

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE

REATOGENICIDADE LOCAL E SISTÊMICA DAS VACINAS
CORONAVAC E CHADOX-1 CONTRA SARS-COV-2 EM
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
DADOS DO ESTUDO SAFER

JULIANA BÜHRING

MANAUS

2024
JULIANA BÜHRING

REATOGENICIDADE LOCAL E SISTÊMICA DAS VACINAS
CORONAVAC E CHADOX-1 CONTRA SARS-COV-2 EM
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
DADOS DO ESTUDO SAFER

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.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro
Coorientadora: Prof^ª. Dra. Camila Paiva Telles

MANAUS
2024

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

B931r Bühring, Juliana
Reatogenicidade local e sistêmica das vacinas CoronaVac e CHADOX-1 contra SARS-COV-2 em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico: dados do estudo SAFER / Juliana Bühring . 2024
51 f.: il.; 31 cm.

Orientadora: Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro
Coorientadora: Camila Paiva Telles
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Vacina COVID-19. 2. Segurança vacina. 3. Eventos adversos. 4. Reatogenicidade. 5. Efeito colateral. I. Ribeiro, Sandra Lúcia Euzébio. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a Deus por me guiar e fortalecer ao longo da vida, assim como por todas as oportunidades concedidas. Sou grata pela bênção de ter uma família, que sempre foi a base de tudo e o suporte fundamental para buscar sonhos mais altos. Agradeço aos meus pais e ao meu irmão pelo amor incondicional e incentivo; ao meu marido, pela compreensão e amor; à minha filha, por ser uma fonte constante de alegria e inspiração; e ao meu filho, que chegará em breve, por me proporcionar mais um motivo para buscar novos desafios.

Agradeço às minhas orientadoras pela sabedoria e pelo direcionamento, em especial à Dra. Sandra, pelo convite para participar do estudo SAFER.

Agradeço ainda aos meus colegas de projeto e amigos da instituição de ensino pelo companheirismo e apoio. Por fim, sou grata à Sociedade Brasileira de Reumatologia por ter feito parte do estudo SAFER, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (UFAM), aos professores e colaboradores pelo ambiente acadêmico estimulante e pelos recursos oferecidos.

A todos, meu sincero agradecimento!

RESUMO

Introdução: Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) foram excluídos dos estudos iniciais de segurança das vacinas, o que levou à hesitação vacinal nessa população. Entre as preocupações relatadas estava o risco de desenvolver reações adversas, tornando necessário estudos nessa área.

Objetivo: Avaliar o perfil de efeitos adversos das vacinas contra a COVID-19 em pacientes com LES.

Métodos: Esses dados são provenientes do estudo “Segurança e Eficácia da Vacina contra a COVID-19 em Doenças Reumáticas”, um estudo multicêntrico Brasileiro, prospectivo, para avaliar a vacina contra a COVID-19 em doenças imunomediadas reumáticas (DRIMs) no Brasil. Os eventos adversos foram avaliados após duas doses das vacinas ChAdOx1 ou CoronaVac. Os critérios de inclusão foram idade igual ou superior a 18 anos e diagnóstico de LES. Os critérios de exclusão incluíram gravidez, eventos adversos graves anteriores a qualquer vacina, imunodeficiências primárias, neoplasias e doenças do timo. Os eventos adversos foram registrados por meio de diários preenchidos pelos pacientes e monitorados ativamente por investigadores nos centros de acompanhamento.

Resultados: Um total de 336 pacientes com LES foram avaliados. As reações adversas mais frequentemente relatadas após a primeira dose incluíram dor no local da injeção (56,6%), cefaleia (48,4%) e fadiga (39,7%), com maior prevalência entre os vacinados com ChAdOx1. Após a segunda dose, os mais comuns foram dor no local da injeção (42,6%), cefaleia (32,4%) e artralgia (29%), sem diferenças significativas entre as vacinas. A análise multivariada não identificou associações entre idade, uso de medicamentos, comorbidades, presença de anticorpos e a reatogenicidade das vacinas.

