UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO *STRICTU SENSU*
MESTRADO EM CIÊNCIA DA SAÚDE

ROSELY HOLANDA DA SILVA SANCHES

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE DO ESQUEMA PRIMÁRIO E *BOOSTER* DAS VACINAS CONTRA COVID 19 NA ARTRITE REUMATOIDE

MANAUS
2024

ROSELY HOLANDA DA SILVA SANCHES

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE DO ESQUEMA PRIMÁRIO E *BOOSTER* DAS VACINAS CONTRA COVID 19 NA ARTRITE REUMATOIDE

Dissertação apresentada como requisito para a defesa do título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas. Nível Mestrado Acadêmico. Linha de Pesquisa 1: Pesquisa Clínica e Saúde Pública.

Orientador: Prof.ª Dr.(a) Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro

Coorientador: Dr. Vitor Alves Cruz

MANAUS

2024

Ficha Catalográfica
(Catalogação na fonte realizada pela Biblioteca Central – UFAM)

ROSELY HOLANDA DA SILVA SANCHES

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE DO ESQUEMA PRIMÁRIO E *BOOSTER* DAS VACINAS CONTRA COVID 19 NA ARTRITE REUMATOIDE

Dissertação apresentada como requisito para a defesa do título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas. Nível Mestrado Acadêmico. Linha de Pesquisa 1: Pesquisa Clínica e Saúde Pública.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 18/10/2024

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof.ª Dr.ª Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro
Universidade Federal do Amazonas
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCIS)
Orientadora

_____

Prof. Dr. Antônio Luís Boechat Lopes
Universidade Federal do Amazonas
Programa de Pós-Graduação em Imunologia
Básica e Aplicada (PPGIBA)

_____

Camila Maria Paiva França Telles
Faculdade de Medicina
Universidade Federal do Amazonas

Dedico este trabalho ao meu amado esposo,
meus filhos e minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela benção de poder cursar e concluir o mestrado.

Agradeço à minha mãe, por todo amor e dedicação, meu esposo e filhos pela compreensão, força e incentivo. Sou grata aos meus familiares e amigos pelo apoio e orações.

Agradeço a minha orientadora Dr.ª Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro, mais que uma orientadora, uma amiga que ganhei nesses dois anos de projeto e mestrado.

Agradeço ao e meu coorientador, Dr. Vitor Cruz, pelas orientações, correções, incentivo. Mesmo distante você foi um coorientador nota dez!

Agradeço aos companheiros de projeto: Técnicos de análises clínicas: Berg e Raquel; Enfermeiras: Lucélia, Juliana e Meire; Residentes e alunos de medicina que trabalharam arduamente no atendimento aos pacientes. Mais do que colegas, nos tornamos amigos nessa jornada.

Agradeço aos nossos médicos Reumatologistas que estiveram presente no atendimento aos pacientes, Dr.ª Camila Telles, Dr.ª Juliana Bühring, Dr. Sérgio Souza, Dr. Luiz Boechat, Dr.ª Sandra Lúcia Euzébio.

Agradeço especialmente aos pacientes do Projeto SAFER sem os quais este trabalho não seria possível.

Agradeço à coordenação e equipe do laboratório de Análises Clínicas do HUGV pelo apoio dado ao projeto SAFER, especialmente Dra.Neila, Dra.Cláudia, Dr. Moésio, (*in memorian*) e Cynthia, sem o apoio de vocês nossas amostras não poderiam ser processadas.

Agradeço à minha ex-chefe Coordenadora do laboratório do HUGV e amiga, Miharu Matsuura, você me fez sentir parte da equipe do laboratório.

Agradeço à amiga Victoria Sposina, pelo apoio e amizade, quando precisei você esteve presente me dando força.

Agradeço a amiga Raquel, colega de mestrado e projeto, compartilhamos dois anos de trabalho no atendimento aos pacientes, coleta, organização de amostras e dados. Finalmente concluímos amiga!

“Aquele que não tem tempo para cuidar da saúde
vai ter que arrumar tempo para cuidar da doença.”
Lair Ribeiro (médico e escritor brasileiro)

RESUMO

Introdução: Pacientes com artrite reumatoide (AR) têm alto risco de desenvolver a forma grave da COVID-19, devido a imunossupressão e comorbidades. Estes pacientes foram excluídos dos estudos pivotais da vacina contra SARS-CoV-2, por isso a importância de estudos de vida real para avaliar a segurança e imunogenicidade das vacinas nesta população. **Objetivo**: Avaliar a segurança e imunogenicidade da dose de reforço em pacientes com AR, primo vacinados com ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) e Coronavac (Sinovac/Butantan). **Métodos:** Os dados deste estudo fazem parte do SAFER, "Safety and Efficacy on COVID-19 Vaccine in Rheumatic Diseases", estudo multicêntrico observacional, longitudinal de Coorte 1 (prospectivo). Todos os centros foram avaliados após duas doses de ChAdOx1 ou Coronavac com reforço mNRA BNT162B2 (Pfizer/BioNTech). **Resultado**: Este estudo incluiu 107 pacientes com AR. No esquema vacinal 66 pacientes fizeram duas doses CoronaVac + reforço Pfizer e 41 pacientes fizeram duas doses ChAdOx1 + reforço Pfizer. A média de idade 46,02 ± 12,04 anos, a maioria do sexo feminino (89,72%), raça parda (42,99%). Os resultados demonstraram que após a vacina não houve aumento da atividade inflamatória. Os Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) observados foram leves. Em relação a imunogenicidade, pacientes com duas doses de Coronavac + Pfizer em comparação com pacientes com duas doses de ChAdOx1 + Pfizer obtiveram os seguintes resultados: LOG (logaritmo médio de IgG), após 1.ª dose (4,20 x 5,03 p>0.11); 2.ª dose (4,67 x 6,03 p>0.001) e após 3.ª dose (7,06 BAU/mL x 7,28 *p*> 0,56). Em comparação do título de anticorpos nos pacientes vacinados com 1ª e 2ª dose, observamos que ChAdOx1 foi maior que CoronaVac e após a 3ª dose com a vacina Pfizer os títulos de anticorpos dos dois esquemas vacinais se equivaleram. **Conclusão:** Os ESAVI foram leves, bem tolerados pelos pacientes, tendo ChAdOx1 maior número de eventos. Não houve piora do grau de atividade da doença. A imunogenicidade de ChAdOx1 foi maior no esquema primário, porém a dose de reforço equiparou o título de anticorpos dos dois esquemas vacinais.

.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Vacina; COVID-19; dose de reforço.

ABSTRACT

Introduction: Patients with rheumatoid arthritis (RA) are at high risk of developing the severe form of COVID-19, due to immunosuppression and comorbidities. These patients were excluded from pivotal studies of the vaccine against SARS-CoV-2, hence the importance of real-life studies to evaluate the safety and immunogenicity of vaccines in this population. **Objective:** To evaluate the safety and immunogenicity of the booster dose, in primary patients vaccinated with ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) and Coronavac (Sinovac/Butantan). **Methods:** The data from this study are part of SAFER, "Safety and Efficacy on COVID-19 Vaccine in Rheumatic Diseases", a multicenter observational, longitudinal Cohort 1 (prospective) study. All centers were evaluated after two doses of ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) or Coronavac (Sinovac/Butantan), with mNRA BNT162B2 (Pfizer/BioNTech) boost. **Results:** This study included 107 patients with RA. In the two-dose vaccination schedule, plus booster, 66 patients received two CoronaVac doses + mNRA BNT162B2 booster (Pfizer) and 41 patients received two ChAdOx1 doses + mNRA BNT162B2 booster (Pfizer). The average age was 46.02 ± 12.04 years, the majority were female (89.72%), mixed race (42.99%). The results demonstrated that after the vaccine there was no increase in inflammatory activity. The Events Supposedly Attributable to Vaccination or Immunization (ESAVI) observed were mild. Regarding immunogenicity, patients with two doses of Coronavac + mNRA BNT162B2 (Pfizer) compared to patients with two doses of ChAdOx1 + mNRA BNT162B2 (Pfizer) obtained the following results: LOG (mean logarithm of IgG), after 1st dose (4.20 x 5.03 $p>0.11$); 2nd dose (4.67 x 6.03 $p>0.001$) and after 3rd dose (7.06 BAU/mL x 7.28 $p> 0.56$). When comparing the antibody titers in patients vaccinated with the 1st and 2nd doses, we observed that the antibody titers of the ChAdOx1 vaccine were higher than CoronaVac and after the 3rd dose of the Pfizer vaccine, the antibody titers of the two vaccination schedules were equivalent. **Conclusion:** ESAVI were mild, well tolerated by patients, with ChAdOx1 having a greater number of events. There was no worsening in the degree of disease activity. The immunogenicity of ChAdOx1 was greater in the primary regimen, but the booster dose equalized the antibody titer of both vaccine regimens.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Vaccine; COVID-19; booster dose.

FIGURAS, TABELAS E ANEXOS

Figura 01 - Variantes do SARS-CoV-2.....20
Figura 02 - Critérios ACR/EULAR 2010 para classificação de AR.....29
Figura 03 - Índice Clínico de atividade da doença (SDAI, CDAI,DAS-28).....30
Figura 04 – Mapa de identificação dos estados participantes do estudo multicêntrico (SAFER) e número de incluídos com AR por centro de pesquisa.....39
Figura 05 - Fluxograma da seleção dos 107 pacientes com Artrite reumatoide do banco de dados do estudo SAFER.....43
Figura 06 - Média dos títulos de anticorpos neutralizantes dos 107 pacientes AR após a 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina COVID-19.....49
Tabela 01 - Características Clínica e epidemiológica dos participantes de acordo com imunizantes.....44
Tabela 02 - Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) após a 1ª dose das vacinas.....45
Tabela 03 - Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) após a 2ª dose das vacinas.....46
Tabela 04 - Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) após a 3ª dose das vacinas.....47
Tabela 05 - Índice de Atividade da Doença após 1ª, 2ª e 3ª dose.....48
Tabela 06 - Média dos títulos de anticorpos neutralizantes dos 107 pacientes AR após a 1ª, 2ª e 3ª dose da vacina COVID-19.....49
ANEXO A- Modelo de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do estudo safer.....73
ANEXO B – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética Centro UFAM – Universidade Federal do Amazonas.....78
ANEXO C - Modelo de Diário para Registro de Eventos Adversos.....81
ANEXO D - Certificados de Participação Projeto Safer.....82

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT- Associação Brasileira de Normas Técnicas

ACR - Colégio Americano de Reumatologia, do inglês *American College of Rheumatology.*

APN - Aminopeptidase N humana

ACE2 - enzima conversora de angiotensina 2

AE - Adverse events (AEs).

AINES - Anti-inflamatórios não esteroidais.

ANVISA - Agência de vigilância Sanitária

AR – Artrite reumatoide.

ARA – Associação Americana de Reumatismo, do inglês *American Rheumatism Association.*

BAU/ml (unidades de ligação de anticorpos), do inglês *Antibody Binding Unit*

Leia mais em: https://veja.abril.com.br/saude/reforco-da-pfizer-aumenta-ate-25-nivel-de-anticorpos-contra-o-coronavirus

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CDC - Centro de Controle de Doenças, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*

CDAI – Índice clínico de atividade de doença, do inglês *Clinical Disease Activity Index.*

CE – Corticosteroides.

COVID 19 – Doença do Coronavírus.

COVS - Coronavírus

nCoV- Novo Coronavírus, do inglês *New Covid.*

CT- Limiar do ciclo, do inglês *cycle threshold*

DAS 28 – Índice de Atividade de Doença em 28 articulações, do inglês *Desease Activity Score.*

DP – Desvio padrão.

DMARDS (*disease modifying antirheumatic drugs*)

DPP4 - dipeptidil peptidase 4

DRIMs – Doenças reumáticas imunomediadas

EULAR – Aliança Europeia de Associações de Reumatologia, do inglês *European Alliance of Associations for Rheumatology.*

ESAVI - Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização.

FDA - Federal Drug Administration (Administração Federal de Medicamentos)

FR – Fator reumatoide

HLA – Antígeno Leucocitário Humano, do Inglês *Human Leukocyte Antigen.*

IgG – Imunoglobulina G.

IgM – Imunoglobulina M.

IMC – Índice de massa corporal.

IMRDs – Immune-mediated rheumatic diseases.

MERS-CoV - coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio, do inglês *Middle East respiratory syndrome coronavírus.*

NT – Nota Técnica

OMS – Organização Mundial de Saúde.

PCR – Proteína C reativa.

RBD – Domínio de ligação ao receptor. Do inglês *Receptor Biding Domain*

RNM – Ressonância magnética.

RT – PCR - reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase, do inglês *reverse transcription polymerase chain reaction.*

RX – Radiografia convencional.

SAFER - Estudo de Segurança, Efetividade e Duração da Imunidade após Vacinação Contra o SARS-CoV-2 em Pacientes com doenças imunomediadas inflamatórias Crônicas

SARS-CoV-2 – Síndrome respiratória aguda grave relacionada ao coronavírus 2, do inglês *severe acute respiratory syndrome coronavírus 2.*

SDAI – Índice Simplificado de Atividade de Doença, do inglês *Simplificated Desease Activity Index.*

SRAG – Síndrome respiratória aguda grave.

SIM-P – Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica. TNF-alfa –.

TEV – Tromboembolia venosa

TRAg - Testes rápido de antígeno, do inglês *Rapid antigen tests*

UFAM – Universidade Federal do Amazonas.

UFG – Universidade Federal de Goiás.

VITT -Trombocitopenia Trombótica Imunomediada Induzida por Vacinação, do inglês *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia.*

VOIs - Variantes de Interesse

VOCs- Variantes de preocupação

SUMÁRIO

1. Introdução.....15
2. Revisão Da Literatura.....17
2.1 SARS-CoV-2.....17
2.1.1 Morfologia e Epidemiologia.....17
2.1.2 Variantes 18
2.1.3 Transmissão e Manifestações clínicas.....21
2.1.4 Diagnóstico 23
2.2 Artrite Reumatoide.....25
2.2.1 Conceito 25
2.2.2 Epidemiologia..... 25
2.2.3 Etiopatogênese 25
2.2.4 Manifestações clínicas.....27
2.2.5 Diagnóstico.....27
2.2.6 Critérios de Classificação de atividade da doença.....28
2.2.7 Instrumentos para avaliação de atividade da doença 29
2.2.8 Tratamento..... 30
2.3 Pacientes com AR e COVID 19 31
2.4 Imunogenicidade das Vacinas 32
2.4.1 Coronavac (Sinovac Biotech) 34
2.4.2 ChAdOx1 (AstraZeneca).....34
2.4.3 Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S).....35
2.4.4 Pfizer/BioNTech (BNT162b2).....35
2.5 Vacinas contra Sars-CoV-2 e Pacientes com AR.....36
3. Justificativa.....37
4. Objetivos.....37
4.1 Geral.....37
4.2 Específicos.....38
5.0 Materiais e métodos.....38
5.1 Tipo de Estudo..... 38
5.2 População e amostra.....38
5.3 Critérios de Elegibilidade.....39
5.4 Seguimento..... 40

5.5 Coleta e gestão de dados.....40
5.5.1 Coleta de dados..... 40
5.6 Monitorização de eventos adversos:..... 40
5.7 Amostras biológicas e processamento.....41
5.8 Aspectos Éticos..... 41
5.9. Análise estatística.....42
6. Desconforto e Risco 42
7. Resultados.....43
8. Discussão..... 50
10. Conclusão.....53
REFERÊNCIAS.....54

1. INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 foi identificado após um surto de pneumonia de causas desconhecidas na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, em dezembro de 2019. Tratava-se de um coronavírus que infecta humanos, denominado novo coronavírus 2019 (nCoV 2019). O vírus disseminou-se rapidamente pela Ásia, Europa e as Américas. Em março de 2020 foi declarado como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Com a pandemia, iniciava no mundo a corrida para o desenvolvimento da vacina (Sharma et al., 2021; Cascella et al., 2023).

No Brasil, os primeiros casos de COVID-19 foram confirmados em 26 de fevereiro de 2020. Em 3 de março do mesmo ano, já havia 488 casos suspeitos notificados. Em 17 de Janeiro de 2021, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprova em caráter emergencial, a vacina monovalente Coronavac do laboratório SINOVAC (China) em parceria com o Instituto Butantan, localizado no estado de São Paulo e a vacina AstraZeneca da Universidade de Oxford na Inglaterra em parceria com a Fiocruz no Rio de Janeiro. À princípio o esquema vacinal previa duas doses de vacina (Croda et al., 2020; Araújo et al., 2020; Fiocruz, 2021).

Pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIMs), possuem características imunológicas que podem influenciar na resposta vacinal e na resistência a infecções. São fatores associados ao aumento da susceptibilidade a infecções, destacando-se: alterações imunológicas inerentes à própria doença de base; gravidade da doença; associação a comorbidades e à terapêutica empregada (Medeiros et al., 2022; Pinheiro et al., 2020).

Indivíduos com imunossupressão, embora vacinados, demonstraram menores taxas de soroconversão e de títulos de anticorpos neutralizantes contra a COVID-19 que variam conforme os diferentes graus da imunossupressão (Lustig et al., 2021; Brasil, 2021). Embora os correlatos de proteção ainda não estejam bem estabelecidos é possível que, a efetividade, e a duração da resposta imune seja menor nessa população, ou diminua no decorrer do tempo (Brasil, 2021).

Um estudo realizado nos primeiros meses da pandemia, avaliou fatores de risco de COVID-19 em pacientes com DRIMs. Os investigadores examinaram uma população de 17,2 milhões de adultos no Reino Unido. Dentre as doenças reumáticas, AR, lúpus e psoríase foi associado a maior risco de morte relacionada à COVID-19 (Williamson, 2020).

A resposta reduzida às diferentes vacinas apresentada por pacientes imunossuprimidos e idosos, levou a necessidade de aplicação de reforço (Brasil, 2021). Por isso uma primeira dose de reforço foi programada na segunda quinzena de setembro de 2021 pelo Ministério da Saúde, orientada a princípio para pessoas imunossuprimidas e idosos acima de 70 anos que tomaram a segunda dose (ou dose única) há pelo menos 28 dias. Esses indivíduos apresentaram resposta reduzida às diferentes vacinas necessitando de esquema de reforço (Brasil, 2021).

Novas cepas mutantes de SARS-CoV-2 demonstraram aumento da evasão imune e da capacidade infecciosa, o que levou à diminuição da eficácia das vacinas contra as variantes. Considerando o aumento do número de transmissão e casos graves, a Secretaria Extraordinária de Enfrentamento COVID-19 (SECOVID), recomendou uma segunda dose de reforço monovalente (4ª dose). A vacina a ser utilizada para a dose de reforço deveria ser, preferencialmente, da plataforma de mNRA BNT162B2 (Pfizer) ou vacina de vetor viral (Janssen ou ChAdOx1/AstraZeneca); (Brasil, 2022; Malik et al., 2022).

Em setembro de 2022 é detectado no Reino Unido uma nova linhagem descendente direta das subvariantes Ômicron BA.2.10.1 e BA.2.75 denominada XBB.1.5 (Kraken). Um ano depois, a fabricante Moderna tem aprovação de uso pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para a vacina COVID-19 monovalente (XBB), para prevenção da covid-19 em adultos e crianças a partir dos 6 meses de idade. A estratégia é que todos recebam uma dose única, independentemente do seu histórico de vacinação contra a covid-19 (Brasil, 2024; Valverde, 2023).

No primeiro semestre de 2023, o Ministério da Saúde recomenda nova dose de reforço, desta vez da vacina Bivalente (Pfizer) para todas as pessoas com 18 anos de idade ou mais que tenham recebido ao menos duas doses de vacinas monovalentes como esquema primário ou que tenham recebido previamente qualquer vacina COVID-19 monovalente como reforço, com um intervalo mínimo de 4 meses a partir da última dose. Em dezembro de 2023 devido a detecção das variante de interesse BA.2.86 da Ômicron (SARS-CoV-2) e as subvariantes BA.2.86.3, JN.3, JN.1, BA.2.86.1, que causou um surto de Covid 19 no Ceará, o Ministério da saúde recomenda uma segunda dose de reforço Bivalente da Vacina Covid 19 para pessoas com 60 anos ou mais e imunocomprometidos acima de 12 anos de idade que tenham recebido a última dose da vacina há mais de 6 meses (Brasil, 2023; Brasil, 2023).

Embora a Organização Mundial de Saúde (OMS) tenha declarado que a covid-19 não é mais uma Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional, o SARS-CoV-2 continua circulando e passou a ser um problema de saúde pública contínuo, precisando de monitoramento constante (Brasil, 2023; Brasil, 2023).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SARS-CoV-2

2.1.1 Morfologia E Epidemiologia

Os coronavírus (CoVs), família *Coronaviridae,* subfamília *Coronavirinae,* são vírus envelopados com genoma de RNA de fita simples de sentido positivo. Com base em critérios genéticos e antigênicos, os CoVs estão organizados em três grupos: α-CoVs, β-CoVs e γ-CoV, O Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) é um β-CoVs. A compreensão da morfologia do SARS-CoV-2 é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico, vacinas e tratamentos para combater a COVID-19 (Schoeman & Fielding, 2019).

O genoma do coronavirus codifica quatro proteínas estruturais principais: **Proteína spike** (S), que desempenha um papel fundamental na entrada viral nas células hospedeiras. Ela se projeta da superfície do vírus em forma de trímeros e é responsável pela ligação ao receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) nas células humanas, facilitando a entrada viral. A proteína do **nucleocapsídeo** (N) é composto por proteínas que envolvem o material genético, que é o RNA de cadeia simples, esta estrutura proteica ajuda a proteger o RNA e está envolvida na replicação e transcrição do genoma durante o ciclo de vida do vírus. A **proteína da membrana** (M) e a **proteína do envelope (E),** estão presentes na membrana viral e são essenciais na formação e estabilidade da partícula viral, pois fazem parte de sua estrutura, enquanto a proteína de envelope está envolvida na montagem viral e na interação com outras proteínas. O genoma do SARS-CoV-2 é composto por RNA de cadeia simples, com aproximadamente 30.000 bases de comprimento. Ele codifica várias proteínas essenciais para replicação, transcrição e montagem do vírus. Durante a infecção por coronavírus observa-se ligação específica da proteína spike (S) do coronavírus aos receptores de entrada celular, que foram identificados para vários

coronavírus e incluem aminopeptidase N humana (APN; HCoV-229E), enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2; HCoV-NL63, SARS-CoV e SARS-CoV-2) e dipeptidil peptidase 4 (DPP4; MERSCoV) (Schoeman & Fielding, 2019; Walls et al., 2020; V'kovski et al., 2021).

