

## À Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down

**Assunto:** Parecer Técnico sobre vacinação contra COVID-19 para as pessoas com síndrome de Down

**Relator:** Prof. Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros - Disciplina de Infectologia e membro do Comitê de Enfrentamento a Pandemia de Coronavírus do Hospital São Paulo e da Unifesp. Pesquisador do CNPq.

Os indivíduos com síndrome de Down têm maior incidência de doenças infecciosas, especialmente infecções respiratórias como a pneumonia bacteriana, quando comparados com pessoas do mesmo sexo e idade que não apresentam trissomia do cromossoma 21. A maior incidência de infecções respiratórias é uma das razões que justificam que o indivíduo com síndrome de Down segue um calendário vacinal específico que inclui especialmente vacinas para infecções por bactérias capsuladas. Sempre que possível, deve ser verificado se foi obtido resposta adequada à vacina. Alguns estudos mostram uma menor resposta imunológica à vacinação (Nisihara, 2014).

Diversos estudos, também já demonstraram, a associação entre a síndrome de Down e doenças autoimunes, sendo que as mais prevalentes são a tireoidite autoimune e a doença celíaca. A incidência de doenças malignas também é maior quando comparado a população geral, a exemplo das leucemias.

Os mecanismos pelos quais a trissomia do 21 causa desregulações imunológicas, que podem afetar a resposta vacinal, em indivíduos com síndrome de Down estão sendo estudados. Estas alterações imunológicas são importantes serem avaliadas, pois podem interferir na resposta imunológica a vacinação para Covid-19. Pesquisas demonstram diversas alterações da imunidade celular e humoral que podem explicar a maior incidência de infecções, neoplasias e doenças autoimunes associadas a síndrome de Down. Parte destas alterações podem ser explicadas quando comparamos os distúrbios imunológicos que ocorrem na síndrome de Down, ao processo natural de senescência dos indivíduos sem a síndrome, como a degeneração e atrofia do timo e alterações do processo de amadurecimento linfocitário (Espinosa, 2020).

Na síndrome de Down, o cromossomo 21 abriga vários genes envolvidos na coordenação da resposta imunológica, e sua super expressão induz um sistema imunológico hiperativo. Entre os principais reguladores imunológicos codificados no cromossomo 21 estão quatro receptores de interferon (IFN), que servem como subunidades de receptor para as citocinas interleucina (IL) -10, IL-22 e IL-26 (De Werd, 2012; Araya, 2019). Além disso, células imunes e não imunes em pacientes com síndrome de Down são hipersensíveis à estimulação

de IFN (Araya, 2019). Estes fatores podem explicar uma doença inflamatória mais grave associada a COVID-19 como demonstrada em alguns estudos (Espinosa, 2020; Newman, 2021).

Ainda não está claro como os indivíduos com síndrome de Down respondem a infecção pelo SARS-CoV-2. Em uma revisão recente, Espinosa (2020) relata que os indivíduos com trissomia do cromossomo 21 correm um risco relativamente alto de desenvolver sintomas mais graves e apresentar maiores taxas de hospitalização, internação em unidade de terapia intensiva, infecções bacterianas secundárias e conseqüentemente maior mortalidade por SARS-CoV-2. Além da desregulação imunológica, sabe-se que a maioria das crianças com síndrome de Down também é afetada por várias anomalias cardiovasculares e respiratórias, além da coexistência de obesidade, que são fatores de risco para COVID-19, podendo estar associada a um desfecho mais grave da doença. Estes fatores de risco para evolução mais grave justificam incluir o indivíduo com síndrome de Down entre a população prioritária para a vacinação para Covid-19.

Os protocolos de pesquisa em andamento no Brasil, utilizando vacinas para COVID-19, não incluíram crianças ou indivíduos com síndrome de Down e não existem estudos para avaliação tanto da resposta imunológica como da eficácia das vacinas para COVID-19 nestas populações. Entretanto, não há restrição para o uso de vacinas para COVID-19 em indivíduos com síndrome de Down, pelo contrário, entendemos que são indivíduos de alto risco para desenvolverem complicações graves relacionadas a infecção pelo SARS-CoV-2 por todos os motivos já apresentados.

As vacinas com vírus inativados e vacinas de subunidade de proteína recombinante são consideradas seguras para serem administradas. As vacinas de partículas têm sido usadas há décadas em programas de vacinação em pacientes com síndrome de Down (por exemplo, vacinas contra influenza, hepatite B). As vacinas de RNA (BioNTech / Pfizer, Moderna) e as vacinas de vetores virais não replicantes (Oxford / AstraZeneca, Gamaleya) também são consideradas vacinas seguras, porém utilizam tecnologias inovadoras que não foram testadas anteriormente na população. Entretanto, será necessário estudos de vigilância para determinar se a imunidade protetora induzida não está associada a um risco aumentado de episódios de reações autoimunes e quanto tempo vão persistir a produção de anticorpos protetores ou mesmo a avaliação da eficácia. De toda a forma, as vacinas para Covid-19 também podem proteger contra as formas mais graves da doença e este efeito é muito importante especialmente em populações com maior risco de internação e morte.

Desta forma, de acordo com os conhecimentos atuais, os indivíduos com síndrome de Down podem ser vacinados com qualquer uma das vacinas COVID-19, assim que forem aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e disponíveis; devem receber a vacina, independentemente de infecção anterior por COVID-19 ou anticorpos anti-SARS CoV-2 positivos, pois é possível que o nível de anticorpos diminua mais rapidamente nos pacientes com

síndrome de Down tornando-os susceptíveis a reinfecção; deve-se também, priorizar os contatos domiciliares de indivíduos com síndrome de Down, uma vez que as taxas de transmissão dentro das famílias por contato direto têm se mostrado altas.

**Conclusão:** Os indivíduos com síndrome de Down apresentam fatores de risco para evolução mais grave pela Covid-19 e devem ser incluídos entre a população prioritária para a vacinação contra a infecção pelo SARS-CoV-2.

### Referências Bibliográficas

Araya P, Waugh KA, Sullivan KD, Núñez NG, Roselli E, Smith KP, et al. Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity- prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116:24231–241.

Bernardes N et al. Actions Against Covid-19 in the Down Syndrome Population. *Arq. Bras. Cardiol*. vol.115 no.5 São Paulo Nov. 2020 Epub Dec 07.

de Weerd NA, Nguyen T. The interferons and their receptors– distribution and regulation. *Immunol Cell Biol*. 2012;90:48391.

Espinosa JM. Down Syndrome and COVID-19: A Perfect Storm? *Cell Rep Med*. 2020;19:1:100019

Newman AM, Jhaveri R, Patel AB, Tan TQ, Toia JM, Arshad M. Trisomy 21 and Coronavirus Disease 2019 in Pediatric Patients. *J Pediatr*. 2021;228:294-296.

Nisihara R, De Bem RS, Negreiros PH, Utiyama SR, Oliveira NP, Amarante H. Low hepatitis B vaccine response in children with Down syndrome from Brazil. *Child Care Health Dev*. 2014;40(4):607-9.21.

Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. Characterization of thyroid abnormalities in a large cohort of children with Down Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2017;87:170–8.