Conclusão: A vacina ChAdOx1 foi associada a uma maior frequência de reações adversas após a primeira dose. Ambas as vacinas demonstraram segurança, sem relatos de eventos graves.

Palavras-chave: vacina COVID-19; segurança da vacina; eventos adversos pós-imunização; reatogenicidade.

ABSTRACT

Introduction: Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) were excluded from the initial vaccine safety studies, leading to vaccine hesitancy among this population. Among the reported concerns was the risk of developing adverse reactions, highlighting the need for studies in this area.

Objective: To evaluate the adverse events of COVID-19 vaccines in patients with SLE.

Methods: These data are from the study “Safety and Efficacy on COVID-19 Vaccine in Rheumatic Diseases,” a Brazilian multicentric prospective study to evaluate COVID-19 vaccine in IMRDs in Brazil. Adverse events were assessed following two doses of the ChAdOx1 or CoronaVac vaccines. Inclusion criteria were age 18 or older and a diagnosis of SLE. Exclusion criteria included pregnancy, prior severe adverse events to any vaccine, primary immunodeficiencies, neoplasms, and thymic diseases. Adverse events were recorded via patient-completed diaries and actively monitored by investigators at follow-up centers.

Results: A total of 336 SLE patients were evaluated. The most frequently reported adverse reactions after the first dose included injection site pain (56.6%), headache (48.4%), and fatigue (39.7%), with a higher prevalence among those vaccinated with ChAdOx1. After the second dose, the most common were injection site pain (42.6%), headache (32.4%), and arthralgia (29%), with no statistically significant differences between the vaccines. Multivariate analysis did not identify associations between age, medication use, comorbidities, antibody presence, and vaccine reactogenicity.

Conclusion: ChAdOx1 was associated with a higher frequency of adverse reactions after the first dose. Both vaccines demonstrated safety, with no reports of severe events.

Keywords: COVID-19 vaccine; vaccine safety; adverse events following immunization; reactogenicity.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de 336 pacientes com LES de acordo com o tipo de imunizante.....	27
Tabela 2. Eventos adversos até 28 dias após a primeira dose da vacina de acordo com o tipo de imunizante.....	28
Tabela 3. Eventos adversos até 28 dias após a segunda dose da vacina de acordo com o tipo de imunizante.....	28
Tabela 4. Análise multivariada de eventos adversos pós-vacinação (CoronaVac ou ChAdOx-1) em pacientes com LES.....	29

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1. Lúpus Eritematoso Sistêmico	10
2.2. A pandemia causada pelo COVID-19	11
2.3. Infecção por COVID-19 em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	13
2.4. Imunização em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico	14
2.5. Estudo SAFER.....	16
2.6. Hesitação vacinal	17
3. OBJETIVOS.....	18
3.1. Gerais	18
3.2. Objetivos específicos	18
4. METODOLOGIA.....	19
4.1. Tipo de estudo.....	19
4.2. Aspectos éticos	19
4.3. População, amostra e local do estudo	19
4.3.1. Critérios de inclusão	21
4.3.2. Critérios de adiamento.....	21
4.3.3. Critérios de exclusão	21
4.4. Coleta e gestão de dados	21
4.4.1. Coleta de dados:	21
4.4.2. Monitorização de eventos adversos:.....	22
4.4.3. Tempos de observação.....	22
4.5. Análise dos dados	23
5. DESCONFORTOS E RISCOS	25
6. RESULTADOS	26
7. DISCUSSÃO.....	30
REFERÊNCIAS	33
ANEXOS.....	40

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, desencadeada pelo vírus SARS-CoV-2, representou um desafio global sem precedentes. No Brasil, até agosto de 2024, mais de 38 milhões de casos foram confirmados, acompanhados por uma taxa de mortalidade significativa (BRASIL, 2024). Diante desse cenário, a vacinação emergiu como uma estratégia mundial e foi crucial para reduzir o impacto da doença, especialmente para populações vulneráveis como pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), que devido a comorbidades e imunossupressão enfrentam riscos aumentados de complicações graves por COVID-19 (CARVALHO et al., 2023; UGARTE-GIL et al., 2022).