Uma das características do SARS-CoV-2 é a rápida disseminação, de dezembro de 2019 a janeiro de 2020, período em que foram identificados os primeiros casos de Covid, a China relatou mais de 5.900 casos confirmados e 9.000 casos suspeitos de infecção por Covid 19, com 106 mortes. Nesse mesmo período casos de SARS-CoV-2 também foram relatados na Tailândia, Japão, Coréia do Sul, Malásia, Singapura e EUA (Guan et al*.,* 2020).

O vírus se propagou rapidamente pela Ásia, Europa e as Américas. Em março de 2020 foi declarado como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Ainda em 2020, as primeiras vacinas receberam autorização para uso emergencial em alguns países europeus e nos Estados Unidos (Sharma et al., 2021; Malik et al., 2022; Cascella et al., 2023; Castro, 2021; OPAN/OMS, 2023)

No Brasil, no dia 17 de janeiro de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária autorizou o uso emergencial de duas vacinas. Apesar dos esforços nas campanhas de vacinação, até março de 2022, foram confirmados 456.790.241 casos de covid-19 no mundo e 6.040.665 óbitos. O Brasil infelizmente chegou ao segundo lugar no mundo em número de casos, cerca de 654.945. Somente após três anos e três meses de pandemia, em 05 de maio de 2023 em Genebra, na Suíça, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente à COVID-19. Embora a vacina e a investigação clínica tenham ajudado na prevenção e compreensão do SARS-CoV-2, muitos países ainda continuam a ter surtos, atribuídos principalmente ao surgimento de variantes do SARS-CoV-2. De 1º de janeiro a 16 de março de 2024 foram notificados no país 483.357 casos de covid-19 e 2.328 óbitos (Castro, 2021; OPAN/OMS, 2023; Brasil, 2024).

2.1.2 Variantes:

Algumas variantes do SARS-CoV-2 foram identificadas no período da pandemia, essas variantes ocorrem devido a pequenas mutações no genoma viral que podem alterar a patogenicidade do vírus. O SARS-CoV-2 é propenso à evolução

genética ao se adaptar ao hospedeiro, desenvolvendo o que resulta em múltiplas variantes com diferentes características (Forchette et al., 2021; Malik et al., 2021).

As variantes podem ser classificadas em variantes de Interesse (VOIs) e variantes de preocupação (VOCs) (figura 1). Nas variantes de interesse (VOIs), o vírus sofre mutações que podem levar a um aumento da capacidade de transmissão. São classificadas como VOIs: **Epsilon** (B.1.427 e B.1.429); **Zeta** (P.2); **Eta** (B.1.525); **Teta** (P.3); Iota (B.1.526); **Kappa** (B.1.617.1); **Lambda** (C.37) e **Mu** (B.1.621); (Allem et al., 2023)

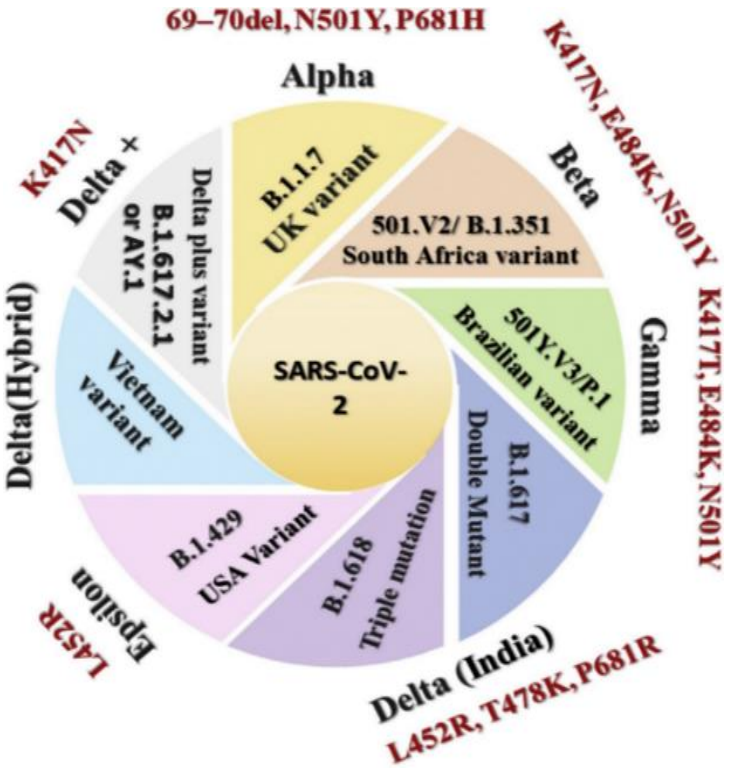
As variantes de preocupação (VOCs), podem causar maior transmissibilidade ou virulência, redução na neutralização por anticorpos obtidos por infecção natural ou vacinação, capacidade de evitar a detecção ou diminuição na eficácia da terapêutica ou vacinação. São classificadas como VOCs:

- **Alpha (linhagem B.1.1.7):** Reino Unido (UK) no final de dezembro de 2020. Também conhecida como variante Alpha ou GRY (anteriormente GR/501Y.V1). Foram identificadas 17 mutações na linhagem Alpha, uma delas, a N501Y mostra afinidade aumentada da proteína Spike aos receptores ACE 2, aumentando a ligação viral e entrada nas células hospedeiras.
- **Beta (linhagem B.1.351)**: África do Sul, dezembro de 2020. Esta variante apresenta um risco aumentado de transmissão e neutralização reduzida por terapia com anticorpos monoclonais, soros convalescentes e soros pós-vacinação.
- **Gama (linhagem P.1)**: Surgiu em novembro de 2020 em Manaus-Am, Brasil e se tornou a principal variante no território brasileiro dois meses depois. Esta variante espalhou-se por 45 países. É responsável por ter reduzido a neutralização por terapias com anticorpos monoclonais, soros convalescentes e soros pós-vacinação. Essa variante foi a responsável pelo aumento na mortalidade de indivíduos com COVID-19 na faixa etária dos 20 aos 50 anos, em ambos os sexos no Amazonas. Isso está associado principalmente a alterações na virulência e na patogenicidade do vírus.
- **Delta (linhagem B.1.617.2):** Índia, dezembro de 2020. Foi responsável pela segunda onda de infecções por COVID-19 em abril de 2021 na Índia.
- **Ômicron** (**linhagem B.1.1.529):** África do Sul, novembro de 2021. Essa variante é 2,8 vezes mais infecciosa do que a variante Delta. Possui mais de

30 mutações na proteína Spike, algumas dessas mutações estão associadas ao potencial de escape imune humoral e maior transmissibilidade. Além disso, ela infecta mais rapidamente os tecidos do trato respiratório superior em vez dos pulmões, o que contribui para que se dissemine com mais facilidade. Em 2022 a Ômicron respondeu por 99,7% das amostras positivas sequenciadas no estado de São Paulo. Anticorpos monoclonais demonstram eficácia reduzida contra esta variante. O anticorpo monoclonal eficaz contra esta variante é o sotrovimab.

- **Subvariante Arcturus (XBB.1.16)**. Índia, janeiro de 2023), linhagem derivada da Ômicron XBB, uma recombinante de duas linhagens descendentes BA.2. “Ela tem um perfil genético semelhante à outra variante de interesse, a XBB.1.5, com mutações adicionais dos aminoácidos E180V, K478R e S486P na proteína Spike, responsável por fazer a ligação com as células humanas. (Allem et al., 2023; Cascella et al., 2023; BVS, 2023; Instituto Butantã, 2022).

Figura 1. Variantes de Interesse e de preocupação do SARS-CoV-2



Fonte: Malik et al, 2022.

2.1.3 Transmissão e Manifestações Clínicas

A principal forma de transmissão ocorre através de gotículas respiratórias (aerossóis), expelidas por um indivíduo infectado e através de contato com objetos inanimados contaminados (fômites), isso pôde ser observado em quartos hospitalares onde os pacientes com COVID-19 foram atendidos (Sharma e Bayri, 2020; Guan et al.,2020).

Assim como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), o SARS-CoV-2 é capaz de causar doença respiratória grave. A infecção pode apresentar-se sob as seguintes condições (Croda et al., 2020; Sharma et al., 2021):

Portadores assintomáticos: Podem apresentar baixa saturação de oxigênio no sangue, chamada “hipóxia silenciosa”, e envolvimento pulmonar em exames de imagem do tórax (aspecto de vidro fosco), geralmente com menor extensão do acometimento. A hipercapnia (CO2 elevado no sangue) é rara, por isso os pacientes não se queixam de falta de ar até que o comprometimento pulmonar esteja muito avançado e a hipóxia seja grave. A transmissão assintomática foi um dos maiores problemas na triagem para tratamento da COVID 19, já que a triagem basicamente era baseada em sintomas. Um estudo de pesquisa serial de prevalência em uma unidade de enfermagem especializada em King County, Washington, mostrou que mais da metade dos residentes com resultados de teste positivos estavam assintomáticos no momento do teste e muito provavelmente contribuíram para a transmissão. Destes, 15 vieram à óbito (Arons et al., 2020; Zhao et al., 2020).

Em **pacientes sintomáticos**, os sintomas iniciais são limitados ao trato respiratório superior – alteração de olfato e paladar, tosse e dor de garganta, acompanhados de febre, fadiga e dor muscular. A maioria dos pacientes progride com um bom prognóstico. Porém, idosos ou indivíduos com comorbidades, tais como diabetes, doenças cardiovasculares e renais, a doença pode progredir de forma mais agressiva. É uma doença sistêmica de múltiplos órgãos (Guan et al., 2020).

Manifestações clínicas extras pulmonares da Covid como infecção também podem desestabilizar placas ateroscleróticas causando a formação de coágulos de sangue nos vasos coronários, resultando em obstrução do fluxo sanguíneo. Também são descritos em alguns casos frequência elevada de tromboembolia venosa (TEV) e patologia pulmonar que mostra trombose microvascular acentuada associada a

inflamação alveolar e intersticial extensa, sugerindo que a coagulação está contribuindo para a insuficiência respiratória nesses pacientes. Dados recentes sugerem que a COVID-19 não só aumenta o risco de acidente vascular cerebral, especialmente nos idosos, mas também a sua gravidade (Goldraich et al., 2020; Erdogan et al*.,* 2023; Ozturk, 2021).

Manifestações neurológicas: Anosmia, ageusia e outros achados neurológicos incluindo dor de cabeça, acidente vascular cerebral, comprometimento da consciência, distúrbios convulsivos e encefalopatia metabólica tóxica também foram relatados (Zubair et al., 2020; Aleem et al., 2023).

Pacientes com doença renal crônica**,** especialmente aqueles em estágio terminal e em terapia renal, têm função imunológica prejudicada, e isso contribui para uma maior suscetibilidade à infecção por COVID-19. Receptores de transplante renal que recebem terapia imunossupressora, podem também ter um risco particular de adquirir COVID-19 (Tesser et al*.,* 2020; Martinez-Rojas et al., 2020; Van Dam et al., 2023).

A síndrome da tempestade de citocinas (STC) é uma resposta imune exacerbada e descontrolada, que pode ocorrer em casos graves de COVID-19, onde ocorre a ativação de citocinas pró-inflamatórias como Interferon (IFN) – γ, Fator de Necrose Tumoral (TNF), e interleucinas IL–1, IL–6 e IL-18. Nesse processo de ativação, a auto regulação negativa do sistema imunológico é perdida, ocorre então o aumento da produção e concentração plasmática de citocinas, levando à disfunção endotelial e desregulação da coagulação, consequentemente alterando a permeabilidade microvascular e induzindo edema e choque tecidual. (Mehta et al., 2020; Lin et al., 2020).

Na população infantil a Covid é assintomática ou apresenta sintomas leves. Em alguns casos as crianças podem apresentar uma síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), caracterizada por uma resposta inflamatória exacerbada e tardia, que ocorre em média no período de duas a quatro semanas após o contato com o vírus. São sintomas sugestivos de SIM-P: alterações de pele ou mucosas; ou sintomas gastrointestinais (dor abdominal, vômito, diarreia); sinais clínicos de miocardite ou insuficiência cardíaca; sintomas neurológicos (cefaléia, letargia, alteração do nível de consciência). Grande parte dos casos necessita de tratamento em terapia intensiva, podendo evoluir para óbito (Damaceno, 2022; Whittaker et al., 2020).

2.1.4 Diagnóstico

Os primeiros diagnósticos para COVID-19 foram registrados ainda em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan-China. O grande número de pessoas infectadas que podiam transmitir o vírus, junto com a dificuldade em testar toda a população em tempo real foram desafios no controle da pandemia. Os métodos diagnósticos se tornaram fundamentais para identificar, isolar e tratar os casos de Covid. Cada método tem suas próprias vantagens e limitações, a combinação estratégica deles pode melhorar a eficácia do diagnóstico (Oliveira et al., 2022; Udugama et al., 2020).

As amostras biológicas usuais para o diagnóstico, são amostras sanguíneas e coleta do trato respiratório superior por meio de swabs nasofaríngeos e orofaríngeos. O nível de biossegurança para trabalhar com o vírus é de classe NB2 para diagnóstico molecular e NB3 para isolamento e cultivo viral (SBR, 2019).

Os primeiros diagnósticos em Wuhan foram baseados em características clínicas, exames de imagem do tórax e na exclusão de patógenos bacterianos e virais comuns que causam pneumonia (Huang, 2019). Os métodos de diagnóstico mais utilizados são: **Reação em Cadeia da Polimerase (PCR):** Baseia-se na detecção do material genético do vírus em amostras respiratórias, altamente sensível e específica, a PCR pode exigir equipamentos especializados e levar horas para resultados. Na maioria dos indivíduos com infecção sintomática por COVID-19, o RNA viral no esfregaço nasofaríngeo, com um valor de Ct (cycle threshold), inferior a 40 é relatado como positivo para PCR. O Ct é o número de ciclos de replicação necessários para produzir um sinal fluorescente, valores mais baixos de Ct representam cargas mais altas de RNA viral. Esta positividade começa a diminuir na semana 3 e subsequentemente torna-se indetectável (Sethuraman et al., 2020; Xavier et al., 2020)

Testes Rápidos de Antígenos (TRAg): Fornece resultados em minutos e detectam proteínas virais específicas na amostra do paciente. São mais rápidos e acessíveis que a PCR, mas podem ser menos sensíveis, especialmente em casos assintomáticos ou com baixa carga viral. **Testes Sorológicos:** Identificam anticorpos produzidos pelo sistema imunológico em resposta à infecção pelo SARS-CoV-2. Podem ser úteis para identificar infecções passadas, mas têm limitações na detecção de infecções recentes e não são indicados para diagnóstico precoce da doença. Em geral, os anticorpos IgM (fase aguda da doença); IgG (exposição ao antígeno) iniciam

sua produção a partir do 7º dia de doença e tornam-se detectáveis, na maioria dos indivíduos, a partir do 21º dia de doença. Estes testes são qualitativos e só podem indicar a presença ou ausência de anticorpos SARS-CoV-2, além disso pode também ocorrer reação cruzada com outros coronavírus. A Vacinação em massa tornou esse tipo de exame menos importante (Oliveira et al., 2022; Sethuraman et al., 2020).

Exames de Imagens: Apesar das preocupações com a baixa especificidade e a exposição indevida à radiação, a imagem torácica (RX), continua a ser um componente integral da investigação da COVID-19, fundamental para o diagnóstico inicial, especialmente na avaliação de complicações e para monitoramento e estadiamento da pneumonia por COVID-19. O ministério da saúde permite confirmação de COVID-19 por imagem, quando não for possível confirmação laboratorial, desde que apresente uma das seguintes alterações tomográficas: **Opacidade em vidro fosco** periférico, bilateral, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (pavimentação); **Opacidade em vidro fosco** multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (pavimentação); **Sinal de halo reverso** ou outros achados de pneumonia em organização (observados posteriormente na doença); (Fields et al., 2021; Brasil, 2021).

Tomografia Computadorizada (TC): Principal método de imagem para diagnóstico e acompanhamento da COVID-19. Nos casos em que o exame de Reação da Transcriptase Reversa-Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) der negativo, mas que a clínica seja clara para o diagnóstico, a Tomografia Computadorizada entra para eliminação de dúvidas. A marca registrada da COVID-19 é a distribuição bilateral de Opacidades em Vidro Fosco (OVF) com a presença ou não de consolidações nos pulmões. Outras variedades características, tais como: alterações das vias aéreas, sinal do halo invertido e o padrão de pavimentação em mosaico, podem ser observadas através da TC. Além disso, o uso da TC para o diagnóstico do COVID-19 é de extrema importância, pois auxilia no acompanhamento clínico e evolução da doença (Udugama et al., 2020; Sethuraman et al., 2020; Fields et al., 2021; Branco, 2022).

2.2 ARTRITE REUMATOIDE

2.2.1 Conceito

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, autoimune, crônica e progressiva de etiologia desconhecida. Tem como característica o comprometimento da membrana sinovial que pode levar à destruição óssea e cartilaginosa das pequenas e grandes articulações. O caráter crônico e degenerativo da doença pode levar à limitação funcional, perda da capacidade laboral e da qualidade de vida (Mota et al., 2013; Conitec, 2020; Shinjo et al., 2021).

2.2.2 Epidemiologia

A incidência média de AR é de 0,24 a 0,29/1.000 pessoas-ano. A maioria dos estudos avaliando países desenvolvidos encontra uma prevalência de 0,5 a 1,0% da população. No entanto, um estudo epidemiológico longitudinal estimou prevalência de AR em uma população indígena americana, índios Pima e Papago, 5,3% (3,23% em homens e 6,95% em mulheres) do Arizona-EUA, confirmando que a prevalência pode variar em populações étnicas (Del Puente et al., 1989; Conitec, 2020; Shinjo et al.,2021).

O gênero predominante é o feminino entre 30 e 50 anos. É uma doença com grande impacto econômico e social devido à alta morbimortalidade. Os efeitos das lesões sobre a mobilidade física, capacidade funcional decorrente do processo inflamatório, faz com que pacientes com AR tenham expectativa de vida reduzida, quando em comparação com a população em geral (Goeldner et al., 2011; Mota et al., 2013; Intriago et al., 2019).

2.2.3 Etiopatogênese

Ainda não foi comprovado a existência de um autoantígeno ou autoanticorpo específico capaz de causar a AR. O sistema imunológico (células T e B autorreativas) ataca de forma exacerbada o tecido saudável das articulações, desencadeando inflamação crônica. Essa inflamação desempenha um papel fundamental na

progressão da doença e na destruição das articulações (Shinjo et al., 2021; Chang et al., 2023).

Alguns fatores podem influenciar ou contribuir para o desenvolvimento e progressão da doença. Três fatores são fundamentais:

1. **A quebra da tolerância imunológica**. Em indivíduos geneticamente predispostos, resulta em ativação exacerbada da respostas imunes inata e adaptativa, resultando em hiperplasia sinovial e destruição óssea (Shinjo et al., 2021).

2. **Fatores Ambientais:** a) Tabagismo*:* Fumar é um dos principais fatores de risco ambientais para o desenvolvimento da artrite reumatoide. O tabagismo além de aumentar o risco de desenvolver a doença, pode piorar a sua progressão. O tabagismo promove a citrulinação de proteínas sinoviais (Klareskog et al., 2007). **b)** Exposição a agentes infecciosos*:* Alguns agentes infecciosos tais como os vírus *Epstein-Barr* e o parvovírus e bactérias como *Proteus* e *Mycoplasma e* SARS-CoV-2*,* podem desencadear uma resposta autoimune em pessoas geneticamente predispostas (Silman e Pearson, 2002) Um estudo de coorte retrospectivo com 3.814, 479 participantes e resultados positivos no teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para SARS-CoV-2, sugere que a COVID-19 está associada a um risco significativamente diferente de várias doenças autoimunes. (Chang et al., 2023; Sharma e Bayry, 2023)

3. **Variantes genéticas em moléculas que controlam a resposta imune**. A perda do autotolerância resulta em ativação descontrolada das respostas imunes inata e adaptativa. Os primeiros estudos que procuraram identificar fatores de risco genéticos tiveram como base a herdabilidade. No entanto, nem todos que possuem essas variantes genéticas desenvolvem artrite reumatoide, o que sugere a interação gene-ambiente (riscos associados a fatores individuais). O fator de risco predominante, responsável por 30% a 50% do componente genético, está ligado aos antígenos leucocitários humanos (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*) (Shinjo et al., 2021; Silman e Person, 2002; Sharma e Bayry, 2023; Chang et al., 2023).

A sequência de aminoácidos nas posições 70 a 74 do HLA-DRB1 (denominado epítopo compartilhado ou epítopo reumatoide) está associada à maior suscetibilidade e gravidade da doença. O Epítopo compartilhado está envolvido na patogênese da AR, por servir de local de ligação no processo de apresentação de peptídeos artritogênicos para as células T CD4+ envolvidas na resposta imunoinflamatória dessa doença. Além disso, o EC pode estar envolvido no processo de indução de algumas

células B a diferenciarem-se em plasmócitos, levando à formação dos anticorpos antipeptídeos citrulinados (ACPA, do inglês, *anti-citrullinated peptides antibody*). Alelos que contêm as sequências do EC (principalmente homozigotos). São altamente específicos e preditor da doença, estão associados às formas mais graves da enfermidade e às manifestações extra articulares e à presença de doença erosiva. (Sparks et al., 2014; Kurkó et al., 2013; Usnayo,2011).

