscaras) em pessoas imunocomprometidas (PIc)					
6. Promover a utilização de medidas de prevenção de transmissão da infeção (distanciamento social) em pessoas imunocomprometidas (PIc)					
7. Promover a utilização de medidas de prevenção de transmissão da infeção (testagem de COVID-19) em pessoas imunocomprometidas (PIc)					
8. Promover a utilização de medidas de prevenção de transmissão da infeção (máscara) por parte dos profissionais de saúde					
9. Promover a vacinação em pessoas imunocomprometidas (PIc)					

	Concordo fortemente	Concordo	Não concordo, nem discordo	Discordo	Discordo fortemente
10. Dispor de anticorpos monoclonais orientados para as variantes em circulação	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Manter o investimento (investigação) na vacinação: vacinas mais eficazes e específicas					
12. Priorizar o acesso das pessoas imunocomprometidas à vacinação ou a fármacos que confirmam maior proteção					
13. Facilitar a cadeia, desde a prescrição até à administração, de terapêuticas eficazes para a prevenção da infeção (profilaxia)					

Se desejar adicionar indicadores que deem resposta à pergunta acima mencionada, por favor, escreva na caixa de texto abaixo. Os indicadores devem ser adicionados em formato tópico.

ANEXO II

Lista dos indicadores analisados neste Painel

1ª Pergunta

Na sua percepção, com base na sua prática clínica, de gestão ou contacto com associados/as, que necessidades existem ainda por colmatar, no âmbito da prevenção da COVID-19, em pessoas imunocomprometidas?

1. Sensibilizar a população geral sobre a COVID-19 e as suas consequências
2. Sensibilizar as pessoas imunocomprometidas sobre a COVID-19 e as suas consequências
3. Sensibilizar os profissionais de saúde sobre a COVID-19 e as suas consequências
4. Sensibilizar a população geral sobre os resultados da vacinação
5. Sensibilizar as pessoas imunocomprometidas sobre os resultados da vacinação
6. Sensibilizar a população em geral sobre medidas de prevenção atuais
7. Ter vacinas com maior eficácia para pessoas imunocomprometidas
8. Ter esquemas vacinais adequados aos diferentes grupos de pessoas imunocomprometidas
9. Desenvolver anticorpos monoclonais com capacidade de neutralizar as variantes atuais
10. *Ter acesso facilitado a antivirais
11. *Ter acesso efetivo a anticorpos monoclonais
12. *Divulgar os resultados dos efeitos indesejáveis da vacinação/ reações adversas em Pessoas Imunocomprometidas (PIc), de forma adequada aos diferentes níveis de literacia e numeracia
13. *Conhecer a incidência *Breakthrough* COVID
14. *Conhecer a incidência de infeções graves

1ª Pergunta

Na sua percepção, com base na sua prática clínica, de gestão ou contacto com associados/as, que necessidades existem ainda por colmatar, no âmbito da prevenção da COVID-19, em pessoas imunocomprometidas?

15. *Conhecer a % de doentes imunossuprimidos infetados que tiveram acesso a terapêutica antiviral

16. *Ter imunogenicidade vacinal

17. *Ter esquemas vacinais desenvolvidos e avaliados especificamente para imunossuprimidos

18. *Desenvolver anticorpos monoclonais ativos sobre as estirpes vigentes e, se possível, dirigidos contra determinantes antigénicos pouco passíveis de mutação

19. *Ter modulação da imunossupressão no caso de infeção viral

20. *Ter disponibilidade de antivirais sem potencial de interação medicamentosa com imunossupressores

21. *Desenvolver uma vacina com maior imunogenicidade

22. *Sensibilizar os doentes imunodeprimidos a vacinarem-se contra a COVID-19

23. *Sensibilizar as pessoas imunocomprometidas sobre o calendário e esquema de imunização contra COVID-19

24. *Entender e conhecer o conceito de "imunocomprometido"

25. *Distinguir imunodeprimidos (indivíduos com imunidade de base normal, sujeitos a medicação imunossupressora) de imunomodulados (indivíduos doentes com doenças imunomediadas e sujeitos a terapêuticas imunossupressoras, no seu caso imunomoduladoras)

26. *Identificar *timings* ideais de vacinação em função da medicação imunossupressora / imunomoduladora efectuada, nomeadamente necessidade de suspensão temporária da mesma e/ou enquadrar a vacinação no seu intervalo de toma (em caso de medicação não diária)

2ª Pergunta

Quem considera serem as pessoas imunocomprometidas (PIc), ou seja, o que as caracteriza enquanto fator/es de vulnerabilidade?

1. Pessoas a fazer Quimioterapia (QT) e/ ou Radioterapia (RT)
2. Pessoas com sobreposição de fatores de imunodepressão
3. Pessoas a fazer fármacos imunossupressores
4. Pessoas com Insuficiência Renal Crónica (IRC)
5. Pessoas em Hemodiálise (HD)
6. Pessoas com Imunodeficiências Primárias (IP)
7. Pessoas com patologias autoimunes, nomeadamente do foro reumatológico
8. Pessoas que vivem com infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), em tratamento e com um perfil estável
9. Pessoas que vivem com infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), sem tratamento e com um perfil não estável
10. Pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos
11. Pessoas com doença oncológica em geral
12. Pessoas com doença Hemato-Oncológica
13. Pessoas idosas
14. *Doentes com terapêutica recente com rituximab

2ª Pergunta

Quem considera serem as pessoas imunocomprometidas (PIc), ou seja, o que as caracteriza enquanto fator/es de vulnerabilidade?