A necessidade de proteção intensificou a priorização de pacientes com LES e outras Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIMs) nos programas de vacinação. No entanto, esses grupos foram inicialmente excluídos dos estudos de segurança das vacinas, o que gerou incertezas sobre os possíveis riscos e benefícios nessa população específica (ACFMG et al., 2022; CURTIS et al., 2021; TANG et al., 2021). Esse contexto gerou hesitação vacinal, destacando a preocupação sobre possíveis reações adversas, efeitos colaterais das vacinas, além da reativação da doença de base (CHENG et al., 2023; MOK; CHAN; TSE, 2022).

Até o momento, não foram localizados registros específicos sobre a adesão vacinal contra COVID-19 em indivíduos com LES ou DRIMs, mas já existem estudos que comprovam a importância da vacinação e a necessidade de manter os esforços pela imunização (JIANG et al., 2023; YAZDANY et al., 2024). Além disso, estudos como os de Medeiros-Ribeiro et al. (2021) e Cherian et al. (2021) avaliaram pacientes com essas condições e relataram efeitos adversos leves, como dor no local da injeção e fadiga, com raros eventos graves após exposição aos imunizantes.

A vacinação contra a COVID-19 foi amplamente implementada no Brasil, sendo as vacinas CoronaVac (vacina de vírus inativado) e ChAdOx1 (vacina de vetor adenoviral) as primeiras a serem utilizadas em larga escala nacional (BRASIL, 2021). No entanto, ainda há uma escassez de conhecimento sobre como esses imunizantes afetam pacientes com LES no país, especialmente em relação à reatogenicidade, que avalia a capacidade das vacinas de induzir reações adversas.

É importante compreender o comportamento dessas vacinas em grupos de pacientes específicos, a fim de assegurar a adaptação das estratégias de imunização às necessidades desses indivíduos. Dessa forma, este estudo se propõe a avaliar a reatogenicidade local e sistêmica das vacinas em pacientes com LES e a comparar os resultados entre os dois principais imunizantes

utilizados no Brasil, além de descrever as características demográficas dos pacientes imunizados e identificar as variáveis clínicas que podem prever os efeitos adversos nos mesmos, com base nos dados do “Estudo de segurança, eficácia e duração da imunogenicidade após vacinação contra o novo SARS-CoV-2 em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas (Estudo SAFER)”, da Sociedade Brasileira de Reumatologia, realizado no Brasil.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES é uma doença autoimune que pode comprometer diversos sistemas orgânicos pela produção de autoanticorpos. Tem predomínio feminino e sua etiologia ainda não é totalmente compreendida, mas sabe-se que envolve uma complexa interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais (BARBER et al., 2021; PONS-ESTEL; UGARTE-GIL; ALARCÓN, 2017).

A apresentação clínica é variável e tem caráter remitente-recorrente, o que torna o seu diagnóstico e manejo desafiadores (WASHIO et al., 2019). As manifestações clínicas da doença podem envolver sintomas constitucionais gerais, como perda de peso, anorexia e febre, além de afetar sistemas específicos como o cutâneo, musculoesquelético, hematológico, renal, cardíaco, pulmonar, neuropsiquiátrico, entre outros que são menos frequentes (CARVALHO, 2019)

Para padronizar e auxiliar no processo de diagnóstico os critérios classificatórios levam em consideração manifestações clínicas e laboratoriais da doença. Apesar de recentemente terem sido atualizados pela European League Against Rheumatism (EULAR) e pelo American College of Rheumatology (ACR), muitos serviços de reumatologia ainda utilizam os critérios do ACR de 1982 revisados em 1997 e o do grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) que fez uma nova revisão dos critérios de 1997 em 2012 (ARINGER et al., 2019; HOCHBERG, 1997; PETRI et al., 2012; TAN et al., 1982).

Após confirmado o diagnóstico a atividade de doença é avaliada através da clínica, exame físico, testes funcionais específicos e laboratório incluindo estudos sorológicos (MOREIRA et al., 2023).