2.2.4 Manifestações Clínicas

A Artrite reumatoide tem como característica o comprometimento das pequenas e grandes articulações. As manifestações clínicas podem ser divididas em:

a) Articulares: A característica básica é a inflamação da sinóvia (sinovite). Em geral ocorre dor e inchaço nas articulações que afetam no início, as pequenas articulações (mãos e pés), no entanto, outras articulações podem ser comprometidas, como ombros, cotovelos, quadris, joelhos, coluna cervical, articulação temporomandibular; articulação cricoaritenóidea; articulação esternoclavicular (Intriago et al., 2019; Conitec., 2020; Shinjo et al., 2021)

b) Extra-articulares: são mais frequentes em pacientes com doença grave e poliarticular, FR positivo e com nódulos reumatoides. São elas: Manifestações cutâneas (nódulos e púrpura palpável); Manifestações oculares (ceratoconjuntivite, associada à Doença de Sjögren); Manifestações respiratórias (fibrose intersticial, nódulos pulmonares); Manifestações cardíacas; manifestações gastrointestinais; Manifestações renais (glomerulonefrite mesangial); Manifestações hematológicas. Os efeitos das lesões sobre capacidade física, funcional e a persistência do processo inflamatório (aterosclerose acelerada), faz com que pacientes com AR tenham expectativa de vida reduzida, quando em comparação com a população em geral (Goeldner et al., 2011; Mota et al., 2013; Conitec, 2020).

2.2.5 Diagnóstico

Para o diagnóstico é necessário a combinação de avaliação clínica, exames laboratoriais e estudos de imagem, diagnosticada com base na presença de sintomas e sinais de inflamação articular ativa (dor, inchaço, rigidez, duração dos sintomas), biomarcadores, autoanticorpos e achados de imagem que podem demonstrar

inflamação ou dano articular. Uma vez deformadas as articulações afetadas, a disfunção física se torna irreversível, por isso a importância do diagnóstico precoce (Tanaka, 2020).

Exames Laboratoriais*:* Fator reumatoide (FR): Presente em cerca de 70-80% dos pacientes com AR; anti-CCP (Cyclic Citrullinated Peptide), altamente específico para AR; Proteína C-reativa (PCR) e taxa de velocidade de hemossedimentação de eritrócitos (VHS), indicadores de inflamação no corpo. *Hemograma:* Pode mostrar anemia, normocrômica, comum em doenças inflamatórias crônicas (Baker, 2024).

Os métodos de imagem mais empregados no diagnóstico são a radiografia convencional (RX), a ultrassonografia (USG) e a ressonância magnética (RNM). O RX é o mais utilizado, tanto no diagnóstico como na monitorização da progressão da doença e são úteis para identificar danos articulares, que podem ser normais nos estágios iniciais. USG e RNM: detectam inflamação (sinovite) e erosões articulares precoces, oferecendo uma visão detalhada do estado das articulações; O ultrasson com *doppler* avalia em tempo real a neovascularização das articulações que apresentam correlação com alterações histopatológicas (Goeldner et al., 2011; Doran et al., 2002; O'Neil et al., 2023; Baker, 2024).

2.2.6 Critérios De Classificação De Atividade Da Doença

Em 2010 a ACR, (American College of Rheumatology) redefiniu os critérios de classificação para AR. Um grupo de trabalho conjunto da ACR e Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) desenvolveu uma nova abordagem para a classificação da AR em uma fase inicial de evolução da doença. O sistema de classificação tem como objetivo identificar entre os pacientes que apresentam um quadro recente de artrite inflamatória, os fatores que podem discriminar os pacientes com alto risco para evoluir com doença persistente e/ou erosiva versus aqueles que não apresentam este risco. Identificando aqueles que precisam iniciar imediatamente o tratamento (Aletaha et al., 2010).

Para que os critérios de classificação possam ser aplicados, dois requisitos obrigatórios devem ser atendidos. 1º) deve haver evidência clínica de sinovite ativa (ou seja, edema) no momento do exame em pelo menos uma articulação. Todas as articulações, exceto aquelas normalmente envolvidas na osteoartrite interfalangeanas distais (IFD), primeira metatarsofalangeana (1ª MTF) e primeira carpometacarpiana -

CMTC), podem ser avaliadas para a identificação de sinovite. 2º) Os critérios só podem ser aplicados quando outras possíveis causas de sinovite (por exemplo, lúpus sistêmicos e gota) forem excluídas. Um sistema de pontuação baseado em medidas que são usadas na prática clínica é aplicado. Os domínios são o número e o local das articulações envolvidas (pontuação de 0 a 5), alterações sorológicas (pontuação de 0 a 3), elevação das provas de fase aguda (escala de 0-1), e duração dos sintomas (2 níveis; intervalo 0-1). A doença será classificada como AR se um total de 6 ou mais pontos (de 10) for atingido a partir da pontuação obtida em cada um dos quatro diferentes domínios. O diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento são cruciais para prevenir danos articulares permanentes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Aletaha, 2010; ACR/EULAR, 2010). Conforme figura 2

Figura 2 - Critérios ACR/EULAR 2010 para classificação de AR

Envolvimento articular#	Pontuação
1 grande articulação**	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)##	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
> 10 articulações(pelo menos uma pequena articulação)&	5
Sorologia (pelo menos um resultado é necessário)&&	
FR e anti-CCP	0
Fator reumatoide ou anti-CCP em baixos títulos	2
Fator reumatoide ou anti-CCP em altos títulos	3
Provas de atividades inflamatórias (pelo menos 1 resultado é necessário)++	
VHS e PCR NORMAIS	0
VHS ou PCR alterados	1
Duração dos sintomas	
Duração dos sintomas <6 semanas%	0
Duração dos sintomas ≥ 6 semanas	1

Fonte: Conitec, 2020

2.2.7 Instrumentos Para Avaliação Da Atividade Da Doença

Diferentes instrumentos são utilizados para classificação da atividade da doença, sendo os mais usados o SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index) e DAS-28 (Disease Activity Score 28). A avaliação da atividade da doença é fundamental uma vez que direciona o manejo e define o sucesso do tratamento. A atividade é classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa e remissão (Figura 3). A avaliação da atividade deve ser feita,

preferencialmente, em todas as consultas em caso de pacientes com artrite reumatoide (Mota et al., 2011; Aletaha et al., 2010).

Figura 3 – Índice Clínico de atividade da doença (SDAI, CDAI,DAS-28)

Índice	Estado da atividade da doença	Pontos de corte
SDAI	Remissão	≤ 3,3
	Baixa	> 3,3–11
	Moderada	> 11–> 26
	Alta	> 26
CDAI	Remissão	≤ 2,8
	Baixa	> 2,8–10
	Moderada	> 10–22
	Alta	> 22
DAS-28	Remissão	≤ 2,6
	Baixa	> 2,6–3,2
	Moderada	> 3,2–5,1
	Alta	> 5,1

CDAI, índice clínico de atividade de doença; DAS-28, índice de atividade de doença (28 articulações); SDAI, índice simplificado de atividade de doença.

Fonte: Conitec, 2020

2.2.8 Tratamento

O tratamento deve ser iniciado assim que concluir o diagnóstico para evitar as deformidades, sendo o enfoque os DMARDS (*disease modifying antirheumatic drugs*), que previnem o dano estrutural articular. É importante a orientação para o paciente quanto à natureza da enfermidade, deve-se prescrever fisioterapia e terapia ocupacional, assim como estimular a atividade física supervisionada. O objetivo principal do tratamento de pacientes com AR é maximizar a qualidade de vida relacionada à saúde a longo prazo através do controle dos sintomas, prevenção de danos estruturais, normalização da função e participação em atividades sociais e relacionadas ao trabalho (Smolen et al, 2016; Mota et al., 2011).

Os DMARDs podem ser classificados Em: **DMARDs biológicos**: São medicamentos que agem diretamente no sistema imunológico, inibindo citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α(fator de necrose tumoral alfa), esse fator aumenta o risco de infecções grave nos primeiros 6 meses do início da terapia; interleucina-6 (IL-6). **DMARDs sintéticos convencionais**: destacam-se o metotrexato (padrão ouro no tratamento), os antimaláricos e a leflunomida. DMARDs. **DMARDs sintéticos alvo-**

específico: destacam-se o baracitinibe, tofacitinibe e upadacitinibe. Inibidores de Janus Quinase (JAK): atuam bloqueando a ação de enzimas específicas envolvidas na resposta inflamatória. Para rápido alívio dos sintomas, medicamentos como anti-inflamatórios e Corticóides são utilizados, já que os DMARDs levam de 3 a 6 meses para fazer efeito. **Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)**: Ibuprofeno e Naproxeno (agem inibindo a produção das substâncias que desencadeiam a reação inflamatória); **Corticosteroides**: Exemplo: Prednisona, frequentemente usados para aliviar rapidamente a inflamação e os sintomas graves da AR, no entanto, seu uso a longo prazo é limitado devido aos efeitos colaterais (Subesinghe et al., 2018; Smolen et al., 2019; Singh et al., 2015; Goh et al, 2013).

Terapias Complementares: Fisioterapia: Ajuda a manter a flexibilidade articular e a força muscular. Terapia Ocupacional: Ensina maneiras de realizar tarefas diárias com menos dor. Uso de órteses ou dispositivos de assistência pode ser recomendado. Exercícios Regulares: Atividades de baixo impacto, como caminhada, natação e yoga, mantêm a função articular e melhoram a qualidade de vida. O tratamento da AR vem evoluindo, novas abordagens terapêuticas vêm sendo buscadas, para que haja mais eficácia, segurança e qualidade de vida (Smolen et al., 2016).

2.3 PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E COVID-19

O maior estudo observacional denominado OpenSAFELY, concluído nos primeiros meses da pandemia, avaliou o risco de COVID-19 grave em pacientes com AR. Os investigadores examinaram os fatores de risco para morte relacionada com COVID-19 numa população de 17,2 milhões de adultos no Reino Unido. Além de fatores de risco como idade avançada, sexo masculino, obesidade, raça não branca e diabetes, o diagnóstico de AR, lúpus ou psoríase foi associado a maior risco de morte relacionada à COVID-19 (Williamson et al., 2020).

Um estudo multicêntrico retrospectivo realizado na Grécia em 2022 com cerca de 34.182 pacientes com AR, durante um surto de COVID-19 com a variante Ômicron (mais contagiosa, com impacto clínico menor), mostrou que a AR continua a ser um fator de risco para hospitalização e morte mesmo em pacientes vacinados (Bournia et al., 2024). Pacientes com doença pulmonar intersticial correm risco aumentado de COVID-19 grave, segundo dados de um estudo de coorte retrospectivo, comparativo

e multicêntrico realizado em dois grandes sistemas de saúde nos EUA. (Figueroa-Parra et al, 2022).

Dados do estudo multicêntrico ReumaCoV Brasil, confirmam que o risco de infecção grave pode variar de acordo com o tipo de doença reumática, atividade da doença, idade (idosos) e medicamentos antirreumáticos (a exposição aos glicocorticoides ≥10 mg/dia está associada a uma maior probabilidade de hospitalização em pacientes com AR); (Gomides et al., 2022; Gianfrancesco et al., 2020; D´Silva, 2021).

A pandemia elevou taxas de medo, ansiedade, depressão e isolamento social na população em geral, os quais podem ser ampliados em pacientes que vivem com doenças crônicas como a AR contribuindo para o agravamento da doença. Na maioria das vezes as manifestações clínicas em paciente com AR cursam com os sintomas observados na população em geral (D´Silva, 2021; Gianfrancesco et al., 2020; Gomide et al., 2022).

2.4 IMUNOGENICIDADE DAS VACINAS

O aspecto fundamental em uma vacina é a avaliação de sua eficácia e segurança. Ou seja, a capacidade de uma vacina de desencadear uma resposta imunológica no organismo, que induzirá a produção de anticorpos, ativação de células imunes e formação de memória imunológica. Muitas doenças causadas por vírus, bactérias e parasitas, ainda não possuem vacinas. São organismos complexos na sua patogênese e que desenvolveram mecanismos de evasão imunitária para impedir o sistema imunológico. Podemos citar como exemplo as alterações nas glicoproteínas externas das cepas circulantes do vírus influenza, que resultam na necessidade de imunizações anuais contra a Influenza (Delany et al., 2014; Koff et al., 2013)

Alguns fatores podem influenciar a imunogenicidade de uma vacina, tais como: **Tipo de Antígeno**, alguns são naturalmente mais imunogênicos do que outros. Proteínas estruturais de patógenos tendem a induzir uma forte resposta imune. A **Formulação da Vacina,** onde adjuvantes e veículos de entrega podem afetar significativamente a imunogenicidade da vacina, (o alumínio tem sido amplamente utilizado para melhorar a resposta imunológica). **Esquema de Vacinação;** O número de doses e o intervalo entre elas podem influenciar a magnitude e a duração da resposta imunológica. Por isso alguns esquemas vacinais necessitam de doses de

reforço para fortalecer a imunidade ao longo do tempo. **Heterogenicidade Populacional;** outros fatores, tais como, idade, estado imunológico e predisposição genética podem influenciar a resposta individual à vacinação (Chalkias et al., 2022; Rubin et al., 2013).

Todas as vacinas desenvolvidas precisam passar por estudos, testes e monitorização de estudos clínicos de fase I, II e III. Somente após a apresentação de resultados de eficácia e segurança podem então prosseguir para a fase IV pós-aprovação e pós-comercialização com análise mediante o uso pela população no geral. Apesar da urgência em produzir uma vacina de forma rápida e eficaz contra o SARS-CoV-2, a aprovação pelas agências reguladoras seguiu os mesmos passos: identificação do alvo, seleção da plataforma, concepção de vacinas candidatas e ensaios clínicos em humanos. Os ensaios de fase I/II concentraram-se na determinação da dose, segurança e medidas de imunogenicidade (desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a proteína S do SARS-CoV-2); (Nascimento et al., 2020; Araújo, 2021)

Os ensaios de fase III (pivotais), precisavam ser duplo-cego, randomizados e controlados por placebo, e um mínimo de 2 meses de dados de segurança foram necessários para consideração dos EUA (não foram inclusos neste ensaio grupos importantes, como crianças e adolescentes, mulheres grávidas e lactantes, indivíduos imunocomprometidos, pessoas com comorbidades médicas instáveis), foram permitidas pessoas com comorbidades estáveis, e pessoas com histórico de alergias; Finalmente, na fase IV a vacina foi submetida à aprovação e registro pelas agências regulatórias para então ser disponibilizada para a população (Golob et al., 2021).

As vacinas contra o SARS-CoV-2 induzem fortes respostas de anticorpos e células T (células T CD4+ auxiliares e células T CD8+ citotóxicas). Todas desempenham importante papel na eliminação de células infectadas pelo vírus e promoção da imunidade de longo prazo, inclusive contra variantes preocupantes. No entanto, a duração e intensidade dessas respostas podem variar entre as diferentes vacinas e populações (Golob et al., 2021).

As vacinas contra o SARS-CoV-2 atualmente autorizadas e em uso incluem vacinas de RNA mensageiro (mRNA), como as desenvolvidas pela Pfizer-BioNTech e Moderna, vacinas de vetor viral, como a vacina da AstraZeneca-Oxford e da Johnson & Johnson, e vacinas de subunidade proteica, como a vacina Novax. Cada uma

dessas plataformas utiliza diferentes estratégias para apresentar antígenos do vírus ao sistema imunológico (Pegu et al., 2021; Brasil, 2021).

A partir da autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o Ministério da Saúde do Brasil incorporou os seguintes imunizantes ao Plano Nacional de Vacinação contra a COVID 19:

2.4.1 Coronavac (Sinovac/Biotech)

A Coronavac, (Sinovac/Butantã) é uma vacina de vírus completo inativado com hidróxido de alumínio como adjuvante, preparada com um novo coronavírus (cepa CZ02) inoculado em células renais de macaco africano (células Vero). O processo de inativação é feito adicionando β-propiolactona ao fluido de coleta do vírus na proporção de 1:4.000 e inativando a 2–8°C por 12–24 horas as vantagens das vacinas inativadas são a não replicabilidade no hospedeiro, a não transmissibilidade e a indução de uma ampla gama de respostas humorais e celulares contra diferentes epítopos. Uma dose da vacina contra a COVID-19 contém 3µg de vírus de SARS-CoV-2. Coronavac foi a primeira vacina incorporada ao Plano Nacional de Imunização. Um ensaio de fase 3, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com voluntários com idades entre 18 e 59 anos, na Turquia, mostrou que duas doses de Coronavac, tem boa eficácia contra a infecção sintomática por SARS-CoV-2 e a COVID-19 grave (Palacios et al., 2021; Tanriover et al., 2021).

2.4.2 Chadox1 (Astrazeneca/Oxford)

A ChAdOx1nCoV-19, também conhecida como “vacina de Oxford”, ou AstraZeneca, foi desenvolvida pelo Instituto Jenner da Universidade de Oxford (Reino Unido), em associação com a empresa farmacêutica AstraZeneca (Anglo-sueca), é uma vacina de vetor de adenovírus de chimpanzé, ao qual foi adicionado o material genético que irá expressar a glicoproteína Spike (S) no organismo do hospedeiro, induzindo as respostas imunes contra o vírus. A eficácia da vacina ChAdOx1nCoV-19 foi inicialmente verificada em ensaios pré-clínicos realizados em camundongos em macacos Rhesus. Os animais submetidos à vacinação previamente à infecção com o vírus não apresentaram sintomas respiratórios da doença, nem foi observada replicação viral nos pulmões. Em 2020 um estudo feito entre o Reino Unido,

Brasil e África, com 11.663 participantes, mostrou que ChAdOx1 nCoV-19 tem um perfil de segurança aceitável e foi considerado eficaz contra COVID-19. No mesmo ano um ensaio de fase 1 e 2, simples-cego, randomizado e controlado no Reino Unido da vacina ChAdOx1 nCoV-19, com 1077 adultos saudáveis entre 18 e 55 anos sem histórico de infecção por SARS-CoV-2 mostrou um perfil de segurança aceitável e o reforço homólogo após 28 dias aumentou respostas de anticorpos. (Folegati et al, 2020, Voysey et al, 2021; Ramasamy et al., 2020).

2.4.3 Janssen/Johnson &Johnson (Ad26.Cov2.S.)

Em 4 de fevereiro de 2021, a Janssen Biotech, Inc. solicitou um Plano de Uso Emergencial (EUA) ao FDA (Food and Drug Administration) para uma vacina experimental destinada a prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.m Conhecida como Ad26.COV2 S, é uma vacina feita a partir de um vetor de adenovírus humano tipo 26 recombinante e incompetente para replicação, que codifica a proteína spike completa do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave. É uma vacina de dose única desenvolvida pela *Janssen Pharmaceuticals Companies*, subsidiária da Johnson & Johnson. Em apoio ao seu pedido aos EUA, a Janssen apresentou dados de segurança e eficácia de um ensaio multinacional de Fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, em andamento, dose única (5x1010 vp) de Ad26.COV2.S em aproximadamente 40.000 participantes. A vacina recebeu aprovação de uso emergencial em diversos países, incluindo os Estados Unidos e União Europeia. Os efeitos colaterais mais comuns incluem dor no local da injeção, fadiga, dor de cabeça e mialgia, geralmente de intensidade leve a moderada e com duração limitada. Sua capacidade de armazenamento em temperaturas normais de refrigeração simplifica a logística de distribuição, facilitando o acesso em regiões com infraestrutura limitada (Woo et al, 2022; Sadoff et al, 2021; Johnson & Johnson, 2021).

2.4.4 Bnt162b2 (Pfizer/BioNtech)

A vacina da Pfizer é feita a partir do mRNA, onde é utilizado o RNA mensageiro sintético, que atua no organismo do indivíduo gerando anticorpos contra o vírus. Essa tecnologia baseada em mRNA foi escolhida devido ao seu potencial de alta resposta, segurança e capacidade de rápida produção. A tecnologia de mRNA é estratégica

para cenários de pandemias e epidemias devido à agilidade em modificar o antígeno codificado caso necessário. A OMS concedeu autorização para utilização de emergência da vacina da Pfizer em 31 de dezembro de 2020. A princípio foram administradas doses monovalentes como doses de reforço. O esquema de doses de reforço previa 02 (duas) doses (0,3 ml cada) com um intervalo de 21 dias entre as doses, preferencialmente 03 semanas. No início de 2023 o Ministério da Saúde (MS), apoiado por dados técnicos e científicos, apresenta como proposta de esquema, o uso de vacinas bivalentes, também Pfizer, com cepas atualizadas para dose de reforço em grupos específicos com maior vulnerabilidade e que receberam anteriormente pelo menos duas doses de vacina monovalente. A vacina bivalente se mostrou eficiente em provocar respostas de anticorpos neutralizantes contra Ômicron. (Filho et al, 2021; Link-Gelles, 2022; Brasil, 2021; Brasil, 2023).

2.5 Vacina Contra Sars-Cov-2 e Pacientes Com Artrite Reumatoide

O American College of Rheumatology (ACR) orienta que pacientes com DRIM devem seguir o tempo de vacinação recomendado. A aplicação de vacinas não vivas atenuadas é recomendada independentemente da atividade da doença do paciente. Mas, é preciso gerenciar a terapia imunossupressora no momento da vacinação para evitar doenças associadas à vacina. Pacientes em uso de glicocorticóides, metotrexato, azatioprina, leflunomida, micofenolato mofetil, devem esperar 4 semanas antes e fazer uso dessas medicações 4 semanas após a administração da vacina. Rituximab deve esperar 6 meses antes da administração da vacina e voltar ao tratamento 4 semanas depois (Bass et al., 2023).

No início das campanhas de vacinação muito se falou da imunogenicidade de indivíduos imunossuprimidos vacinados. Os correlatos de proteção, efetividade, e duração da resposta imune da vacina contra SARS-CoV-2 não estavam bem estabelecidos, principalmente em relação as taxas de soroconversão e de títulos de anticorpos neutralizantes (Brasil, 2021; Ye et al., 2020).

Fatores como idade (>50 anos), imunossupressão com glicocorticoides, ciclofosfamida e comorbidades (hipertensão, obesidade e diabetes) levaram esses pacientes a ter três vezes mais chances de serem admitidos na UTI e necessitarem de ventilação mecânica, em muitos casos com desfechos desfavoráveis. Doenças

reumáticas como AR, lúpus e psoríase foram associadas a maior risco de morte relacionada à COVID-19 (Malik, 2022; Williamson, 2020).

As vacinas contra a COVID-19 obtiveram bons resultados em relação à segurança e imunogenicidade entre pacientes com AR. Um estudo sobre vacina em pacientes com doenças autoimunes (COVAD) realizado de forma online entre março e dezembro de 2021, concluiu que, apesar dos eventos adversos (EA), tais como, dor no local da injeção, febre, mialgia, cefaléia, etc., entre diferentes vacinas, todas foram bem toleradas em pacientes com AR, fornecendo garantias quanto à segurança da vacinação contra a COVID-19 (Naveen et al., 2023).