15. *Doentes com Ibrutinib

16. *Doentes com CAR T cells

17. *Doentes transplantados de medula óssea

18. *Grávidas

19. *Pessoas a fazer fármacos depletors de linfócitos (anti-CD20)

20. *Pessoas sob tratamentos imunossupressores, dependendo da dose

3ª Pergunta

Atualmente, na sua percepção, quais considera serem os *outcomes*, da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIc)?

1. Infecção grave com necessidade de oxigenoterapia
2. Infecção grave com necessidade ventilatória
3. Doença COVID-19 grave, com complicações graves
4. Persistência de casos graves de COVID-19
5. Consumo significativo de recursos em Medicina Intensiva quando as pessoas desenvolvem COVID-19 crítica
6. Internamento prolongado, quando as pessoas desenvolvem COVID-19 crítica
7. Taxas elevadas de mortalidade
8. Internamentos em Medicina Intensiva por COVID-19 grave/crítica
9. Internamentos por COVID-19
10. Existência de sequelas difíceis de gerir, após terem COVID-19 grave
11. Inexistência de dados atuais, sobre *outcomes* clínicos
12. Inexistência de dados atuais, sobre a taxa de internamentos
13. Inexistência de dados atuais, sobre a taxa de internamentos em unidades de cuidados intensivos
14. Inexistência de dados atuais, sobre a taxa de mortalidade

3ª Pergunta

Atualmente, na sua percepção, quais considera serem os *outcomes*, da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIc)?

15. Inexistência de dados atuais, sobre a COVID-19 grave
16. Existência de uma melhoria na situação atual face ao passado, relativamente aos *outcomes* clínicos do COVID-19
17. Existência de uma melhoria na situação atual face ao passado, relativamente aos internamentos
18. Existência de uma melhoria na situação atual face ao passado, relativamente à taxa de mortalidade
19. Existência de uma melhoria na situação atual face ao passado, relativamente à COVID – 19 grave
20. Taxa de internamentos não significativa na população imunocomprometida
21. Taxa de mortalidade não significativa na população imunocomprometida
22. Taxa de incidência de COVID-19 grave na população imunocomprometida não significativa
23. Taxa de incidência de COVID-19 na população imunocomprometida não significativa
24. Severidade da COVID-19 não significativa na população imunocomprometida
25. *As pessoas imunocomprometidas, quando infectadas têm maior tempo de excreção do vírus, levando a maior probabilidade de surgimento de mutações genéticas do vírus

4ª Pergunta

Relativamente ainda à necessidade de prevenção da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIc), quais são as estratégias de ação que identifica como úteis para proteger esta população?

1. Manter a vigilância epidemiológica da COVID-19
2. Promover a Literacia em saúde sobre COVID-19 e vacinação, junto da população geral
3. Promover a Literacia em saúde sobre COVID-19 e vacinação, junto da população imunocomprometida (PIc)
4. Promover a utilização de medidas de prevenção de transmissão da infeção (lavagem de mãos) em pessoas imunocomprometidas (PIc)
5. Promover a utilização de medidas de prevenção de transmissão da infeção (máscaras) em pessoas imunocomprometidas (PIc)
6. Promover a utilização de medidas de prevenção de transmissão da infeção (distanciamento social) em pessoas imunocomprometidas (PIc)
7. Promover a utilização de medidas de prevenção de transmissão da infeção (testagem de COVID-19) em pessoas imunocomprometidas (PIc)
8. Promover a utilização de medidas de prevenção de transmissão da infeção (máscara) por parte dos profissionais de saúde
9. Promover a vacinação em pessoas imunocomprometidas (PIc)
10. Dispor de anticorpos monoclonais orientados para as variantes em circulação
11. Manter o investimento (investigação) na vacinação: vacinas mais eficazes e específicas
12. Priorizar o acesso das pessoas imunocomprometidas à vacinação ou a fármacos que confirmam maior proteção

4ª Pergunta

Relativamente ainda à necessidade de prevenção da COVID-19 em pessoas imunocomprometidas (PIC), quais são as estratégias de ação que identifica como úteis para proteger esta população?

13. Facilitar a cadeia, desde a prescrição até à administração, de terapêuticas eficazes para a prevenção da infeção (profilaxia)

14. *Promover o desenvolvimento de anticorpos monoclonais que não causem interações com imunossupressores

15. *Promover o desenvolvimento de terapêuticas antivirais que não causem interações com imunossupressores

16. *Estratégias de ação orientadas para os diferentes subgrupos das pessoas imunocomprometidas, grupos mais homogêneos entre si (ex. distinguindo os níveis de gravidade; de necessidade de intervenção distintos em função dessa valorização de gravidade; da patologia e da medicação efetuada)

17. *Uso de medidas de prevenção da infeção como máscara ou distanciamento social devem ser usadas em contexto de maior risco (ex. maior circulação de vírus), e não como uso de forma sistemática