Alguns instrumentos estão disponíveis para avaliar a atividade da doença e danos em pacientes com LES. Esses índices são frequentemente utilizados em ensaios clínicos, e alguns são utilizados em estudos epidemiológicos e na prática diária, pois ajudam a orientar decisões clínicas e avaliar a resposta ao tratamento (ARORA; ISENBERG; CASTREJON, 2020). O Systemic Lupus Erythematosus Activity Index (SLEDAI) que é um índice que avalia 24 variáveis clínicas e laboratoriais, cada uma delas tem um peso específico, a somatória simples permite verificar e mensurar a atividade do LES (MARC C. HOCHBERG et al., 2015). Um estudo anterior categorizou o SLEDAI da seguinte maneira: pontuação menor ou igual a três, considera-se que o paciente não apresenta atividade, acima desse valor o LES é considerado ativo e quando maior que 12 a atividade é considerada como grave (BUYON et al., 2005).

O tratamento é definido de acordo com a gravidade do quadro clínico do paciente, com abordagem multidisciplinar, podendo ser necessário tratamento imunossupressor o que eleva o risco de infecção concomitantes (FANOURIKIS et al., 2024; GORDON et al., 2018).

Um estudo realizado nos Estados Unidos avaliou as causas de hospitalizações e mortalidade de pacientes com LES. Entre as internações as infecções foram o diagnóstico mais comum (15,80%), seguido por manifestações cardíacas e renais (7,03% e 4,91%, respectivamente). Além disso as infecções foram a principal causa de mortalidade (38,18%), seguida das manifestações cardíacas (12,04%) (DHITAL et al., 2020). Costi et al. (2017) utilizaram dados do sistema de informações sobre mortalidade do Departamento do Sistema Único de Saúde (DATASUS) demonstrou que as principais causas de morte relacionadas ao LES foram, sequencialmente, doenças dos aparelhos respiratório e circulatório e doenças infecciosas e parasitárias, enfatizando a importância da prevenção das infecções.

2.2. A pandemia causada pelo COVID-19

A pandemia de COVID-19 teve início na cidade de Wuhan, na China, no final de 2019 e rapidamente afetou o mundo todo (WU; MCGOOGAN, 2020). No decorrer da doença surgiram várias ondas epidemiológicas, associadas a diferentes variantes do vírus, como a Alfa, Delta, Gama e a Ômicron (FERNANDES et al., 2022; ZHAO et al., 2024). As preocupações em relação as novas variantes estão na propensão de tornar as estratégias de prevenção e tratamento disponíveis obsoletas devido às mutações que elas adquirem, influenciando na virulência e a capacidade de transmissão do vírus (GUPTA et al., 2023).

Além disso o cenário mundial evidenciou as fragilidades dos sistemas de saúde e a vulnerabilidade social, ligados principalmente com as populações minoritárias e países pouco desenvolvidos, que estavam associados com piores desfechos (KIRBY, 2020; WALKER et al., 2020).

O Brasil esteve entre os países mais afetados pela pandemia, com grande número de casos e de óbitos. O contexto desfavorável possivelmente esteve associado as desigualdades sociais e sobrecarga do sistema de saúde pela velocidade de transmissão, altos índices de infectados e barreiras demográficas que dificultaram acesso ao suporte de saúde adequado (BAQUI et al., 2020; HALLAL et al., 2020).

No cenário nacional o estado do Amazonas, mais especificamente a cidade de Manaus, foi um exemplo importante das consequências graves da doença, principalmente em 2021 quando surgiu a variante Gama, aumentando drasticamente os casos e óbitos pela doença.

Tratando-se de uma variante mais transmissível, rapidamente se espalhou para outras regiões do país, forçando ainda mais o sistema de saúde (FARIA et al., 2021).