Embora existam correlatos de efeitos adversos das vacinas, evidências sugerem que os benefícios para pacientes com DRIM superam os riscos e reduzem significativamente a hospitalização e a mortalidade, especialmente entre aqueles que receberam duas doses ou três doses da vacina, quando comparados aos que não foram vacinados (Hasseli et al, 2023).

3. JUSTIFICATIVA

A vacinação tem demonstrado ser uma saída mais eficiente de controle e contenção da disseminação do SARS-CoV-2, pois proporciona abrandamento da gravidade da doença, prevenção da infecção e a proteção de rebanho. Como toda pesquisa científica demanda tempo para garantir a exploração dos objetivos e veracidade dos dados, a liberação da vacina para uso emergencial, fez com que surgissem dúvidas acerca da segurança e imunogenicidade, principalmente entre pacientes imunossuprimidos e com comorbidades, pois foram excluídos dos estudos pivotais. Por isso a importância de um estudo de vida real que investigue a segurança e imunogenicidade das vacinas contra COVID-19 em pacientes com AR.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral:

Avaliar a segurança e imunogenicidade da dose de reforço em pacientes com AR, primo vacinados com ChAdOx1 e Coronavac.

4.2 Específicos:

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com AR acompanhados no estudo.
- Descrever a frequência dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI).
- Identificar se houver aumento da atividade da doença.

5.0 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Tipo De Estudo

Este estudo faz parte do projeto multicêntrico observacional, longitudinal de Coorte 1 (prospectivo): - SAFER, “Safety and Efficacy on COVID-19 Vaccine in Rheumatic Diseases”, realizado pela comissão de infecção da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) do período de junho/2021 à Outubro/2022.

5.2 População e Amostra:

Foram incluídos no projeto SAFER 1.101 pacientes de DRIMs, destes, 188 pacientes de AR fizeram 1ª. e 2ª. dose. No entanto, apenas 107 pacientes optaram por permanecer no estudo e fazer a 3ª dose. Estes 107 pacientes receberam duas doses homólogas de Coronavac ou AstraZeneca, mais uma dose de Reforço Pfizer. Os participantes foram recrutados em 9 hospitais em macrorregiões brasileiras: Amazonas 09; Ceará 04; Espírito Santo 28; Goiás 28; Paraíba 03; Paraná 01; Rio de Janeiro 08; Rio Grande do Sul 07; São Paulo 19 (**Figura 4**).

Figura 4 - Mapa de identificação dos estados participantes do estudo multicêntrico (SAFER) e número de incluídos com ar por centro de pesquisa

Fonte: autor (dados do estudo SAFER)

5.3 Critérios De Elegibilidade

- Ter idade igual ou maior que 18 anos;
- Diagnóstico de Artrite Reumatóide de acordo com critérios do American College of Rheumatology (ACR/2010)
- Conseguir compreender, ler e assinar o TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido **(ANEXO A).**
- Ter indicação e liberação médica para ser vacinados no braço da coorte 1 ou vacinados durante o tratamento. Foram excluídos pacientes imunossuprimidos por outras causas, como portadores de HIV (CD4 < 200 células/mm3), hepatites B e C, transplante de órgãos, imunodeficiência primária, neoplasia, história prévia de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de

ausência do timo ou remoção cirúrgica); uso de rituximabe nos últimos 6 meses; gestantes; história de reação adversa grave.

5.4 Seguimento

Os pacientes foram atendidos em visita ao Ambulatório terciário de reumatologia segundo esquema de acompanhamento: Em qualquer momento antes de cada dose e quatro semanas após a administração da dose.

5.5 Coleta e gestão de dados

5.5.1 Coleta de dados:

A coleta de dados ocorreu nas visitas aos centros de acompanhamento, onde os pacientes foram atendidos por médicos reumatologistas. Durante o atendimento foram realizadas a identificação dos pacientes, avaliação reumatológica e o registro de efeitos adversos. A plataforma Redcap foi utilizada para armazenamento dos dados (https//:redcap.reumatologia.org.br).

5.6 Monitorização de eventos adversos:

Os ESAVI foram relatados pelos próprios participantes, quando necessário, ou por um cuidador ou representante legal. O investigador e os representantes dos centros participantes se responsabilizaram em detectar, documentar e relatar esses eventos, se grave ou não grave, ou que pudesse causar preocupação do ponto de vista científico e médico. O monitoramento de eventos comuns à vacinação foram realizados através de duas estratégias:

- Através de um diário para registro de possíveis sintomas (reações adversas), dividido entre manifestações locais e sistêmicas, preenchido pelos pacientes durante 28 dias após a vacinação e entregue ao centro de investigação na visita subsequente **(Anexo B).**
- Vigilância ativa da ocorrência de possíveis eventos adversos pós vacinais: através de contatos telefônicos semanais até D28 e da entrevista e exame físico na

visita médica. Abranger todas as questões relacionadas aos ESAVI locais e sistêmicos, como: dor, prurido, edema e eritema no local da injeção, cefaleia, mialgia, artralgia, fraqueza, febre, tremor entre outros conforme especificado no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2021).

Os eventos adversos graves foram notificados observando: o tipo do evento; relação causal (certa, possível, provável, improvável e não relacionado); grau de intensidade (leve, moderada ou severa); descrição do evento; duração, data de início e término (se aplicável); medicamentos, procedimentos e exames realizados; desfecho do evento, via ficha de registro de evento adverso. Eventos graves foram relatados em formulário específico, disponibilizados e acessíveis vias e-SUS notifica (https://notifica.saude.gov.br/onboard).

5.7 Amostras Biológicas e Processamento:

As amostras biológicas (10ml de sangue coletados em tubo com gel separador para a obtenção de soro) foram coletadas através de punção venosa realizada por profissional habilitado. O soro obtido, a partir de centrifugação das amostras (1300 x g, por 15 minutos), foi aliquotados e armazenado a -70°C nos laboratórios dos centros participantes. As amostras foram encaminhadas e analisadas no biorrepositório da Fiocruz e posteriormente no Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte. Este material biológico ficará armazenado em biorrepositório por 10 anos.

Foi utilizado para avaliação de todas as amostras o ensaio Elecsys® Anti-Sars-Cov-2 S (Roche), validado como padrão pela OMS (https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/detail_page.aspx?catid =20/136). Os títulos de anticorpos neutralizantes foram expressos pela capacidade dos anticorpos neutralizarem em até 50% o número de placas (PRNT50).

5.8 Aspectos Éticos e De Biossegurança

O estudo foi submetido ao CONEP e aos Comitê de Ética em Pesquisa de todos os centros envolvidos **(Anexo C)** e seguirá as Diretrizes e Normas que Regulam a Pesquisa em Seres Humanos estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/MS. Cada participante ou responsável assinou o Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todas as diretrizes de biossegurança e Boas Práticas de Laboratório Clínico foram seguidas. Registrado na Plataforma Brasil sob o CAAE número: 43479221.0.2010.5020

5.9 Análise Estatística

Os dados foram tabulados e analisados no software Stata versão (v.17) (StataCorp, EUA). As análises foram realizadas separadamente para cada grupo etário. Características sociodemográficas e os resultados das avaliações físicas e laboratoriais dos participantes apresentados para caracterização geral dos grupos estudados. As variáveis qualitativas apresentadas em tabelas de distribuição de frequência, conjuntamente com medidas de tendência central e dispersão.

As proporções entre os grupos foram comparadas por meio do teste qui-quadrado e exato de Fisher para as variáveis categóricas. Média e desvio padrão, bem como mediana e intervalo interquartil foram calculados para as variáveis contínuas e analisados por meio de ANOVA e Kruskal Wallis, respectivamente. A análise de atividade de doença pós vacinação foi realizada por meio do teste de McNemar. Para análise de títulos de IgG foi realizado normalização dos dados por meio de log de base 10. A análise dos títulos de IgG normalizados ao longo do tempo ocorreu por meio de ANOVA de medidas repetidas. Foi realizada regressão linear multivariada para verificar fatores relacionados a titulação de IgG após 3ª. dose.

6. DESCONFORTOS E RISCOS

Este é um estudo observacional, a decisão sobre a indicação e riscos da vacina foram tomadas pelo médico reumatologista em decisão compartilhada com os pacientes. A chance da ocorrência de possíveis eventos adversos inerentes a aplicação da vacina, incluindo efeitos adversos mais graves, foi esclarecida ao assinar o TCLE e também na entrega do diário para acompanhamento da vacina. Todo os casos de eventos supostamente atribuído à vacina foram avaliados e acompanhados pela equipe do estudo (médicos, enfermeiros, assistente de pesquisa) com uma ação contínua de farmacovigilância.

As reações alérgicas à vacina, também foram monitoradas e os pacientes permaneceram com a equipe da pesquisa (quando vacinados nos centros) pelo

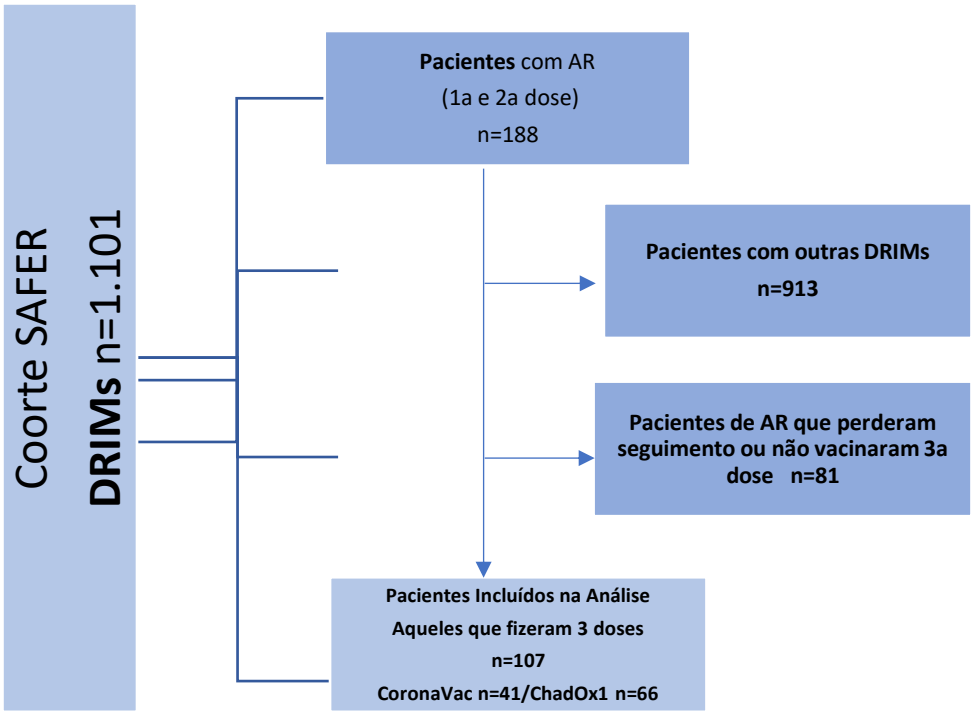
menos 30 minutos para observação após cada aplicação, sendo posteriormente liberados e orientados caso não apresentassem sintomas. Pacientes que não vacinaram nos centros foram acompanhados por telefone.

7. RESULTADOS

Este estudo é parte de um Projeto multicêntrico, SAFER, realizado no Brasil, onde pacientes com DRIMs foram acompanhados após as duas primeiras doses do esquema vacinal primário (Coronavac e ChAdOx1) e uma dose de reforço Pfizer. Um n de 188 pacientes com artrite reumatoide foi elegível para o estudo e fizeram parte do esquema vacinal primário, no entanto 81 pacientes foram excluídos por não realizarem a 3ª dose, finalizando com um n de 107 participantes **(Figura 4).**

A maioria dos pacientes eram do sexo feminino (89,72%), cor parda (42,99%). A hipertensão arterial (22%) e obesidade (12%) foram as comorbidades mais frequentes. Outras comorbidades (29,91%). Pacientes que tiveram Covid antes da vacina (19.63%). Conforme **Tabela 1**.

Figura 5- Fluxograma da seleção dos 107 pacientes com Artrite reumatoide do banco de dados do estudo SAFER.



Fonte: autor (dados do estudo SAFER)

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos 107 pacientes com artrite reumatoide incluídos no estudo multicêntrico SAFER, estratificados por esquema vacinal (duas doses de CoronaVac seguidas de reforço com Pfizer ou duas doses de ChAdOx1 seguidas de reforço com Pfizer). As variáveis incluem sexo, idade média, raça autodeclarada, presença de comorbidades e histórico prévio de infecção por COVID-19. Resultados apresentados como frequências absolutas (%), médias (± desvio padrão) e valores de *p* para análise comparativa entre os grupos.

Variáveis	**Total N=107**	**Coronavac N=66**	**AstraZeneca N=41**	***P***
Sexo, %				0,15
Masculino	11/107 (10,28)	9/66 (13,64)	2/41 (4,88)	
Feminino	96/107 (89,72)	57/66 (86,36)	39/41 (95,12)	
Idade, Média (DP)	46.2 (12,4)	44.8 (12,8)	48.5 (11,5)	0,14
Raça/Cor, %				0,69
Branca	43/107 (40,19)	27/66 (40,91)	16/41 (39,02)	
Preta	16/107 (14,95)	10/66 (15,15)	6/41 (14,63)	
Parda	46/107 (42,99)	28/66 (42,42)	18/41 (43,90)	
Indígena	1/107 (0,93)	0/66 (0,00)	1/41 (2,44)	
Amarela	1/107 (0,93)	1/66 (1,52)	0/41 (0,00)	
Tabagismo, %	7/107 (6,54)	3/66 (4,55)	4/41 (9,76)	0,29
Etilismo, %	6/107 (5,61)	0/66 (0,00)	6/41 (14,63)	0,001
IMC, Média (DP)	26.87 (5,62)	27.38 (5,44)	26.05 (5,86)	0,23
Doença cardíaca, %	2/107 (1,87)	2/66 (3.03)	0/41 (0,00)	0,26
Diabetes, %	6/107 (5,61)	2/66 (3,3)	4/41 (9,76)	0,14
Doença pulmonar, %	3/107 (2,80)	2/66 (3.03)	1/41 (2,44)	0,86
Doença renal, %	0/107 (0,00)	0/66 (0,00)	0/41 (0,00)	
Hipertensão, %	22/107 (20,56)	10/66 (15,15)	12/41 (29,27)	0,079
Obesidade, %	12/107 (11,21)	6/66 (9,09)	6/41 (14,63)	0,38
Outra comorbidade, %	32/107 (29,91)	20/66 (30,30)	12/41 (29,27)	0,91
Covid 19 pré-vacina %	21/107 (19,63)	12/66 (18,18)	9/41 (21,95)	0,63

Desvio padrão: 0,05% *IMC:* índice de massa corporal

Fonte: autor (dados do estudo SAFER)

Após a 1ª. dose ESAVI, mais comuns foram: dor, vermelhidão e endurecimento após a injeção, cefaleia, artralgia, mialgia, fadiga e febre. ChAdOx1 teve maior frequência de ESAVI quando comparado com Coronavac, dor após injeção (25% vs 18%, p < 0,001), artralgia (26% vs 10%, p < 0,001), mialgia (19% vs 10%, p< 0,001), tontura(13% vs 7%, p< 0,001), fadiga (13% vs 5%, p< 0,001), cefaléia (17% vs 16%, p< 0,045). A duração média dos sintomas foi de dois a quatro dias **(Tabela 2)**

Tabela 2- Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) observados em 107 pacientes com artrite reumatoide incluídos no estudo multicêntrico SAFER, 28 dias após a primeira dose de vacina contra COVID-19. Os pacientes foram estratificados por esquema vacinal (duas doses de CoronaVac ou duas doses de ChAdOx1). Resultados apresentados como frequências absolutas (%) e valores de p para análise comparativa entre os grupos, destacando a maior frequência de eventos adversos locais e sistêmicos associados à vacina ChAdOx1.

Eventos Adversos 28 dias após 1ª dose	**Total N=107**	**Coronavac N=66**	**AstraZeneca N=41**	***P***
Vermelhidão ao redor do local de injeção, %	9/102 (8,82)	0/63 (0,00)	9/39 (23,08)	<0,001
Hematoma ou avermelhado ao redor do local da injeção, %	9/102 (8,82)	0/63 (0,00)	9/39 (23,08)	<0,001
Inchado ao redor do local de injeção, %	14/102 (13,73)	4/63 (6,35)	10/39 (25,64)	0,008
Endurecimento da pele ao redor do local de injeção, %	16/102 (15,69)	2/63 (3,17)	14/39 (35,90)	<0,001
Dor no local em que recebeu a injeção, %	43/102 (42,16)	18/63 (28,57)	25/39 (64,10)	<0,001
Náusea e/ou vômitos, %	14/101 (13,86)	6/63 (9,52)	8/38 (21,05)	0,10
Fadiga %	18/101 (17,82)	5/63 (7,94)	13/38 (34,21)	0,001
Cefaleia, %	33/101 (32,67)	16/63 (25,40)	17/38 (44,74)	0,045
Mialgia, %	29/101 (28,71)	10/63 (15,87)	19/38 (50,00)	<0,001
Artralgia, %	36/101 (35,64)	10/63 (15,87)	26/38 (68,42)	<0,001
Febre, %	17/101 (16,83)	5/63 (7,94)	12/38 (31,58)	0,005
Tontura, %	20/101 (19,80)	7/63 (11,11)	13/38 (34,21)	0,009

Valor *p*=0,05 **Fonte**: autor (dados do estudo SAFER)

Os eventos supostamente atribuíveis à vacina após a 2ª. dose mais frequentes foram: artralgia, dor no local da injeção. Em comparação da ChAdOx1 com Coronavac: Artralgia (26% vs 10 %, p< = 0,001); dor no local da injeção (20% vs 13%, p<= 0,001); foram mais frequentes. Quatro pacientes não compareceram para avaliação e ficaram excluídos desta subanálise, um paciente entregou o diário incompleto **(Tabela 3).**

Tabela 3- Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) observados em 107 pacientes com artrite reumatoide incluídos no estudo multicêntrico SAFER, 28 dias após a segunda dose de vacina contra COVID-19. Os pacientes foram estratificados por esquema vacinal (duas doses de CoronaVac ou duas doses de ChAdOx1). Resultados apresentados como frequências absolutas (%) e valores de p para análise comparativa entre os grupos, destacando a maior frequência de eventos adversos locais e sistêmicos associados à vacina ChAdOx1.

Eventos Adversos 28 dias após 2ª dose	**Total N=107**	**Coronavac N=66**	**AstraZeneca N=41**	***P***
Vermelhidão ao redor do local de injeção, %	6/100 (6,00)	1/63 (1,59)	5/37 (13151)	0,025
Hematoma ao redor do local da injeção, %	4/99 (4,04)	1/62 (1,61)	3/37 (8,11)	0,15
Inchado ao redor do local de injeção, %	7/100 (7,00)	1/63 (1,59)	6/37 (16,22)	0,010
Endurecimento da pele ao redor do local de injeção, %	9/100 (9,00)	2/63 (3,17)	7/37 (18,92)	0,012
Dor no local em que recebeu a injeção, %	33/100 (33,00)	13/63 (20,63)	20/37 (54,05)	<0,001
Náuseas e/ou vômitos, %	6/100 (6,00)	2/63 (3,17)	4/37 (10,81)	0,19
Cansaço ou sem energia, %	12/100 (12,00)	4/63 (6,5)	8/37 (21,62)	0,052
Cefaleia, %	17/100 (17,00)	8/63 (12,70)	9/37 (24,32)	0,14
Mialgia %	19/99 (19,19)	8/62 (12,90)	11/37 (29,73)	0,040
Artralgia %	30/100 (30,00)	10/63 (15,87)	20/37 (54,05)	<0,001
Febre, %	6/100 (6,00)	3/63 (4,76)	3/37 (8,11)	0,67
Tontura, %	5/100 (5,00)	1/63 (1,59)	4/37 (10,81)	0,061

Fonte: autor (dados do estudo SAFER)

Após 3ª dose, os ESAVI mais frequente foram hematoma ou avermelhado após a injeção e artralgia. A duração média dos sintomas foi de dois a quatro dias. Dezoito pacientes não compareceram para avaliação após a 3ª dose e foram excluídos desta subanálise **(Tabela 4).**

Tabela 04- Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) observados em 107 pacientes com artrite reumatoide incluídos no estudo multicêntrico SAFER, 28 dias após a terceira dose de vacina contra COVID-19. Os pacientes foram estratificados por esquema vacinal (duas doses de CoronaVac ou duas doses de ChAdOx1 + dose heteróloga com BNT162b2 (Pfizer/BioNTech). Os pacientes foram previamente imunizados com duas doses homólogas de CoronaVac (Sinovac/Butantan) ou ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca)Resultados apresentados como frequências absolutas (%) e valores de p para análise comparativa entre os grupos, destacando a maior frequência de eventos adversos locais e sistêmicos associados à vacina ChAdOx1.
]

Eventos Adversos 28 dias após 3ª dose	Total N=107	Coronavac + Pfizer N=66	Astrazeneca + Pfizer N=41	*P*
Vermelhidão ao redor do local de injeção, %	12/89 (13,48)	5/55 (9,09)	7/34 (20,59)	0,12
Hematoma ou avermelhado ao redor do local da injeção, %	6/89 (6,74)	0/55 (0,00)	6/34 (17,65)	0,002
Inchado ao redor do local de injeção, %	19/89 (21,35)	9/55 (16,36)	10/34 (29,41)	0,14
Endurecimento da pele ao redor do local de injeção, %	13/89 (14,61)	7/55 (12,73)	6/34 (17,65)	0,52
Dor no local em que recebeu a injeção, %	47/89 (52,81)	29/55 (52,73)	18/34 (52,94)	0,98
Coceira, %	1/1 (100,00)	--	1/1 (100,00)	--
Náusea e/ou vômitos, %	10/89 (11,24)	6/55 (10,91)	4/34 (11,76)	1,00
Cansaço ou sem energia, %	17/89 (19,10)	7/55 (12,73)	10/34 (29,41)	0,052
Cefaleia, %	19/89 (21,35)	11/55 (20,00)	8/34 (23,53)	0,69
Mialgia %	24/89 (26,97)	14/55 (25,45)	10/34 (29,41)	0,68
Artralgia %	24/89 (26,97)	6/55 (10,91)	18/34 (52,94)	<0,001
Febre, %	13/89 (14,61)	6/55 (10,91)	7/34 (20,59)	0,21
Tontura, %	11/89 (12,36)	7/55 (12,73)	4/34 (11,76)	1,00

Fonte: autor (dados do estudo SAFER)

A avaliação da atividade de doença pelo CDAI foi aplicada antes da inclusão e 4 semanas após cada dose da vacina. Foram incluídos n= 107 pacientes, após a inclusão houve perdas de seguimento, onde 1ª dose n= 78, 2ª. dose n= 91 e 3ª. dose n=75. Embora não tenhamos observado significância estatísticas entre pacientes que estavam em remissão e pacientes com baixa atividade, baseline pós 1ª.,2ª e 3ª. dose, observou-se, numericamente um aumento da proporção do número de pacientes em baixa atividade **(Tabela 5).**

Tabela 5 – Grau de atividade da doença, medido pelo CDAI (Índice de Atividade Clínica da Doença), em 107 pacientes com artrite reumatoide incluídos no estudo multicêntrico SAFER, antes e 28 dias após cada dose de vacina contra COVID-19. Os pacientes receberam duas doses de CoronaVac (Sinovac/Butantan) ou ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) seguidas por uma dose de reforço heteróloga com BNT162b2 (Pfizer/BioNTech). Os resultados são apresentados como frequências absolutas (%) para cada nível de atividade da doença (remissão, baixa, moderada e alta atividade), com valores de p para análise estatística.