Atualmente, observa-se que o controle da pandemia foi influenciado por uma infinidade de fatores, destacando o comportamento preventivo da população, os valores sociais de cada região e a efetividade das campanhas de vacinação. Wachira et al. (2023) apontam que fatores comportamentais, como o uso de máscaras e o distanciamento social, desempenharam um papel significativo na redução da propagação do vírus, sendo influenciados por percepções individuais de risco e confiança nas autoridades de saúde. Além disso, Wójta-Kempa et al. (2022) sugerem que os valores sociais, como o senso de responsabilidade coletiva e a solidariedade, foram determinantes na adesão às políticas de saúde pública durante a primeira fase da pandemia, impactando diretamente na eficácia das medidas de controle implementadas. Oordt-Speets et al. (2023) destacam que a eficácia das vacinas em prevenir a transmissão do vírus foi crucial para a contenção da pandemia.

Contudo, a cobertura vacinal contra a COVID-19 no Brasil foi marcada por disparidades significativas entre as diferentes regiões do país. Berra et al. (2024) realizaram uma análise espaço-temporal que revelou uma variação considerável na taxa de imunização, com as regiões Sudeste e Sul apresentando as maiores taxas de cobertura. Essas regiões beneficiaram-se de melhor infraestrutura de saúde e maior disponibilidade de vacinas, o que facilitou a implementação das campanhas de vacinação. Em contraste, as regiões Norte e Nordeste enfrentaram maiores desafios, incluindo dificuldades logísticas e acesso limitado aos serviços de saúde, resultando em menores taxas de vacinação.

A importância da cobertura vacinal é amplamente reconhecida na literatura. Sibanda e Haryanto (2024), em uma revisão sistemática, enfatizam que os programas de vacinação bem-sucedidos foram determinantes na diminuição dos casos de COVID-19, especialmente em países com alta adesão à vacinação. Esses achados são corroborados por Kumar et al. (2022), que em metanálise demonstraram a eficácia das vacinas utilizadas globalmente em ensaios clínicos de fase 3, sublinhando a importância de uma distribuição equitativa e abrangente das vacinas.

Para conhecimento as principais vacinas utilizadas em território nacional incluem a CoronaVac (Sinovac/Butantan), Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1), Pfizer-BioNTech (BNT162b2), e Janssen (Johnson & Johnson). Cada uma dessas vacinas desempenhou um papel fundamental na resposta do país à pandemia:

- CoronaVac (Sinovac/Butantan): desenvolvida pela farmacêutica chinesa Sinovac em parceria com o Instituto Butantan, foi uma das primeiras vacinas a ser amplamente

utilizada no Brasil. Essa vacina de vírus inativado teve um papel crucial no início da campanha de vacinação, especialmente em um momento em que outras vacinas ainda estavam em fase inicial de distribuição. A CoronaVac foi amplamente utilizada em grupos prioritários, como profissionais de saúde e idosos, e contribuiu significativamente para a redução de casos graves e mortes, especialmente nas regiões com maior densidade populacional (BERRA et al., 2024; MOREIRA et al., 2024);

- Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1): criada pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca, a vacina ChAdOx1, foi produzida localmente pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Esta vacina de vetor viral foi crucial para ampliar a cobertura vacinal em todo o Brasil, especialmente devido à sua facilidade de armazenamento e transporte, o que facilitou sua distribuição em regiões remotas. Estudos demonstraram sua alta eficácia na prevenção de casos graves de COVID-19 e na redução da mortalidade, particularmente durante a disseminação das variantes do vírus (SIBANDA; HARYANTO, 2024);
- Pfizer-BioNTech (BNT162b2): baseada em tecnologia de RNA mensageiro (mRNA), foi outra peça-chave na campanha de vacinação brasileira. Mostrou alta eficácia em ensaios clínicos e foi fundamental para imunizar populações específicas, como adolescentes, gestantes e pessoas com comorbidades (KUMAR et al., 2022);
- Janssen (Johnson & Johnson): inicialmente de dose única, ofereceu uma vantagem logística significativa, especialmente em áreas de difícil acesso. Embora tenha sido utilizada em menor escala em comparação com as outras vacinas, sua simplicidade de administração facilitou a imunização de populações vulneráveis e contribuiu para a expansão da cobertura vacinal em regiões com menores recursos (SOHEILI et al., 2023).

2.3. Infecção por COVID-19 em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico

Um estudo observacional destacou que fatores como idade avançada, presença de comorbidades e uso de corticosteroides estão relacionados a uma maior gravidade da infecção em pacientes com doenças autoimunes (WIDHANI et al., 2023). Gendebien et al.(2021) também demonstram que o uso de imunossuppressores pode influenciar a apresentação clínica e a evolução da COVID-19 em pacientes com LES. A associação entre a imunossupressão e o maior risco de infecção também foram estudadas por Magder et al. (2023) que demonstrou que doses baixas de corticoide não tem relação com a gravidade do quadro, mas a associação com doses mais altas não pode ser descartada, além disso não encontraram evidências de que a hidroxicloroquina tenha influenciado o risco de infecção por COVID-19.

A Sociedade Italiana de Reumatologia realizou o estudo CONTROL-19 (SCIROCCO et al., 2023), multicêntrico, retrospectivo e observacional, onde comparou o desfecho (hospitalização, necessidade de ventilação mecânica e óbito) entre os pacientes com diagnóstico prévio de LES, Artrite Reumatoide (AR) e Espondiloartrites (EpA), em relação desfechos graves, considerando hospitalização com necessidade de ventilação mecânica ou óbito, os resultados sugerem que os pacientes com LES e AR apresentam taxas semelhantes, enquanto os pacientes com EpA têm um curso da doença mais favorável em comparação com aqueles com LES. Nos pacientes com LES o risco de hospitalização com ventilação mecânica ou morte foi associado à idade maior que 65 anos, hipertensão e uso prednisona.

Assim sendo, a identificação de características associadas a piores desfechos pode ajudar na estratificação de risco e no manejo individualizado dos pacientes com LES evidenciando a necessidade de estratégias personalizadas para minimizar os impactos da COVID-19 em uma população já vulnerável, incluindo a necessidade de imunização dessa população (BACHILLER-CORRAL et al., 2021; UGARTE-GIL et al., 2022).

2.4. Imunização em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico

Jiang et al.(2023) realizaram um estudo retrospectivo para comparar os riscos de infecção por SARS-CoV-2, hospitalização e morte entre pacientes com LES e a população geral, considerando o estado vacinal. Os resultados mostraram que pacientes com LES não vacinados apresentavam um risco maior em comparação com a população geral. Entre os grupos vacinados, não foram observadas diferenças significativas.

Portanto a imunização desta população é extremamente importante, contudo, a imunogenicidade das vacinas contra COVID-19 em pacientes com LES vem sendo amplamente estudada, devido à preocupação em relação as respostas comprometidas possivelmente associados com a disfunção imunológica e ao uso de terapias imunossupressoras nesses indivíduos. Sarin et al. (2024) mostraram que pacientes com LES apresentam uma resposta imunológica inferior após a vacinação com BNT162b2, evidenciada pela produção reduzida de anticorpos e respostas celulares CD4+ e CD8+ enfraquecida. Esses resultados indicam que a eficácia das vacinas contra COVID-19 pode ser prejudicada nesses pacientes.

Em vista disso, a utilização de medicamentos imunossupressores é apontada como um dos principais fatores que contribuem a alteração na resposta vacinal. Petri et al. (2023) demonstraram que pacientes em tratamento com medicamentos como Micofenolato e Rituximabe expressaram níveis mais baixos de anticorpos após a vacinação. De maneira semelhante, Magder (2022) encontrou associação entre o uso de corticosteroides e a incidência

de COVID-19 em pacientes com LES, sugerindo que esses medicamentos também podem comprometer a resposta imunológica.

Além disso Faliti et al. (2023) evidenciaram que pacientes tratados com Belimumabe também apresentaram resposta imunológica enfraquecida após a vacinação. Esses achados sugerem que, as alterações podem ser qualitativamente diferentes, não só quantitativa, como foi visto nos estudos anteriores.

Entretanto, Sartori et al.(2023) destacam que a maioria dos pacientes com LES pode alcançar uma resposta imunológica suficiente com a vacinação, especialmente quando os regimes imunossupressores são cuidadosamente ajustados. Da mesma forma Renaudineau et al. (2023) sugerem que a modificação do tratamento com glicocorticoides pode melhorar a resposta das células T de memória ao antígeno Spike, aumentando a proteção vacinal. Porém, a estratégia que visa a redução de imunossupressão pelo tratamento deve ser equilibrada com o controle da atividade do LES para evitar exacerbações da doença.