Inclusão antes da primeira dose N=107	Atividade da doença (%) Inclusão N=78	Após 1ª. dose	*P*	Atividade da doença (%) Inclusão N=91	Após 2ª. dose	*P*	Atividade da doença (%) Inclusão N=75	Após 3ª. dose	*P*
Remissão	14/78 (17,95)	9/78 (11,54)	0,166	15/91 (16,48)	13/91 (14,29)	0,637	10/75 (13,33)	9/75 (12,00)	0,782
Baixa atividade	31/78 (39,74)	41/78 (52,56)	0,041	42/91 (46,15)	45/91 (49,45)	0,602	35/75 (46,67)	38/75 (50,67)	0,564
Atividade moderada	19/78 (24,36)	14/78 (17,95)	0,251	20/91 (21,98)	19/91 (20,88)	0,853	17.75 (22,67)	18/75 (24,00)	0,853
Alta atividade	14/78 (17,95)	14/78 (17,95)	1,000	14/91 (15,38)	14/91 (15,38)	1,000	13/75 (17,33)	10/75 (13,33)	0,467

CDAI <2,8: remissão; 2,8 a 10: baixa atividade; >10 a < 22: atividade moderada; >22: alta atividade (Shinjo, 2021)

Fonte: autor (dados do estudo SAFER)

Os títulos de anticorpos neutralizantes dos pacientes que fizeram duas doses de Coronavac + (Pfizer) e pacientes com duas doses de ChAdOx1 + (Pfizer): LOG (logaritmo médio de IgG), após 1.ª dose (4.20 BAU/mL x 5.03 BAU/mL, *p*> 0,11); 2.ª dose (4.67 BAU/mL x 6,03< BAU/mL, *p*> 0,001) e esquema homólogo (CoronaVac x ChAdOx1) após 3.ª dose (7.06 BAU/mL x 7.28 *p*> 0,56). Conforme **Tabela 6**.

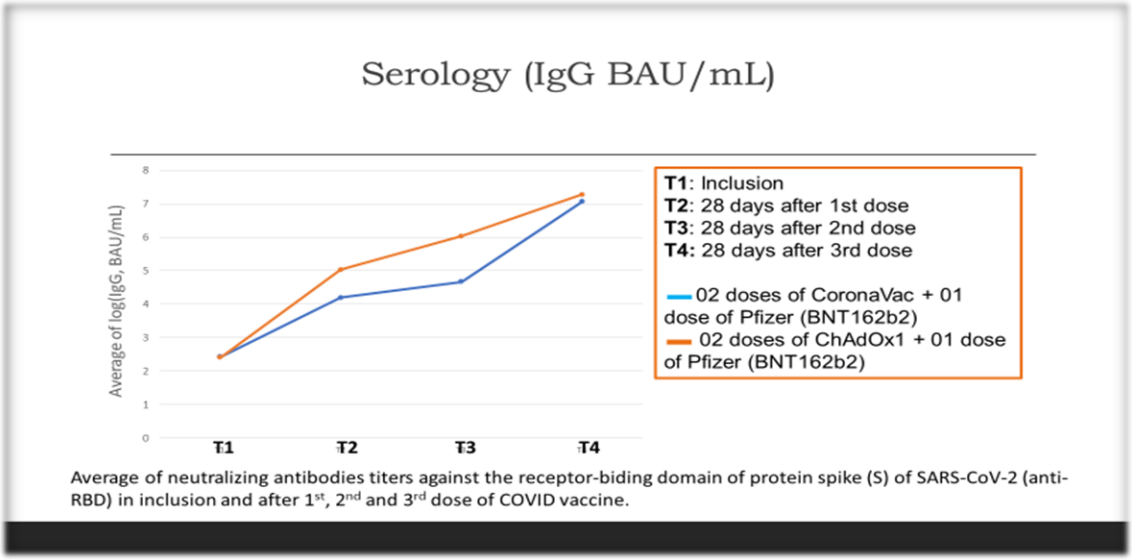
Na comparação do título de anticorpos nos pacientes vacinados após a 1ª e 2ª dose da ChAdOx1 e CoronaVac, observamos que os títulos de anticorpos com ChAdOx1 foram maiores. E após a 3ª dose da vacina Pfizer os títulos de anticorpos dos dois esquemas vacinais se equivalem **(Figura 6).**

Tabela 6 - Títulos médios de anticorpos (IgG) em 107 pacientes com artrite reumatoide incluídos no estudo multicêntrico SAFER, após a vacinação contra COVID-19. Os pacientes receberam duas doses homólogas de CoronaVac (Sinovac/Butantan) ou ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca), seguidas por uma dose de reforço heteróloga com BNT162b2 (Pfizer/BioNTech). Os títulos de IgG foram avaliados 28 dias após cada dose, mostrando maior imunogenicidade inicial com ChAdOx1, enquanto a terceira dose igualou os títulos entre os grupos.

Variáveis	Total N=107	02 doses de Coronavac	02 doses de AstraZeneca	*P*
Log de IgG na inclusão, Média (DP)	2.42 (2.59)	2.43 (2.67)	2.41 (2.50)	0.96
Log de IgG 28 dias após a 1ª dose, Média (DP)	4.49 (2.30)	4.20 (2.10)	5.03 (2.59)	0.11
Log de IgG 28 dias após 2ª dose, Média (DP)	5.15 (1.70)	4.67 (1.66)	6.03 (1.39)	<0.001
Log de IgG 28 dias ou mais após 3ª dose, Média(DP)	7.14 (1.68)	7.06 (1.81)	7.28 (1.45)	0.56

Fonte: autor (dados do estudo SAFER)

Figura 6 - Comparação dos títulos médios de anticorpos neutralizantes entre pacientes com artrite reumatoide incluídos no estudo SAFER, após a 1ª, 2ª e 3ª doses de vacina contra COVID-19. A análise demonstra maior imunogenicidade inicial com o esquema primário de ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca), enquanto a dose de reforço heteróloga com BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) resultou na equivalência dos títulos de anticorpos entre os grupos vacinais.



Fonte: autor (dados do estudo SAFER)

8- DISCUSSÃO:

Este estudo brasileiro, multicêntrico, prospectivo avaliou a segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço Pfizer em pacientes com AR, primo vacinados com duas doses homólogas de CoronaVac ou ChAdOx1. Não houve registro de eventos graves entre os pacientes do projeto, no entanto, efeitos adversos locais e sistêmicos foram observados após a administração dos imunizantes, principalmente com a ChadOx1. A imunogenicidade das vacinas diferiu por tipo e quantidade de doses e confirmou que doses de reforço trazem um aumento da proteção para estes pacientes. Portanto, consistente com dados de ensaios clínicos da população em geral e com grupos de pacientes imunocomprometidos (Farias et al., 2023; Hitchon et al., 2022; Calderaro et al., 2024; Moreira et al., 2022).

A frequência e gravidade dos efeitos adversos podem variar de acordo com características demográficas e clínicas, como idade, sexo, etnia e comorbidades. Em nossa coorte a maioria dos pacientes era do sexo feminino, parda, idade média de 46,02 anos. A distribuição étnica dos participantes representa a diversidade no Brasil. É necessário destacar a importância destas diferenças na saúde, pois as minorias foram desproporcionalmente afetadas pela COVID-19 (aqueles que vivem em áreas e moradias mais densamente povoadas ou fazem uso de transporte público aumentando o risco de exposição) tanto no acesso à vacinação (geograficamente mais distantes ou difícil acesso), quanto em termos de mortalidade, reforçando a necessidade de políticas de saúde pública que levem em conta as desigualdades (Gariboti et al., 2022; Kirby et al., 2020).

Não houve um número significativo de adesão de idosos, possivelmente por já terem sido vacinados. A inclusão dos pacientes no estudo iniciou em junho de 2021, período em que a campanha de vacinação já havia iniciado, priorizando idosos com 60 anos ou mais e pessoas com comorbidades (Brasil, 2021). O fato de haver mais pacientes do sexo feminino, confere com dados da literatura, o número de mulheres com AR é três vezes maior do que homens, e pode estar relacionada com fatores hormonais (Sokka et al., 2009; Mota et al., 2013; Alpízar-Rodriguez et al., 2017).

O advento da COVID-19 trouxe maior risco de mulheres adquirirem AR (HSU, 2021; Yadav, 2023). Marin et al (2023) com dados do registro COOSALUD EPS, empresa colombiana de seguros de saúde, realizou um estudo retrospectivo de coorte

com 2.030.983 indivíduos, sendo 1.720.579 mulheres (51,59%), mostrou o aumento da incidência de AR, após COVID-19.

Em nosso estudo as comorbidades mais frequentes encontradas foram: hipertensão arterial sistêmica e obesidade, que são comuns em estudos com pacientes com DRIMs e estão relacionadas à atividade da doença, alterações metabólicas e tratamento utilizado (De Cock et al, 2019; Carvalho et al., 2022). Sabe-se que as comorbidades estão envolvidas na progressão da AR, e podem limitar atividades diárias e mobilidade, causando incapacidade funcional. As comorbidades tornam-se preocupantes quando relacionadas a COVID-19, pois mesmo em população saudável são fatores agravantes da doença (Marques et al., 2016; Kłodziński et al., 2018; Carvalho et al., 2022).

Strangfeld et al., (2021), em uma análise de coorte com 3.729 pacientes com doenças reumáticas registrados no COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA) até junho de 2020 (1.105 (29,6%) da América do Norte e 2.315 (62%) da Europa), o risco de morte foi associado à idade, comorbidade e uso de glicocorticoides (≥10 mg de prednisona equivalente diariamente).

A vacinação em pacientes com DRIMs também trouxe dúvidas sobre a possibilidade de vacinas contra COVID-19 desencadearem ou piorarem o grau de atividade da doença. Em nosso estudo, não foram observadas pior da atividade da doença após a primeira, segunda ou terceira dose nos pacientes com AR. Esses resultados se alinham com dados da literatura acerca da segurança das vacinas em pacientes portadores de AR (Machado et al., 2022; Cruz et al., 2024).

Um estudo de coorte realizado em Hong Kong com 5493 pacientes com AR, avaliou 1324 vacinados (653 com BNT162b2 e 671 com CoronaVac) e 4169 não vacinados, concluiu que vacinas de mRNA ou vírus inativados contra a COVID-19 não influenciam ou induzem aumento da atividade da doença (Li et al., 2022)

Nos pacientes foi observado, que os ESAVI mais frequentes após a primeira dose, tais como: reações locais, cefaleia, mialgia e artralgia, foram de leves à médios, corroborando com os dados encontrado na literatura (Naveen et al., 2023; Cruz et al., 2024). Vale ressaltar que os eventos adversos são classificados pelo uso de Escala de classificação de toxicidade para adultos e adolescentes saudáveis voluntários, inscritos em ensaios clínicos de vacinas preventivas da Food and Drug Administration dos EUA (USA, 2007).

A vacina ChAdOx1 causou mais eventos do que CoronaVac ou Pfizer, principalmente após a 1ª e 2ª dose, o que remete aos dados encontrado na literatura (Ab Rahman et al., 2022; Martinez-Roa et al., 2023; Cruz et al., 2024). Os imunizantes Pfizer e CoronaVac apresentam eventos pós-vacinais leves, nenhum sintoma grave que precisasse descontinuar o esquema vacinal, indicando que são vacinas seguras (Machado et al., 2021; Dighriri et al., 2022)

Não houve relato de casos graves após vacinas em nosso estudo, porém os eventos adversos leves e médios foram mais frequentes com ChadOx1. Em outros estudos com pacientes saudáveis, houve relato raros de casos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT) após vacina com ChAdOx1 (Folegatti et al., 2020, Elalamy et al., 2021; Wise, 2021, Scully et al., 2021).

O projeto, SAFECOVAC, realizou um estudo de série controlado com 20 milhões de indivíduos na Malásia, sobre possíveis risco das vacinas e concluiu que os benefícios das vacinas contra a COVID-19 superam os potenciais riscos causados por ela (Ab Rahman et al., 2022).

Os pacientes vacinados neste estudo com CoronaVac obtiveram títulos de anticorpos menor em relação à ChadOx1 após a primeira e segunda dose. Naveen et al., (2023) em um estudo prospectivo controlado de fase 4 com 910 pacientes adultos com DRIMs e grupo controle de 182 saudáveis, concluiu que a vacina CoronaVac aplicada em pacientes com DRIMs, confere imunogenicidade reduzida, mas aceitável, a curto prazo. A CoronaVac tem demonstrando segurança tanto em pacientes saudáveis quanto em pacientes Imunossuprimidos (Medeiros et al., 2022; Tang et al., 2022).

Em nosso estudo, após a terceira dose com a vacina Pfizer observamos aumento considerável da resposta imune. Alguns estudos tem demonstrado que vacinas com material genético de vírus mRNA (BNT162b2/Pfizer), induzem resposta imune humoral e celular maior que as vacinas inativadas (CoronaVac), sugerindo que estas podem ser mais adequadas para pacientes com DRIMs e eficaz contra variantes Alfa, Beta e Gama (Assawasaksakul et al., 2022; Rahman et al., 2022; Lustig et al., 2021).

Os pacientes que foram vacinados no decorrer do estudo com duas doses homólogas de ChAdOx1 e/ou CoronaVac, obtiveram aumento significativo da imunogenicidade com a dose de reforço heteróloga (Pfizer). Apesar da diferença de imunogenicidade entre os dois esquemas primário, ambos se igualaram após a 3ª

dose, corroborando com dados da literatura (Farias et al., 2023; Moreira et al., 2022). Alguns autores observaram que a imunogenicidade da dose de reforço em pacientes com DRIMs, independentemente do tipo de vacina usada nas duas primeiras doses, mostram proporção significativamente maior de células B de memória do antígeno S, quando o reforço é heterólogas, quando comparado com pacientes que tiveram infecção por SARS-CoV-2, ou que receberam doses homólogas (Hitchon et al., 2023; Honfi et al., 2022; Moreira et al., 2022). A 3ª dose com vacina (Pfizer) administrada em até 10 meses após a segunda dose proporciona 95,3% de eficácia contra a Covid-19 em comparação com apenas duas doses homólogas (Moreira et al., 2022).

A dose reforço se faz necessária para proporcionar o aumento da quantidade de anticorpos circulantes no organismo, reduzindo a chance de cada pessoa se infectar (Moreira et al., 2022; Ibrahim et al., 2024, Frangoulis et al., 2022)

Embora o estudo tenha mostrado resultados semelhantes ao da literatura atual, ele possui limitações inerentes a estudos de vida real. A ausência de padronização no esquema vacinal de diferentes regiões e a demora no processamento de documentos nos respectivos Comitês de Ética, afetou a inclusão de pacientes em determinados centros, pois a campanha vacinal para idosos e imunossuprimidos já havia iniciado, resultando em menos participantes em algumas áreas. Além disso, alguns pacientes desistiram ou recusaram receber a 3ª dose da vacina, levando a perda de seguimento, o que limitou a análise contínua. No entanto, essas limitações não diminuem a relevância deste estudo, que reforça a segurança e imunogenicidade das vacinas, principalmente da dose de reforço em uma população vulnerável.

10. CONCLUSÃO

Os ESAVI foram leves, bem tolerados pelos pacientes. Não houve piora do grau de atividade da doença. No esquema primário ChAdOx1 apresentou maior número de eventos atribuídos à vacina e maior imunogenicidade. A dose de reforço equiparou o título de anticorpos dos dois esquemas vacinais.

REFERÊNCIAS

1. AB RAHMAN, N. et al. Risk of serious adverse events after the BNT162b2, CoronaVac, and ChAdOx1 vaccines in Malaysia: A self-controlled case series study. Vaccine, v. 40, n. 32, p. 4394-4402, jul. 2022. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.05.075. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9163997/..

2. ACR-EULAR. Critério de classificação da artrite reumatoide. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet], v. 50, n. 5, p. 481-483, set. 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000500001.

3. ALETAHA, D.; NEOGI, T., et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 69, n. 9, p. 1580-1588, set. 2010.

4. ALEEM, A. et al. Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/.

5. ALPÍZAR-RODRÍGUEZ, Deshiré et al. O papel dos fatores hormonais femininos no desenvolvimento da artrite reumatoide. Reumatologia, v. 56, ed. 8, p. 1254-1263, ago. 2017. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew318.

6. ARAÚJO, I. G. et al. Imunopatologia do SARS-CoV-2 e análise dos imunizantes no território brasileiro. Revista de Casos e Consultoria, v. 12, n. 1, p. e23990, 2021. Disponível em: https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/23990.

7. ARONS, M. M. et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. The New England Journal of Medicine, v. 382, n. 22, p. 2081-2090, maio 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457

8. ASSAWASAKSAKUL, T., et al. Comparison of Immunogenicity and Safety of Inactivated, Adenovirus-Vectored, and Heterologous Adenovirus-Vectored/mRNA Vaccines in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. Vacinas (Basel). 26 de maio de 2022;10(6):853. doi: 10.3390/vaccines10060853.

9. BASS, A. R. et al. American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. Arthritis Care & Research (Hoboken), v. 75, n. 3, p. 449-464, mar. 2023. DOI: 10.1002/acr.25045.

10. BAKER, Joshua F. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. UpToDate [Internet]. Atualizado em: 21 mar. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis>. Acesso em: 1 out. 2024

11. BOURNIA, C. et al. Outcomes of COVID-19 Omicron variant in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide Greek cohort study. Rheumatology, v. 63, n. 4, p. 1130-1138, abr. 2024. DOI: 10.1093/rheumatology/kead354.

12. BRANCO, L. C. C. et al. Use of computerized tomography in the diagnosis of COVID-19. Research, Society and Development, v. 11, n. 3, p. e43611326764, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i3.26764.

13. BRASIL. Ministério da Saúde. 1ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19. CONASEMS [Internet]. Disponível em: https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/01/1611078163793_Informe_Tecnico_da_Campanha_Nacional_de_Vacinacao_contra_a_Covid_19-1.pdf. Acesso em: 1 out. 2024.

14. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica 43/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS. Disponivel em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-43-2021-secovid-gab-secovid-ms.pdf/view

15. BRASIL. Ministério da Saúde. Saiba como é feita a definição de casos suspeitos de Covid-19 no Brasil. Governo do Brasil [Internet]. Publicado em: 12 mai. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/artigos/definicao-e-casos-suspeitos. Acesso em: 1 out. 2024.

16. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica 27/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS. Administração de dose de reforço de vacinas contra a Covid-19, de 26 de agosto de 2021. Governo do Brasil [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-27-2021-secovid-gab-secovid-ms.pdf. Acesso em: 1 out. 2024.

17. BRASIL. Ministério da saúde. Ministério da Saúde anuncia dose de reforço para vacinação contra a Covid-19 na segunda quinzena de setembro. Governo do Brasil [Internet]. Publicado em: 25 ago. 2021, 12h32. Atualizado em: 01 nov. 2022, 11h14. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/agosto/ministerio-da-saude-anuncia-dose-de-reforco-para-vacinacao-contra-a-covid-19-na-segunda-quinzena-de-setembro

18. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica 20/2022. Governo do Brasil [Internet]. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-tecnica-quarta-dose-covid-80mais.pdf. Acesso em: 1 out. 2024.

19. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica nº 6/2023-CGICI/DIMU/SVSA/MS. Atualizações e recomendações referentes aos registros dos esquemas das vacinas COVID-19 nos sistemas de informação. Governo do Brasil [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-6-2023-cgici-dimu-svsa-ms. Acesso em: 1 out. 2024.

20. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 30/2023-CGICI/DPNI/SVSA/MS. Recomendação primeira dose de reforço Bivalente. Governo do Brasil [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-30-2023-cgici-dpni-svsa-ms-1/view.

21. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica nº 83/2023-CGVDI/DPNI/SVSA/MS. Recomendação dose de reforço Covid 19 Bivalente. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-83-2023-cgvdi-dpni-svsa-ms/view

22. BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil apresenta queda em casos de Covid. Governo do Brasil [Internet]. Atualizado em: 25 mar. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/brasil-apresenta-queda-em-casos-e-obitos-por-covid-19. Acesso em: 1 out. 2024.

23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Inclusão da vacina covid-19 monovalente XBB. Tiragem: 1ª edição – 2024 – versão eletrônica. Governo do Brasil [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/informes-tecnicos/informe-tecnico-vacina-covid-xbb. Acesso em: 1 out. 2024.

24. BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS). Arcturus: nova variante da COVID-19 chega ao Brasil e casos de conjuntivite devem se intensificar. BVS [Internet]. 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/arcturus-nova-variante-da-covid-19-chega-ao-brasil-e-casos-de-conjuntivite-devem-se-intensificar/. Acesso em: 1 out. 2024.

25. CALDERARO, D.C. et al. Preditores de hospitalização em surto de COVID-19 entre indivíduos totalmente vacinados com doenças reumáticas imunomediadas: dados do estudo SAFER. Vacinas. 2024; 12(9):1031. https://doi.org/10.3390/vaccines12091031

26. CARVALHO, J. S. et al. Registro ReumaCoV Brasil. Fatores associados a maus resultados em pacientes com LES com COVID-19: Dados do registro ReumaCoV-Brasil. Lúpus, v. 32, n. 1, p. 42-53, jan. 2023. doi: 10.1177/09612033221135884. Epub em: 27 out. 2022.

27. CASTRO, R. Vacinas contra a Covid-19: o fim da pandemia? Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 31, n. 1, p. e310100, 2021. DOI: 10.1590/S0103-73312021310100.

28. CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; ALEEM, A. et al. Features, evaluation, and treatment of Coronavirus (COVID-19) [Atualizado em 18 ago. 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/. Acesso em: 1 out. 2024..

29. CONITEC. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide. Governo do Brasil [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_artrite_reumatoide_cp_21_2020.pdf/view.

30. CHALKIAS, S. et al. A bivalent Omicron-containing booster vaccine against Covid-19. New England Journal of Medicine, v. 387, n. 14, p. 1279-1291, 6 out. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2208343. Epub 16 set. 2022. PMID: 36112399; PMCID: PMC9511634.

31. CHANG, R. et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. E Clinical Medicine, Elsevier, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101783.

32. CRODA, J.H.R., Garcia LP. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da COVID-19. Epidemiol. Serv. Saúde 2020 Mar; 29(1): 1–3. doi: https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000100021.

33. CRUZ, V. A. et al. Segurança das vacinas CoronaVac e ChAdOx1 contra SARS-CoV-2 em pacientes com artrite reumatoide: dados do estudo multicêntrico brasileiro safer. Advances in Rheumatology, v. 64, n. 1, p. 58, 12 ago. 2024. DOI: 10.1186/s42358-024-00397-5.

34. DAMASCENO, D. P. S. da SILVA et al. Perfil epidemiológico de crianças infectadas pelo novo coronavírus: estudo transversal. Cogitare Enferm [Internet], v. 27, p. e82798, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.5380/ce.v27i0.82798.

35. DELANY, I. et al. Vaccines for the 21st century. EMBO Molecular Medicine, v. 6, n. 6, p. 708-720, jun. 2014. DOI: 10.1002/emmm.201403876. Epub 6 abr. 2014. PMID: 24803000; PMCID: PMC4203350.

36. DE COCK, D. et al. Malignancy and rheumatoid arthritis: epidemiology, risk factors and management. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, v. 32, n. 6, p. 869-886, dez. 2018. https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.03.011. Epub 15 abr. 2019. PMID: 31427060.

37. DEL PUENTE, A. et al. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. American Journal of Epidemiology, v. 129, n. 6, p. 1170-1178, jun. 1989. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115238. PMID: 2786329.

38. DIGHRIRI, I. M. et al. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (BNT162b2) side effects: a systematic review. Cureus, v. 14, n. 3, p. e23526, 26 mar. 2022. DOI: 10.7759/cureus.23526. PMID: 35494952; PMCID: PMC9039171.

39. D'SILVA, K. M.; WALLACE, Z. S. COVID-19 and rheumatoid arthritis. Current Opinion in Rheumatology, v. 33, n. 3, p. 255-261, 1 mai. 2021. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000786. PMID: 33625043; PMCID: PMC8784188.

40. ELALAMY, I. et al. Vacina SARS-CoV-2 e trombose: um consenso de especialistas sobre trombocitopenia trombótica imunológica induzida por vacina. Thrombosis and Haemostasis, v. 121, n. 8, p. 982-991, ago. 2021. DOI: 10.1055/a-1499-0119. Epub 4 mai. 2021.

41. ERDOĞAN, A. et al. Relationship of atherosclerotic plaque structure with the history of COVID-19 in patients undergoing coronary computed tomographic angiography. International Heart Journal, v. 64, n. 3, p. 344-351, 2023. DOI: 10.1536/ihj.22-611. PMID: 37258111.

42. FARIAS, J. P. et al. A terceira dose da vacina reduz significativamente a suscetibilidade à variante B.1.1.529 (Omicron) do SARS-CoV-2. Journal of Medical Virology, v. 95, p. e28481, 2023. DOI: 10.1002/jmv.28481.

43. FORCHETTE, L. et al. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. Current Medical Science, v. 41, n. 6, p. 1037-1051, dez. 2021. DOI: 10.1007/s11596-021-2395-1. Epub 9 jul. 2021. PMID: 34241776; PMCID: PMC8267225

44. FIGUEROA-PARRA, G. et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: a retrospective, comparative, multicentre cohort study. Lancet Rheumatology, v. 4, n. 11, p. e765-e774, nov. 2022. DOI: 10.1016/S2665-9913(22)00227-2. Epub 13 set. 2022. PMID: 36118532; PMCID: PMC9472567.

45. FILHO, Paulo S. P. S. et al. Vacinas contra coronavírus (COVID-19; SARS-CoV-2) no Brasil: um panorama geral. Research, Society and Development, v. 10, n. 8, e26310817189, 2021. (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17189.

46. FIOCRUZ. Anvisa autoriza uso emergencial da vacina. Fiocruz, 2021. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-anvisa-autoriza-uso-emergencial-da-vacina-da-fiocruz. Acesso em: [07/10/2024].

.

47. FIELDS, Brandon K. K. et al. Imaging of COVID-19: CT, MRI, and PET. Seminars in Nuclear Medicine, v. 51, n. 4, p. 312-320, jul. 2021. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2020.11.003. Epub 30 nov. 2020. PMID: 33288215; PMCID: PMC7703471.

48. FOLEGATTI, P. M., et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind,

randomised controlled trial, 2020.The Lancet, 396(10249), 467-478. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4

43. FRANGOULIS, G. E. et al. Resultados clínicos de COVID-19 inovador após vacinação de reforço em pacientes com doenças reumáticas sistêmicas. RMD Open, v. 8, n. 1, p. e002279, mar. 2022. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002279. Errata em: RMD Open, v. 8, n. 1, p. e002279corr1, mar. 2022. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002279corr1..

49. GARIBOTI, D. de F.; SILVA, Júnior F. M. R. da. Disparidade étnico-racial e mortalidade pela Covid-19: estudo de caso com duas cidades de médio porte. Sociedade & Natureza [Internet], v. 34, p. e64009, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.14393/SN-v34-2022-64009. Acesso em: [30/09/2024].

50. GIANFRANCESCO, M. et al. Characteristics associated with hospitalizations for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 79, n. 7, p. 859-866, jul. 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.

51. GOH, L. et al. Análise sistemática da influência do antifator de necrose tumoral [anti-TNF] sobre as taxas de infecção em pacientes com artrite reumatoide. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet], v. 53, n. 6, p. 501-515, nov. 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rbr.2012.12.001. Acesso em: [30/09/2024]

52. GOELDNER, I, et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2011Oct;47(5):495–503. Available from: https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000500002

53. GOLOB, J. L. et al. SARS-CoV-2 vaccines: a triumph of science and collaboration. JCI Insight, v. 6, n. 9, p. e149187, 10 maio 2021. DOI: 10.1172/jci.insight.149187.

54. GOLDRAISH, L. A. et al. Emerging topics in heart failure: COVID-19 and heart failure. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, n. 5, p. 942-944, nov. 2020. DOI: 10.36660/abc.20201081. PMID: 33295461; PMCID: PMC8452204.

55. GOMIDES, A. P. M. et al. Factors associated with hospitalizations for Covid-19 in patients with rheumatoid arthritis: data from the Reumacov Brazil registry. Advances in Rheumatology [Internet], v. 62, p. 13, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s42358-022-00244-5. Acesso em: [30/09/2024].

56. GUAN, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England Journal of Medicine, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032. Acesso em: [30/09/2024].

57. HASSELI, R., et al. COVID-19 task force of the German Society of Rheumatology collaborators; COVID19-Rheuma.de collaborators. Characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 breakthrough infections among double-vaccinated and triple-vaccinated patients with inflammatory rheumatic diseases. RMD Open. 2023 Apr;9(2):e002998. doi: 10.1136/rmdopen-2023-002998. PMID: 37068915; PMCID: PMC10111193.

58. HITCHON, C. A.; et al. Imunogenicidade e segurança de regimes mistos de vacinas contra COVID-19 em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas: um estudo de coorte prospectivo de centro único. BMJ Open, v. 13, n. 5, e071397, 30 maio 2023. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-071397.

59. HONFI, D. et al. Comparação de vacinação de reforço homólogo e heterólogo contra SARS-CoV-2 em pacientes autoimunes reumáticos e musculoesqueléticos. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 19, p. 11411, 27 set. 2022. DOI: 10.3390/ijms231911411.

60. HSU, Tiffany Y. T. et al. Incident systemic rheumatic disease following COVID-19. The Lancet Rheumatology, v. 3, n. 6, p. e402-e404, 2021. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00106-5.

61. HUANG, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 15 fev. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Publicado online em 24 jan. 2020. Erratum in: The Lancet, v. 395, n. 10223, p. 496, 15 fev. 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30252-X.

62. IBRAHIM, K. Y. et al. Immunogenicity of COVID-19 adsorbed inactivated vaccine (CoronaVac) and additional doses of mRNA BNT162b2 vaccine in immunocompromised adults compared with immunocompetent persons. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo [Internet], v. 66, e24, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1678-9946202466024.

63. INTRIAGO, M. et al. Clinical characteristics in patients with rheumatoid arthritis: differences between genders. The Scientific World Journal, v. 2019, 8103812, 3 jul. 2019. DOI: 10.1155/2019/8103812.

64. INSTITUTO BUTANTAN. Seis fatos sobre a ômicron, a variante mais transmissível da Covid-19. Disponível em: https://butantan.gov.br/noticias/seis-fatos-sobre-a-omicron-a-variante-mais-transmissivel-da-covid-19. Acesso em: 8 out. 2024.

65. JOHNSON & JOHNSON. FDA Advisory Committee Briefing Document: Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. 2021, fev. Disponível em: https://www.fda.gov/media/146217/download. Acesso em: 8 out. 2024.

66. KATSUYUKI, Samuel et al. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2021.

67. KIRBY, T. Evidence mounts on the disproportionate effect of COVID-19 on ethnic minorities. The Lancet Respiratory Medicine, v. 8, n. 6, p. 547-548, 1 jun. 2020.

68. KLARESKOG, L. et al. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. Current Opinion in Rheumatology, v. 19, n. 1, p. 49-54, jan. 2007. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32801127c8. PMID: 17143096.

69. KŁODZIŃSKI, Ł.; WISŁOWSKA, M. Comorbidities in rheumatic arthritis. Reumatologia, v. 56, n. 4, p. 228-233, 2018. DOI: 10.5114/reum.2018.77974. Publicado online em 31 ago. 2018. PMID: 30237627; PMCID: PMC6142024.

70. KOFF, W. C. et al. Accelerating next-generation vaccine development for global disease prevention. Science, v. 340, n. 6136, p. 1232910, 31 maio 2013. DOI: 10.1126/science.1232910. PMID: 23723240; PMCID: PMC4026248.

71. KURKÓ, J. et al. Genetics of rheumatoid arthritis: a comprehensive review. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, v. 45, n. 2, p. 170-179, out. 2013. DOI: 10.1007/s12016-012-8346-7. PMID: 23288628; PMCID: PMC3655138.

72. LAURINDO, I. M. M. et al. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 44, n. 6, p. 435-442, 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbr/a/Wdk9p87DbzP4HBDt5vPsZdg. Acesso em: 8 out. 2024.

73. LINK-GELLES, R. et al. Effectiveness of bivalent mRNA vaccines in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 71, n. 48, p. 1526-1530, 2 dez. 2022. DOI: 10.15585/mmwr.mm7148e1.

74. LI, X. et al. Two-dose COVID-19 vaccination and possible arthritis flare among patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 81, n. 4, p. 564-568, abr. 2022. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221571.

75. LIN, Shi-hui et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. Genes & Diseases, v. 7, n. 4, p. 520-527, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.009. Acesso em: 8 out. 2024.

76. LUSTIG, Y. et al. Neutralising capacity against Delta (B.1.617.2) and other variants of concern following Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in

health care workers, Israel. Eurosurveillance, v. 26, n. 26, 2100557, jul. 2021. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.26.2100557.

77. MACHADO, P. M. et al. Segurança da vacinação contra SARS-CoV-2 em pessoas com doenças reumáticas e musculoesqueléticas: resultados do registro relatado por médicos da EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX). Annals of the Rheumatic Diseases, v. 81, n. 5, p. 695-709, maio 2022. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221490.

78. MARTINEZ-ROJAS, M. A.; VEGA-VEGA, O.; BOBADILLA, N. A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? American Journal of Physiology - Renal Physiology, v. 318, n. 6, p. F1454-F1462, 1 jun. 2020. DOI: 10.1152/ajprenal.00160.2020. Publicado online em 15 maio 2020. PMID: 32412303; PMCID: PMC730372

79. MALIK, J. A. et al. The SARS-CoV-2 mutations versus vaccine effectiveness: new opportunities to new challenges. Journal of Infection and Public Health, v. 15, n. 2, p. 228-240, fev. 2022. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.12.014.

80. MARIN, Juan Sebastian et al. Increased incidence of rheumatoid arthritis after COVID-19. Autoimmunity Reviews, v. 22, n. 10, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103409.

81. MARQUES, C. D. L. et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: first results of ReumaCoV Brasil registry. RMD Open, v. 7, n. 1, e001461, jan. 2021. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001461. Erratum in: RMD Open, v. 7, n. 1, e001461corr1, fev. 2021. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001461corr1.

82. MARTÍNEZ-ROA, A. C. et al. Incidencia de efectos adversos de la vacuna contra COVID-19 Pfizer/BioNTech: estudio de cohorte retrospectivo [Adverse effect incidence of Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine: retrospective cohort study]. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, v. 61, supl. 2, p. S114-S119, 18 set. 2023. Spanish. PMID: 38011518; PMCID: PMC10761190.

83. MEDEIROS, Ribeiro A. C. et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. Nature Medicine [Internet], 15 fev. 2022. Disponível em: http://www.nature.com/articles/s41591-021-01469-5. Acesso em: 8 out. 2024.

84. MEHTA, P. et al. Across Specialty Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 28 mar. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

85. MOREIRA, E. D. Jr et al. C4591031 Clinical Trial Group. Segurança e eficácia de uma terceira dose da vacina BNT162b2 Covid-19. The New England Journal of Medicine, v. 386, n. 20, p. 1910-1921, 19 maio 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2200674.

86. MOTA, L. M. H. et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 53, n. 2, p. 158-183, 2013.

87. NASCIMENTO, C. B. C. et al. SARS-CoV-2 e Covid-19: aspectos fisiopatológicos e imunológicos, estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas. Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação Ribeirão Preto, v. 1, n. 2, p. 122-158, 2020.

88. NAVEEN, R. et al. COVAD Study Group. Estudo de vacinação contra COVID-19 em doenças autoimunes (COVAD): segurança e tolerância à vacina na artrite reumatoide. Rheumatology, v. 62, n. 7, p. 2366-2376, jul. 2023. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac624.

89. OLIVEIRA, Marcone L. et al. Testes diagnósticos para o SARS-CoV-2: uma reflexão crítica. **Química Nova**, v. 45, n. 6, 2022. DOI: https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170895.

90. O'NEIL, L. J. et al. Rheumatoid arthritis: the continuum of disease and strategies for prediction, early intervention, and prevention. The Journal of Rheumatology, v. 51, n. 4, p. 337-349, 1 abr. 2024. DOI: 10.3899/jrheum.2023-0334. PMID: 38224993; PMCID: PMC10984790.

91. OPAN/OMS. Disponível em: https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente. Acesso em: 5 dez. 2023.

92. OZTURK, S. COVID-19 and stroke: a neurological perspective. In: DEHKHARGHANI, S. (Ed.). Stroke [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 18 jun. 2021. Capítulo 10. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572011/. DOI:10.36255/exonpublications. stroke .covid19.2021.

93. PALACIOS, R. et al. Efficacy and safety of a COVID-19 inactivated vaccine in healthcare professionals in Brazil: the PROFISCOV study. SSRN, 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3833395.

94. PEGU, Amarenga et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. Science, v. 373, n. 6561, p. 1372-1377, 17 set. 2021. DOI: 10.1126/science.abj4176. Epub 2021 ago 13. PMID: 34385356; PMCID: PMC8691522.

95. PINHEIRO, M. M.; PILEGGI, G. S. Manejo clínico de pacientes com doenças reumáticas imunomediadas durante a pandemia da COVID-19. Revista Paulista de Reumatologia, v. 19, n. 3, p. 27-35, jul.-set. 2020. DOI: https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.27-35.

96. RAHMAN, M. M. et al. Uma revisão abrangente sobre vacinas contra a COVID-19: desenvolvimento, eficácia, efeitos adversos, distribuição e desafios. VirusDisease, v. 33, p. 1-22, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s13337-022-00755-1.

97. RAMASAMY, M. N. et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. The Lancet, v. 396, n. 10267, p. 1979-1993, 2020.

98. RUBIN, L. G. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clinical Infectious Diseases, v. 58, n. 3, p. 309-318, 2014.

99. SADOFF, Jerald et al. Segurança e eficácia da vacina Ad26.COV2.S de dose única contra Covid-19. The New England Journal of Medicine, v. 23, p. 2187-2201, 2021.

100. SBR. Nota da Sociedade Brasileira de Microbiologia sobre o novo coronavírus nCoV2019. Disponível em: https://sbmicrobiologia.org.br/nota-da-sociedade-brasileira-de-microbiologia-sobre-o-novo-coronavirus-ncov-2019/. Acesso em: [data de acesso].

101. SCHOEMAN, D.; FIELDING, B. C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virology Journal, v. 16, n. 1, p. 69, 27 maio 2019. DOI: 10.1186/s12985-019-1182-0.

102. SCULLY, M. et al. Anticorpos patológicos para o fator plaquetário 4 após vacinação ChAdOx1 nCoV-19. New England Journal of Medicine, v. 384, n. 23, p. 2202-2211, 10 jun. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2105385.

103. SETHURAMAN, N. et al. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA, v. 323, n. 22, p. 2249–2251, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8259.

104. SHARMA, A. et al. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. Viruses, v. 13, n. 2, p. 202, 29 jan. 2021. DOI: 10.3390/v13020202. PMID: 33572857; PMCID: PMC7911532..

105. SHARMA, C.; BAYRY, J. High risk of autoimmune diseases after COVID-19. Nature Reviews Rheumatology, v. 19, p. 399–400, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41584-023-00964-y. Acesso em: [data de acesso].

106. SHINJO, Samuel K. et al. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2021.

107. SILMAN, A. J.; PEARSON, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Research, v. 4, suppl. 3, p. S265-72, 2002. DOI: 10.1186/ar578. Epub em 9 mai. 2002. PMID: 12110146; PMCID: PMC3240153.

108. SINGH, J. A. et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatology, v. 68, n. 1, p. 1-26, 2015.

109. SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 79, n. 6, p. 685-699, 2020.

110. SMOLEN, J. S. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 75, p. 3-15, 2016.

111. SOKKA, T. et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. Arthritis Research & Therapy, v. 11, p. R7, 2009.

112. STRANGFELD, Anja et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 80, n. 7, p. 930-942, 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498.

113. SPARKS, J. A. et al. Genetics, environment, and gene-environment interactions in the development of systemic rheumatic diseases. Rheumatic Diseases Clinics of North America, v. 40, n. 4, p. 637-657, nov. 2014. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.005. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25437282; PMCID: PMC4250576.

114. SUBESINGHE, S. et al. Recurrent serious infections in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Bio-Manguinhos/Fiocruz), v. 57, n. 4, p. 651-655, 2018.

115. TANG, K. T. et al. Immunogenicity, effectiveness, and safety of COVID-19 vaccines in rheumatic patients: an updated systematic review and meta-analysis. Biomedicines, v. 10, n. 4, p. 834, 1 abr. 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10040834. PMID: 35453585; PMCID: PMC9030402.

116. TANAKA, Y. Rheumatoid arthritis. Inflammation and Regeneration, v. 40, p. 20, 7 set. 2020. DOI: 10.1186/s41232-020-00133-8. PMID: 32944095; PMCID: PMC7487964.

117. TANRIOVER, M. D. et al. CoronaVac Study Group. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. The Lancet, v. 398, n. 10296, p. 213-222, 17 jul. 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X..

118. TESSER, Poloni et al. Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19 / Acute kidney injury in patients with COVID-19. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 52, n. 2, p. 160-167, 30 jun. 2020. Disponível em: http://www.rbac.org.br/artigos/insuficiencia-renal-aguda-em-pacientes-com-covid-19/. Acesso em: 08/10/2024

119. UDUGAMA, Buddhisha et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. ACS Nano, v. 14, n. 4, p. 3822-3835, 2020. DOI: 10.1021/acsnano.0c02624.

120. U.S.A., FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Department of Health and Human Services. Center for Biologics Evaluation and Research. September 2007. Disponível em: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/toxvac.pdf. Acesso em: 07 out. 2024.

121. USNAYO, M. J. G.; ANDRADE, L. E. C. et al. Estudo da frequência dos alelos de HLA-DRB1 em pacientes brasileiros com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, [S. l.], v. 51, n. 5, p. 474-483, set. 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbr/a/Trc8JHMbfZPMRBbPpDGgvZt/. Acesso em:08/10/2024

122. VALVERDE, R. Rede Genômica alerta para aumento de linhagens XBB do Sars-CoV-2. Portal Fiocruz, 13 jan. 2023. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/noticia/rede-genomica-alerta-para-aumento-de-linhagens-xbb-do-sars-cov-2. Acesso em:08/10/2024

123. VAN DAME, Koos P. J. et al. Disease activity in patients with immune-mediated inflammatory diseases after SARS-CoV-2 vaccinations. Journal of Autoimmunity, v. 135, p. 102984, 2023. Disponível em: http://www.elsevier.com/locate/jautimm. Acesso em: 08/10/2024

124. VOYSEY, M. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, v. 397, n. 10269, p. 99-111, 2021.

125. V'KOVSKI, P., et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat. Rev. Microbiol. 19, 155–170 (2021). https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6.

126. WALLS, A. C. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell, v. 181, n. 2, p. 281-292.e6, 16 abr. 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Epub 2020 mar. 9. Erratum in: Cell, v. 183, n. 6, p. 1735, 10 dez. 2020. PMID: 32155444; PMCID: PMC7102599..

127. WILLIAMSON, E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature, v. 584, n. 7821, p. 430-436, ago. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 jul. 8. PMID: 32640463; PMCID: PMC7611074.

128. WHITTAKER, E. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA, v. 324, n. 3, p. 259-269, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511692/. Acesso em: 08/10/2024.

129. WISE, J. Covid-19: países europeus suspendem uso da vacina Oxford-AstraZeneca após relatos de coágulos sanguíneos. BMJ, v. 372, p. n699, 11 mar. 2021. DOI: 10.1136/bmj.n699. PMID: 33707182.

130. WOO, E. J. et al. Thromboembolic events after Ad.26.COV2.S COVID-19 vaccine: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, v. 31, n. 11, p. 1174-1181, nov. 2022. DOI: 10.1002/pds.5523. Epub 2022 set. 5. PMID: 36065046; PMCID: PMC9538147.

131. XAVIER, A. R. et al. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 56, p. e3232020, 2020. DOI: 10.5935/1676-2444.20200049.

132. YADAV, Siddhant et al. Inflammatory arthritis after COVID-19: a case series. The American Journal of Case Reports, v. 24, e939870, 27 jun. 2023. DOI: 10.12659/AJCR.939870.

133. YE, C. et al. Clinical features of rheumatic patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 79, p. 1007-1013, 2020.

134. ZHAO, H. et al. COVID-19: transmissão de portadores assintomáticos é um problema subestimado. Epidemiology and Infection, v. 148, e116, 2020. DOI: 10.1017/S0950268820001235.

135. ZUBAIR, A. S. et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. JAMA Neurology, v. 77, n. 8, p. 1018-1027, 1 ago. 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065. PMID: 32469387; PMCID: PMC7484225.

ANEXO A – MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DO ESTUDO SAFER

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: ESTUDO DE SEGURANÇA E EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO COVID-19 A CURTO E LONGO PRAZO EM PACIENTES COM DOENÇAS IMUNOMEDIADAS CRONICAS INFLAMATÓRIAS

Pesquisador Responsável: Prof. Dra. Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro

CARGO/FUNÇÃO: Professora Associada da FM/UFAM. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA

Nº. 2203 AM, UNIDADE: FM/UFAM/HUGV: Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Reumatologia

Sub-Investigadores:

1. Camila Maria Paiva França Telles; CPF: 007.706.443-76; TEL: 92 992876383

CARGO/FUNÇÃO: Professora Adjunta I da FM/UFAM. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA, Nº. 9332 AM, UNIDADE: FM/UFAM/HUGV: Departamento de Saúde Materno-Infantil – Disciplina de Pediatria.

2. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes; CPF: 417.793.202-72; TEL: 92 984730577

CARGO/FUNÇÃO: Professor Adjunto IV da FM/UFAM. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA Nº.3276 AM, UNIDADE: FM/UFAM/HUGV: Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas/UFAM–Disciplina de Imunologia Médica.

3. Sergio Henrique Oliveira dos Santos; CPF: 862.169.292-91; TEL: 92 981418192

4. **Juliana Bühring;** CPF: 840.271.502-87;TEL: 92 981190644

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa acima especificada. O convite está sendo feito a você porque você tem uma das seguintes doenças imunomediadas inflamatórias crônicas (DIMIC): Artrite reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de sobreposição, vasculites, espondiloartrites, miopatias inflamatórias, esclerose sistêmica, Psoríase ou doença intestinal inflamatória. Sua contribuição é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.
Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda por que esta pesquisa está sendo realizada, todos os procedimentos envolvidos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que serão descritos e explicados abaixo.A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos, recusar-se a participarou desistir de participar. Em todos esses casos você não será prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma, caso esteja em tratamento, ele continuará da mesma forma mesmo que não queira participar.
Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dra. Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro, telefone: (092) 3305-4950. E-mail: fmedicinadiretoria@hotmail.com, Rua Afonso Pena número 1053, Bairro:Praça 14 de janeiro, CEP: 69.029-170, Manaus, Amazonas, ou pelos telefones (092) 3305-4955.
Este estudo foi analisado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo ou se estiver insatisfeito com a maneira comoo estudo está sendo realizado, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos de Localizaçãoe contato: Escola de Enfermagem de Manaus – Sala 07 Rua Teresina, 495 – Adrianópolis – Manaus – AM, através do telefone
(92) 3305-1181 Ramal 2004 e email: cep@ufam.edu.br.
Este estudo também foi analisado pela Comissão Nacional de ética em pesquisa (CONEP), órgão responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo ou se estiver insatisfeito com a maneira como o estudo está sendo realizado, entre em contato com o CONEP, no endereço SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte. CEP: 70719-040, Brasília-DF. Fone: (61) 3315-2150/ 3821 E-mail: cns@saude.gov.br; imprensacns@saude.gov.br

Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado). Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.
Após ser apresentado(a) e esclarecido(a) sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte como voluntário(a), você deverá rubricar todas as páginas e assinar e datar ao final deste documento elaborado em duas vias. Cada via também será rubricada em todas as páginas e assinada pelo pesquisador responsável, devendo uma via ficar com você, para que possa consultá-la sempre que necessário.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

As principais doenças imunomediadas cronicas inflamatórias doenças imunomediadas inflamatórias crônicas (DIMIC): são artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de sobreposição, vasculites, espondiloartrites, miopatias inflamatórias, esclerose sistêmica, Psoríase ou doença intestinal inflamatória.
O tratamento dessas doenças, em geral, inclui medicamentos que atuam no sistema imunológico, podendo reduzir a atividade ou eficiência do sistema de defesa do organismo contra infecções em até mesmo interferir na eficácia a determinadas vacinas, incluindo aquelas COVID-19.
A vacinação é uma estratégia eficiente para redução de doenças infecciosas na população geral e nos pacientes reumáticos, entretanto, em todo o mundo, a cobertura vacinal nesses pacientes não é adequada.
Sabendo que os pacientes com DIMIC apresentam maior risco a infecções e que todas as vacinas disponíveis pelo PNI atualmente não possuem componentes do vírus vivo atenuado (enfraquecio), as sociedades de especialistas recomendam que os pacientes imunossuprimidos sejam vacinados.
Desta forma, estes pacientes foram incluídos pelo Programa Nacional de OPERACIONAZAÇÃO (PNO), como grupo prioritário (recebem tratamento com imunossupressores) para e vacinação COVID-19.
As evidências para efetividade e segurança das vacinas Coronavac, Pfizer e Bio-Manguinhos/Fiocruz em pacientes com DIMIC são escassas. Assim, frente aos poucos estudos científicos que respaldem a indicação das vacinas COVID-19 nesses pacientes, há a necessidade de novas pesquisas que possam orientar a vacinação nessa população, quanto ao momento melhor para vacinar e garantir a proteção esperada.
Este estudo pretende avaliar se estas vacinas são efetivas e seguras para pacientes com DIMIC que receberem as vacinas Coronavac, Pfizer ou Bio-Manguinhos/Fiocruz, disponíveis atualmente no País para vacinação dos grupos prioritários estabelecidos pelo PNO e aplicadas em salas de vacinas do SUS em todo território Nacional.

Importante que vocês saibam que irão receber a vacina independente de sua participação neste estudo, a diferença será o acompanhamento direto para monitorizar sua doença e para verificar se a proteção dessas vacinas COVID-19 é duradoura, ou seja, por quanto tempo vai durar, e assim saber se vão necessitar de doses de reforço para garantir sua proteção, sendo um grupo de maior isco a infeção, auxiliando em ajustes nos protocolos de imunização atuais para esses casos especiais.

Objetivos da pesquisa:

1) Avaliar a segurança, efetividade e duração da resposta às vacinas COVID-19, em pacientes com doenças
imunomediadas crônicas inflamatórias, a curto e longo prazo.
2) Avaliar o perfil de segurança e efetividade entre as vacinas COVID-19, em uso no Brasil, em pacientes com doençasimunomediadas crônicas inflamatórias;
3) Verificar a ocorrência e frequência de eventos adversos após vacinação COVID-19;
4) Verificar a influência da vacina na atividade de doença de pacientes com doenças imunomediadas crônicasinflamatórias;
5) Avaliação das características genéticas (exoma e HLA) de um subgrupo de pacientes, que podem influenciar aresposta

População da pesquisa:

Pacientes adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico e DIMIC realizado por médico de acordo com os critérios específicos de classificação internacional, que receberem a vacinas Coronavac, Pfizer ou Bio-Manguinhos/Fiocruz durante a campanha de vacinação contra a COVID-19 em 2021.
Os pacientes incluídos no dia da vacinação pelo SUS farão parte do braço coorte 1 e aqueles que tiverem sido vacinados durante o tratamento em qualquer tempo no braço do coorte 2.

Para ambos os braços, serão recrutados pacientes identificados após a avaliação de cobertura vacinal durante o atendimento nos Centros de Referência em Reumatologia envolvidos no estudo, como também aqueles que procurem o atendimento por demanda espontânea que souberam do estudo e estejam interessados participar para entender melhor sua real proteção a vacina recebida.
As instituições responsáveis pelo recrutamento e avaliações do estudo são: Universidade Federal Fluminense (UFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),

Universidade de Brasília (UnB), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Universidade federal de Goiás (UFG), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS), Hospital Geral da universidade Federal do Ceara (UFCE), Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).
Os grupos avaliados e tipos de vacina por centro são estimativas sujeito a mudanças em função do contexto epidemiológico, potencial de inclusão de cada centro e disponibilidade da vacina, entre todas as que estiverem aprovadas pela ANVISA e distribuídas pelo PNO, sendo este estudo observacional alinhado com interesse do PNI.
Pretende-se incluir em torno de 3.000 pacientes entre todos os centros, com programação de 2.000 pacientes no braço vacina coorte 1 e 1000 pacientes na coorte 2.
Para os estudos imunológicos, ou seja, para comparação da resposta vacinal mais aprofundada ("imunidade celular") será incluído também um terceiro grupo de 100 participantes controles saudáveis, formado por indivíduos maiores de 18 anos, sem DIMIC, que aceitem participar e também estejam incluídos no PNO por serem grupos prioritários como profissionais da saúde, segurança etc.

Procedimentos aos quais será submetido(a):

Os pacientes que receberão vacina COVID-19 pela campanha Nacional, e aceitarem participar do estudo, serão divididos em dois grupos:
Coorte 1: prospectiva, realizaremos coleta de sangue, através de punção venosa periférica, coletados 10 ml, antes da vacinação e em 5 outros momentos 4 semanas, 3, 6 e 12 meses após a segunda dose da vacina. Além disso, antes de cada doseda vacina você terá uma avaliação clínica, com exame clínico completo e questionários sobre atividade de doença com um dosmédicos da pesquisa, além de responder questionários sobre possíveis eventos adversos locais e sistêmicos pós vacina. Será solicitado que você preencha um diário de registro de eventos adversos durante 42 dias após cada dose da vacina a ser devolvidona visita médica consecutiva. Poderão ser incluídos pacientes vacinados com qualquer uma das vacinas disponíveis e aprovadaspelos órgãos regulatórios do País, desde que não tenha componentes vivos atenuados.
coorte 2: retrospectiva, realizaremos coletas de sangue, através de punção venosa periférica, coletados 10ml, no dia da inclusão dos participantes e nos momentos seguintes a partir da inclusão seguindo o protocolo do estuo. Poderão ser incluídos pacientes vacinados com qualquer uma das vacinas disponíveis e aprovadas pelos órgãos regulatórios do País, desde que não tenha componentes vivos atenuados.
Para todos os grupos: Serão coletadas informações médicas do prontuário, faremos perguntas adicionais relacionadas à sua situação vacinal atual e sua atividade de sua doença. Todos serão acompanharemos você durante toda a duração da pesquisa para casos suspeitas de COVID-19 e de eventos adversos. Todos os centros terão número para ser contatos whats-up a qualquer momento do estudo.
O sangue será colhido com o objetivo de estudar a resposta a essa vacina, isto é, será avaliado se o seu organismo produz quantidade suficiente de anticorpo para garantir proteção, que são substâncias produzidas pelas células de defesa do corpo. A sua participação é voluntária e se o Sr.(a) não desejar participar, ou quiser sair do estudo, não sofrerá nenhum prejuízo. Serão aceitos no estudo apenas aqueles que concordarem em assinar esse documento. O material biológico humano coletado durante essa pesquisa será armazenado por 10 anos em biorrepositório (conservado em freezer) para processamento posterior. Esclarece-se que, em caso de utilização das amostras em pesquisas futuras, a utilização da amostra será novamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital (e, se for o caso, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, a CONEP) e o participante será contatado novamente para autorizar o novo uso dessa amostra, sendo assinado um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
O pesquisador é responsável por coletar, armazenar adequadamente e descartar quando for de vontade do paciente, por inadequação por critérios de qualidade, por iniciativa da instituição ou dissolução do biorrepositório.
O gerenciamento do biorrepositório está previsto em regulamento específico. O CEP será informado quando houver descarte.( ) Autorizo que o material biológico humano coletado durante esta pesquisa seja armazenado e utilizado para pesquisas futuras. Entretanto, serei comunicado sobre novo uso da amostra e estudo, assim como autorizarei através de um novo Termode Consentimento Livre e Esclarecido.
Você será contatado para fornecer um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido cada vez que uma nova pesquisa venha a ser realizada com suas amostras armazenada nesse estudo.
( ) Não autorizo a utilização do material biológico coletado nesta pesquisa em pesquisas futuras.
No entanto, toda pesquisa desenvolvida com material armazenado deverá ser submetida ao comitê de ética em pesquisa (CEP) para nova apreciação. O material biológico humano coletado ficará sob responsabilidade da instituição e gerenciamento pelo pesquisador, sem fins comerciais.
A retirada do consentimento de guarda das amostras biológicas humanas armazenadas em banco deverá ser realizada por escrito e assinada, podendo dar-se a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data da comunicação da decisão.

Riscos em participar da pesquisa:

Durante sua participação neste estudo você tem o risco de ser constrangido (envergonhado) por conta da entrevista ou pela demora durante a realização dos procedimentos da pesquisa. Para evitar que isso aconteça você será atendido em uma sala fechada, com ar-condicionado, com a presença apenas do pesquisador que irá realizar a entrevista, e seu atendimento e coleta de sangue serão priorizados.
Este não é um estudo de intervenção. A responsabilidade de indicar a vacinação será do seu médico assistente. A coleta de sangue é um procedimento de rotina realizado nos laboratórios da universidade e apresenta baixo risco para o paciente. Eventualmente alguns participantes podem sentir certo desconforto durante a coleta e hematoma local (mancha arroxeada porextravasamento do sangue para fora do vaso sanguíneo). As coletas serão realizadas por profissional qualificado, para

minimizar esse risco.
Há risco de exposição inadvertida de dados médicos pessoais. Por isso, usaremos uma plataforma virtual segura, Redcap, para todos os dados coletados, com o objetivo de minimizar estes riscos, pois segue a lei de proteção aos dados de participantes de pesquisa.
Em caso de reações à vacina ou se apresentar sintomas suspeitos de COVID-19, entre em contato com o pesquisador ou por email (projetosafer@gmail.com) para orientação e avaliação de necessidade de coletar PCR por swab nasal feito de rotina emcasos suspeitos de COVID-19.
Você deverá preencher um diário de sintomas após cada dose da vacina por 28 dias. Este diário é importante para que possamos avaliar todos os possíveis sintomas relacionados com a vacina.
Durante um período de 12 meses, faremos contatos frequentes com você por mensagens de WhatsApp para saber se apresentou algum sintoma suspeito de COVID-19 e, se necessário, solicitaremos coleta de PCR por swab nasal para confirmar o diagnóstico.

Benefícios em participar da pesquisa:

O principal benefício do estudo é receber acompanhamento e conhecer se você está realmente protegido e quanto tempo dura esta proteção após a vacinação COVID-19.
A indicação de vacinação está de acordo com o PNO e com a decisão do seu médico assistente. A vacina aplicada possui aprovação destas vacinas foi realizada pelos órgãos regulatórios Nacionais (ANVISA), distribuída pelo PNI/MS e aplicada em sala de vacina do SUS.
Os pesquisadores e sua equipe se comprometem a acompanhar o participante da pesquisa em todo período do estudo.De um modo geral, os resultados também irão orientar os protocolos de vacinação atuais em pacientes com DIMIC como grupos especiais de pacientes imunossuprimidos.
A sua participação e a doação de amostras biológicas será gratuita. Não haverá nenhum benefício econômico pessoal direto ouindireto, atual ou futuro, por sua participação, que é voluntária e tem como objetivo ajudar o progresso da ciência. É importanteque o (a) Sr (a) saiba que não terá direitos comerciais sobre possíveis benefícios ou descobertas que eventualmente surjam nesta pesquisa ou estudos futuros dela decorrentes.

Forma de acompanhamento do tratamento:

Quando necessário, você receberá toda a assistência médica decorrente das atividades da pesquisa.
Em caso de dúvidas entre em contato com:
Prof. Dra. Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro, Professora Associada da FM/UFAM. Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Reumatologia, telefone: (092) 3305-4950. E-mail: fmedicinadiretoria@hotmail.com, Rua Afonso Pena número 1053, Bairro: Praça 14 de janeiro, CEP: 69.029-170, Manaus, Amazonas, ou pelos telefones (092) 3305-4955.

Privacidade e confidencialidade:

O pesquisador irá resguardar sua identidade e garantir sigilo. Os resultados da coleta de sangue, coleta de dados de prontuários e respostas aos questionários permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Este termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será elaborado em duas vias originais. Uma via será arquivada na Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina/Universidade Federal do Amazonas e outra será fornecida a você para a devida consulta e guarda.
Os resultados dos procedimentos executados na pesquisa serão analisados e divulgados em palestras, conferências, periódico científico ou outra forma de divulgação que propicie o repasse do conhecimento para a sociedade e para autoridades normativas em saúde, nacionais ou internacionais, de acordo com as normas legais regulatórias de proteção nacional ou internacional. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.
Os pacientes possuem o direito ao acesso aos resultados da pesquisa e às orientações quanto às suas implicações.

Acesso a resultados parciais ou finais da pesquisa:

Custos envolvidos pela participação da pesquisa:

Se existir qualquer despesa adicional do participante ou de seu acompanhante com transporte e alimentação em decorrência de sua participação na pesquisa, ela será ressarcida.
Não haverá ônus ao SUS em nenhum procedimento relacionado à esta pesquisa, **tais como insumos e reagentes relacionados às coletas e análises das amostras.**

Danos e indenizações:
Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante ou após os procedimentos aos quais o Sr. (Sra.) será submetido(a), entre imediatamente em contato com o pesquisador e/ou equipe do estudo para que você possa receber a assistência necessária, lhe será garantido o direito à assistência integral, gratuita e imediata, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário.
Os pesquisadores e sua equipe se comprometem a acompanhar no Hospital Universitário Getúlio Vargas, quaisquer danos à saúde decorrentes direta ou indiretamente da pesquisa, inclusive aqueles surgidos em situações de emergência. Em caso de emergência ligar nos telefones: (92) 98238-7949; (92) 3305-4950; (92) 3305-4955.
Se o Sr.(Sra.) sofrer qualquer tipo de dano referente à sua participação na pesquisa, previsto ou não neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você tem o direito de procurar indenização, por parte do pesquisador ouinstituição.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você não estará deixando seus direitos legais, o que significa que você tem o direito de procurar indenização por quaisquer danos eventuais decorrentes de sua participação no estudo.

Consentimento do participante

Eu, abaixo assinado, declaro que concordo em participar desse estudo como voluntário(a) de pesquisa. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) sobre o objetivo desta pesquisa, que li ou foram lidos para mim, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação e esclareci todas as minhas dúvidas. Foi-me garantido que eu posso me recusar a participar e retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo a divulgação dos dados obtidos neste estudo mantendo em sigilo a minha identidade. Informo que recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e assinadas por mim e pelo Pesquisador Responsável.

Nome do(a) participante:_____
Endereço:_____ **Assinatura:** _____
Llocal e data:_____

Declaração do pesquisador
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimentos Livre e Esclarecido deste participante (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Nome do Pesquisador:_____

Assinatura:_____ **Local/data:**_____

Nome do auxiliar de pesquisa/testemunha _____

Assinatura:_____ **Local/data:**_____

Assinatura Datiloscópica
(se não alfabetizado)

Presenciei a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante.Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:_____
Assinatura:_____**Local/data:**_____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.....SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO:.....Nº ..... APTO: .....
BAIRRO:.....CIDADE.....CEP:.....
TELEFONE: DDD (...).....

2.RESPONSÁVE LLEGAL. _____ NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO:..... CIDADE: .....CEP:.....
TELEFONE: DDD (.....) .....

ANEXO B – MODELO DE DIÁRIO PARA REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS AOS IMUNIZANTES

MUITO OBRIGADO POR PREENCHER ESTE DIÁRIO!

Favor entregá-lo ao seu médico na próxima consulta.

Sociedade Brasileira de Reumatologia

SAFER - Safety and Efficacy on COVID-19 Vaccine in Rheumatic Disease

DIÁRIO PARA REGISTRO DE POSSÍVEIS SINAIS E SINTOMAS

REGISTRO DO PACIENTE NO ESTUDO	
DIA e HORA DA VACINAÇÃO	
LOCAL DE VACINAÇÃO	
VACINA APLICADA	

SOBRE O DIÁRIO

Hoje você recebeu a vacinação _____.
Fornecemos este diário porque você faz parte de um estudo da segurança e reposta a esta vacina, conforme explicado no termo de consentimento que leu e assinou concordando em participar. Neste diário, você pode anotar como se sente após a vacinação.

Você encontrará perguntas sobre coisas que poderiam acontecer após a vacinação. É importante que você responda essas perguntas todos os dias, mesmo que você não apresente queixas. Todas as perguntas são acompanhadas por uma explicação e pelas respostas. Assinale apenas uma das respostas e utilize uma caneta preta ou azul escura para assinalar as lacunas.

Você precisará de 5 a 10 minutos por dia para responder às perguntas do diário. Por favor, devolva o diário após tê-lo completado para o seu médico na próxima consulta. Sinta-se a vontade para preencher e entrar em contato conosco a qualquer momento ou duvida que tiver durante este período.

Queixas no local da que recebeu a vacina

Ao responder essas perguntas, leve em conta o local em que a vacina foi administrada, ou seja, o local da injeção. O dia 1 é o dia em que você recebeu a vacina.

VOCÊ TEM QUAISQUER OUTRAS QUEIXAS QUE NÃO FORAM MENCIONADAS NAS PERGUNTAS ANTERIORES?

	NÃO	SIM	Se sim, Quais queixas?
DIA 15			
DIA 16			
DIA 17			
DIA 18			
DIA 19			
DIA 20			
DIA 21			
DIA 22			
DIA 23			
DIA 24			
DIA 25			
DIA 26			
DIA 27			
DIA 28			

VOCÊ TEM QUAISQUER OUTRAS QUEIXAS QUE NÃO FORAM MENCIONADAS NAS PERGUNTAS ANTERIORES?

	NÃO	SIM	Se sim, Quais queixas?
DIA 1			
DIA 2			
DIA 3			
DIA 4			
DIA 5			
DIA 6			
DIA 7			
DIA 8			
DIA 9			
DIA 10			
DIA 11			
DIA 12			
DIA 13			
DIA 14			

EXISTE VERMELHIDÃO AO REDOR DO LOCAL DE INJEÇÃO?
Se houver, favor marcar "Sim".
Se não houver mais vermelhidão, favor marcar "Não".

	SIM	NÃO		SIM	NÃO
DIA 1			DIA 15		
DIA 2			DIA 16		
DIA 3			DIA 17		
DIA 4			DIA 18		
DIA 5			DIA 19		
DIA 6			DIA 20		
DIA 7			DIA 21		
DIA 8			DIA 22		
DIA 9			DIA 23		
DIA 10			DIA 24		
DIA 11			DIA 25		
DIA 12			DIA 26		
DIA 13			DIA 27		
DIA 14			DIA 28		

EXISTE HEMATOMA (ficou arroxeado) ou avermelhado AO REDOR DO LOCAL DA INJEÇÃO?
Se houver, favor marcar "Sim".
Se não houver mais hematoma, favor marcar "Não".

	SIM	NÃO		SIM	NÃO
DIA 1			DIA 15		
DIA 2			DIA 16		
DIA 3			DIA 17		
DIA 4			DIA 18		
DIA 5			DIA 19		
DIA 6			DIA 20		
DIA 7			DIA 21		
DIA 8			DIA 22		
DIA 9			DIA 23		
DIA 10			DIA 24		
DIA 11			DIA 25		
DIA 12			DIA 26		
DIA 13			DIA 27		
DIA 14			DIA 28		

VOCE SENTIU TONTURA OU VERTIGEM APÓS VACINAÇAO?

	SIM	NÃO		SIM	NÃO
DIA 1			DIA 15		
DIA 2			DIA 16		
DIA 3			DIA 17		
DIA 4			DIA 18		
DIA 5			DIA 19		
DIA 6			DIA 20		
DIA 7			DIA 21		
DIA 8			DIA 22		
DIA 9			DIA 23		
DIA 10			DIA 24		
DIA 11			DIA 25		
DIA 12			DIA 26		
DIA 13			DIA 27		
DIA 14			DIA 28		

VOCE APRESENTOU FEBRE APÓS VACINAÇAO.

Por favor, preencha esta pergunta sabendo que FEBRE pode aparecer com frequência como sintoma da sua doença. Assim, indique nesta tabela se você teve febre e/ou se ela piorou após a vacinação, qual grau e quantas vezes dia. No caso de ter cessado, indique como não no dia seguinte.

	Não	SIM	Grau	Quantas vezes?
DIA 1				
DIA 2				
DIA 3				
DIA 4				
DIA 5				
DIA 6				
DIA 7				
DIA 8				
DIA 9				
DIA 10				
DIA 11				
DIA 12				
DIA 13				
DIA 14				
DIA 15				
DIA 16				
DIA 17				
DIA 18				
DIA 19				
DIA 20				
DIA 21				
DIA 22				
DIA 23				
DIA 24				
DIA 25				
DIA 26				
DIA 27				
DIA 28				

Notou se ficou EDEMACIADO (inchado) AO REDOR DO LOCAL DE INJEÇÃO?

Se estiver, favor marcar "Sim".

Se não estiver mais edemaciado, favor marcar "Não".

	SIM	NÃO		SIM	NÃO
DIA 1			DIA 15		
DIA 2			DIA 16		
DIA 3			DIA 17		
DIA 4			DIA 18		
DIA 5			DIA 19		
DIA 6			DIA 20		
DIA 7			DIA 21		
DIA 8			DIA 22		
DIA 9			DIA 23		
DIA 10			DIA 24		
DIA 11			DIA 25		
DIA 12			DIA 26		
DIA 13			DIA 27		
DIA 14			DIA 28		

NOTOU ENDURECIMENTO DA PELE AO REDOR DO LOCAL DE INJEÇÃO?

Se houver, favor marcar "Sim". Se não houver mais endurecimento da pele, favor marcar "Não".

	SIM	NÃO		SIM	NÃO
DIA 1			DIA 15		
DIA 2			DIA 16		
DIA 3			DIA 17		
DIA 4			DIA 18		
DIA 5			DIA 19		
DIA 6			DIA 20		
DIA 7			DIA 21		
DIA 8			DIA 22		
DIA 9			DIA 23		
DIA 10			DIA 24		
DIA 11			DIA 25		
DIA 12			DIA 26		
DIA 13			DIA 27		
DIA 14			DIA 28		

VOCÊ APRESENTA DORES ARTICULARES (nas juntas)?

Por favor, preencha esta pergunta sabendo que dores articulares podem aparecer com frequência como sintoma da sua doença. Assim, indique nesta tabela se você teve dor articular e/ou se ela piorou após a vacinação

	Não	Sim, e eu nunca tenho dor articular	Sim, mas não houve piora após a vacinação	Sim, e houve piora após a vacinação
DIA 1				
DIA 2				
DIA 3				
DIA 4				
DIA 5				
DIA 6				
DIA 7				
DIA 8				
DIA 9				
DIA 10				
DIA 11				
DIA 12				
DIA 13				
DIA 14				
DIA 15				
DIA 16				
DIA 17				
DIA 18				
DIA 19				
DIA 20				
DIA 21				
DIA 22				
DIA 23				
DIA 24				
DIA 25				
DIA 26				
DIA 27				
DIA 28				

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA CENTRO UFAM – UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE SEGURANÇA, EFETIVIDADE E DURAÇÃO DA IMUNIDADE APÓS VACINAÇÃO CONTRA SARS-COV-2 EM PACIENTES COM DOENÇAS IMUNOMEDIADAS INFLAMATÓRIAS CRONICAS

Pesquisador: SANDRA LÚCIA EUZÉBIO RIBEIRO

Área Temática:

Versão: 8

CAAE: 43479221.0.2010.5020

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE DO AMAZONAS

Patrocinador Principal: SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.119.890

Apresentação do Projeto:

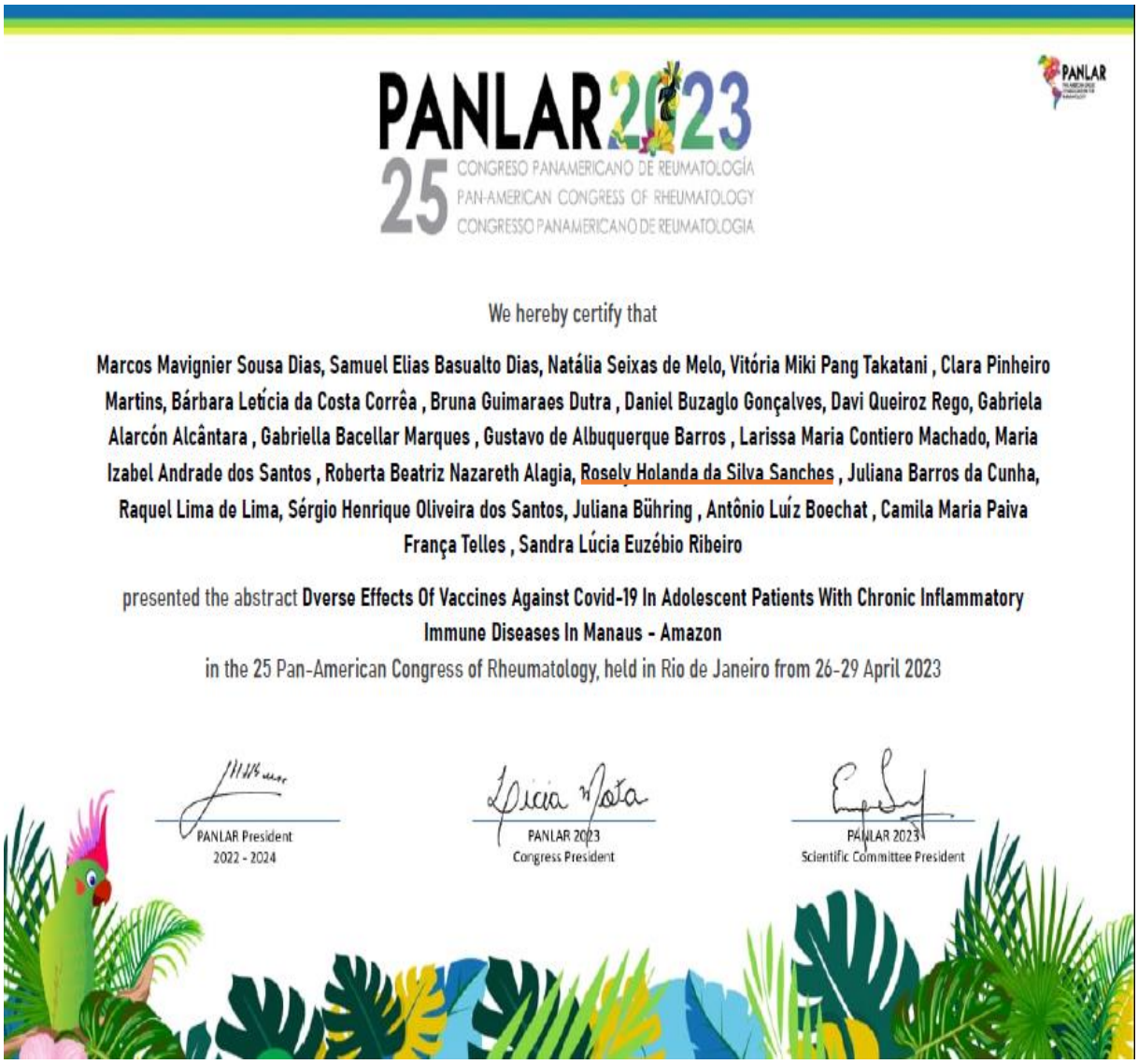
PROJETO SAFER. Trata-se de estudo observacional, longitudinal, ambidirecional, com acompanhamento de grupos de pacientes com DIMIC vacinados com cada uma das vacinas disponibilizadas pelo PNI (vacina inativada adsorvida registrada pelo Instituto Butantã (IB), Vacina registrada pela Pfizer, Vacina registrada pela Janssen ou Vacina recombinante registrada por Bio-Manguinhos/Fiocruz-). A vacinação contra Sars-Cov-2 em menores de 18 anos deste projeto seguirá em consonância com as orientações do Plano Nacional de Operacionalização (PNO) e utilizará as vacinas aprovadas pelos órgãos regulatórios Brasileiros (ANVISA) e disponibilizadas para tal faixa etária, atualmente a Pfizer. Pretende-se incluir 3100 pacientes, com distribuição aleatória, conforme a disponibilidade do centro local.

Metodologia Proposta:

Trata-se de estudo observacional, longitudinal, ambidirecional, com acompanhamento de grupos de pacientes com DIMIC vacinados com cada uma das vacinas disponibilizadas pelo PNI (vacina inativada adsorvida registrada pelo Instituto Butantã (IB), Vacina registrada pela Pfizer, Vacina registrada pela Janssen ou Vacina recombinante registrada por Bio-Manguinhos/Fiocruz-). A

Endereço: Rua Teresina, 4950
Bairro: Adrianópolis **CEP:** 69.057-070
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3305-1181 **E-mail:** cep.ufam@gmail.com

ANEXO D - CERTIFICADOS DE PARTICIPAÇÃO PROJETO SAFER



PANLAR 2023

25 CONGRESO PANAMERICANO DE REUMATOLOGÍA
PAN-AMERICAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY
CONGRESSO PANAMERICANO DE REUMATOLOGIA

We hereby certify that

Marcos Mavignier Sousa Dias, Samuel Elias Basualto Dias, Natália Seixas de Melo, Vitória Miki Pang Takatani , Clara Pinheiro Martins, Bárbara Letícia da Costa Corrêa , Bruna Guimaraes Dutra , Daniel Buzaglo Gonçalves, Davi Queiroz Rego, Gabriela Alarcón Alcântara , Gabriella Bacellar Marques , Gustavo de Albuquerque Barros , Larissa Maria Contiero Machado, Maria Izabel Andrade dos Santos , Roberta Beatriz Nazareth Alagia, Rosely Holanda da Silva Sanches , Juliana Barros da Cunha, Raquel Lima de Lima, Sérgio Henrique Oliveira dos Santos, Juliana Bühring , Antônio Luíz Boechat , Camila Maria Paiva França Telles , Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro

presented the abstract **Dverse Effects Of Vaccines Against Covid-19 In Adolescent Patients With Chronic Inflammatory Immune Diseases In Manaus - Amazon**

in the 25 Pan-American Congress of Rheumatology, held in Rio de Janeiro from 26-29 April 2023

PANLAR President
2022 - 2024

PANLAR 2023
Congress President

PANLAR 2023
Scientific Committee President

Sociedade Brasileira de Reumatologia

CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

Certificamos que a bolsista, **Rosely Holanda da Silva Sanches,** integrou a equipe do projeto intitulado ***Estudo de segurança, efetividade e duração da imunidade após vacinação contra SARS-COV2 em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas - SAFER***, iniciado em junho de 2021, exercendo a função de Assistente de Pesquisa II no período de 2 anos.

Gecilmara Salviato

GECILMARA SALVIATO PILEGGI
Coordenadora Geral SAFER
Representante da Comissão da Unidade de Pesquisa Clínica- SBR

Sandra L C Ribeiro

SANDRA LÚCIA EUZÉBIO
Investigadora Principal
Universidade Federal do Amazonas

São Paulo, 04 de setembro de 2023

SBR2024
XLI CONGRESSO BRASILEIRO DE REUMATOLOGIA

CERTIFICADO

REALIZAÇÃO
Sociedade Brasileira de Reumatologia
Sociedade Mineira de Reumatologia

Certificamos que o trabalho

EVALUATION OF THE KINETICS OF SARS-COV-2 ANTI-SPIKE IGG FROM THE PRIMARY VACCINATION UNTIL THE BIVALENT BOOSTER - DATA FROM SAFER STUDY

dos autores **Vinícius Sanders, Alexandre Wagner Silva de Souza, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Maria Clara de Castro e Caetano, Juliana Ribeiro de Oliveira, Catherine Pancotto, Edgard Torres dos Reis Neto, Natália Sarzi Sartori, Vitor Alves Cruz, Odirlei Andre Monticielo, Adriana Maria Kakehasi, Ana Karla Guedes de Melo, Rodrigo Poubel Vieira De Rezende, Viviane Angelina de Souza, Sandra Lucia Euzebio Ribeiro, Rejane Maria Rodrigues de Abreu Vieira, Ana Paula Neves Burian, João Pedro Sarcinelli Chagas, Fernanda Dazilio dos Reis, Ranielly Correa Lube Santos Brum, Lunara Baptista Ferreira, Clara Lyra de Andrade Stefanon, Yasmin Gurtler Pinheiro de Oliveira, ?Maressa Barbosa Beloni Lirio, Karina Rosemarie Lallemand Tapia, Mariana Freitas de Aguiar, Charlles Heldan de Moura Castro, Antonio Luiz Boechat, Camila Maria Paiva França Telles, Clarissa Ruas Yasuda, Eduardo Yasuda, Juliana Bühring, Natália Seixas de Melo, Raquel Lima de Lima, Rosely Holanda da Silva Sanches, Samira Tatiyama Miyamoto, Gilda Aparecida Ferreira, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Emilia Inoue Sato, Andréa Teixeira-Carvalho, Olindo Assis Martins-Filho, Ricardo Machado Xavier, Gecilmara Salviato Pileggi, Cristiane Kayser e Valeria Valim**, foi apresentado oralmente pelo autor **Vinícius Sanders**, durante o **XLI Congresso Brasileiro de Reumatologia**, realizado de 19 a 21 de setembro de 2024, no Minas Centro, na cidade de Belo Horizonte/MG.

Belo Horizonte, 21 de setembro de 2024.

Marco Antônio Araújo da Rocha Loures	**Ivânio Alves Pereira**	**Antônio Scafuto Scotton**	**Mariana Peixoto Guimarães Ubirajara e Silva de Souza**
Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia	Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Reumatologia	Presidente do SBR2024	Diretora Científica do SBR2024

Para verificar a autenticidade deste certificado, acesse o link: "https://sbr2024.gupe.com.br/validar/" e informe o código:343670784

SBR2023
XL CONGRESSO BRASILEIRO DE REUMATOLOGIA

REALIZAÇÃO
Sociedade Brasileira de Reumatologia

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

REACTOGENICITY OF IMMUNIZANTS AGAINST COVID-19 IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN A BRAZILIAN COORT

Dos autores **Juliana Bühring, Sergio Henrique Oliveira dos Santos, Raquel Lima de Lima, Rosely Holanda da Silva Sanches, Antônio Luiz Boechat, Eduardo Yasuda, Natália Seixas de Melo, Clarissa Ruas Yasuda, Natália Sarzi Sartori, Vanessa de Oliveira Magalhães, Flávia Maria Matos Melo Campos Peixoto, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Alexandre Wagner Silva de Souza, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Odirlei André Monticielo, Edgard Torres dos Reis Neto, Gilda Aparecida Ferreira, Viviane Angelina de Souza, Andréa Teixeira-Carvalho, Ricardo Machado Xavier, Emilia Inoue Sato, Valeria Valim*, Gecilmara Salviato Pileggi*, Camila Maria Paiva França Telles* e Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro***, foi apresentado em formato de pôster durante o **XL Congresso Brasileiro de Reumatologia – SBR2023**, realizado de 04 a 07 de outubro de 2023, no Centro de Convenções de Goiânia, na cidade de Goiânia/GO.

Goiânia, 07 de outubro de 2023.

Marco Antônio Araújo da Rocha Loures	**Ivânio Alves Pereira**	**Rafael Navarrete Fernandez**	**Jozelia Rêgo**
Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia	Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Reumatologia	Presidente do SBR2023	Diretora Científica do SBR2023

Para verificar a autenticidade deste certificado, acesse o link: "https://sbr2023.gupe.com.br/validar" e informe o código:422903808

Cruz et al. Advances in Rheumatology (2024) 64:58
https://doi.org/10.1186/s42358-024-00397-5

Advances in Rheumatology

RESEARCH Open Access

Safety of CoronaVac and ChAdOx1 vaccines against SARS-CoV-2 in patients with rheumatoid arthritis: data from the Brazilian multicentric study safer

Vitor Alves Cruz[1*], Camila Guimarães[1], Jozelia Rêgo[1], Ketty Lysie Libardi Lira Machado[2], Samira Tatiyama Miyamoto[2], Ana Paula Neves Burian[2], Laiza Hombre Dias[2], Flavia Zon Pretti[2], Danielle Cristina Filgueira Alves Batista[2], José Geraldo Mill[2], Yasmin Gurtler Pinheiro de Oliveira[2], Carolina Strauss Estevez Gadelha[2], Maria da Penha Gomes Gouveia[2], Anna Carolina Simões Moulin[2], Bárbara Oliveira Souza[2], Laura Gonçalves Rodrigues Aguiar[2], Gabriel Smith Sobral Vieira[2], Luiza Lorenzoni Grillo[2], Marina Deorce de Lima[2], Laís Pizzol Pasti[2], Heitor Filipe Surlo[2], Filipe Faé[2], Isac Ribeiro Moulaz[2], Mariana de Oliveira Macabú[2], Priscila Dias Cardoso Ribeiro[3], Vanessa de Oliveira Magalhães[3], Mariana Freitas de Aguiar[3], Erika Biegelmeyer[3], Flávia Maria Matos Melo Campos Peixoto[3], Cristiane Kayser[3], Alexandre Wagner Silva de Souza[3], Charlles Heldan de Moura Castro[3], Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro[4], Camila Maria Paiva França Telles[4], Juliana Bühring[4], Raquel Lima de Lima[4], Sérgio Henrique Oliveira Dos Santos[4], Samuel Elias Basualto Dias[4], Natália Seixas de Melo[4], Bosely Holanda da Silva Sanches[4], Antonio Luiz Boechat[4], Natália Sarzi Sartori[5], Vanessa Hax[5], Lucas Denardi Dória[5], Rodrigo Poubel Vieira de Rezende[6], Katia Lino Baptista[6], Natália Rodrigues Querido Fortes[6], Ana Karla Guedes de Melo[7], Tâmara Santos Melo[7], Rejane Maria Rodrigues de Abreu Vieira[8], Adah Sophia Rodrigues Vieira[9], Adriana maria kakehasi[10], Anna Carolina Faria Moreira Gomes Tavares[10], Aline Teixeira de Landa[11], Pollyana Vitoria Thomaz da Costa[11], Valderilio Feijó Azevedo[12], Olindo Assis Martins-Filho[13], Vanessa Peruhype-Magalhães[13], Marcelo de Medeiros Pinheiro[3], Odirlei André Monticielo[5], Edgard Torres Dos Reis-neto[3], Gilda Aparecida Ferreira[10], Viviane Angelina de Souza[11], Andréa Teixeira-Carvalho[13], Ricardo Machado Xavier[5], Emilia Inoue Sato[3], Valeria Valim[2], Gecilmara Salviato Pileggi[3] and Nilzio Antonio da Silva[1]