Neste contexto é interessante observar que a imunização ainda é considerada a melhor forma de prevenção da doença, todavia a reatogenicidade dos imunizantes é outro fator preocupante, que pode contribuir para a decisão do paciente em relação a adesão aos programas de vacinação.

A reatogenicidade avalia a capacidade das vacinas de induzir reações adversas, dessa maneira estudos clínicos iniciais indicaram que as vacinas contra COVID-19 são geralmente seguras para pacientes com LES. No estudo conduzido por Barbhaiya et al. (2022), os pesquisadores concluíram que os eventos adversos foram de leves a moderados e os episódios de reativação de doença após a imunização com vacinas de mRNA foram raras e quando ocorreram, geralmente eram manejáveis clinicamente. Sendo corroborado Boekel et al. (2021) que focou em pacientes com doenças autoimunes, incluindo LES, após a primeira dose de vacinas contra COVID-19 os resultados mostraram que os eventos adversos mais comuns foram leves, como dor no local da injeção e fadiga, e que casos graves eram raros (1%). No estudo, eventos adversos graves foram definidos como aqueles que necessitaram de uma visita a um profissional de saúde. Connolly et al. (2022) que analisaram a reatogenicidade após duas doses de vacinas de mRNA e encontraram uma baixa incidência de exacerbação da doença, reforçando a segurança dessas vacinas.

Outros estudos abrangeram um número maior de imunizantes e chegaram a conclusões semelhantes Esquivel-Valerio et al. (2021) conduziram um estudo transversal que avaliou os eventos adversos em pacientes com doenças autoimunes reumáticas após a vacinação com seis diferentes vacinas contra COVID-19. Os resultados indicaram que as reações adversas foram

geralmente leves, com poucos casos de reativação de LES. Resultados semelhantes foram observados por Felten et al. (2021) no estudo VACOLUP, que destacou a tolerabilidade das vacinas em uma ampla coorte internacional de pacientes com LES.

Além disso, Dey et al. (2023) exploraram os eventos adversos tardios relacionados à vacinação em pacientes com LES e outras comorbidades autoimunes, destacando que, embora a maioria dos eventos adversos tenha sido leve, os pacientes com comorbidades autoimunes, como a miopatia, podem estar em maior risco de eventos adversos após a vacinação. Esses estudos enfatizam a necessidade de um acompanhamento próximo desses pacientes.

Existem relatos de casos em que o LES foi diagnosticado após a vacinação, em uma revisão de literatura demonstrou que embora esses casos sejam raros, eles levantam preocupações sobre a potencial indução de LES em indivíduos predispostos após a vacinação. Esse estudo abrangeu vacinas de diferentes plataformas, incluindo mRNA, adenoviral e inativada, sugerindo que a vigilância pós-vacinação é crucial para a detecção precoce de possíveis efeitos adversos graves (CAHUAPAZA-GUTIERREZ, 2024).

A imunização contra Influenza já está sendo utilizada a mais tempo e por isso o estudo de Shim et al. (2023) é interessante, pois comparou a percepção e os eventos adversos após a vacina contra COVID-19 e influenza em pacientes coreanos com LES. Embora ambos os tipos de vacina tenham sido geralmente bem tolerados, a vacinação contra COVID-19 foi associada a uma maior frequência de eventos adversos leves, como febre e mialgia, em comparação com a influenza.

Por fim, em quatro relatos de casos, por Kawano et al. (2023) e Wang et al. (2022), documentaram manifestações graves, porém raras, como dor torácica, fenômeno de Raynaud e acrocianose, após a vacinação contra COVID-19 em pacientes com LES. Embora o papel da imunização não possa ser descartado, outros fatores como suscetibilidade genética, condições ambientais ou eventos prévios podem ter contribuído para o quadro clínico. Esses relatos, embora isolados, destacam a necessidade de cautela especialmente em pacientes com histórico de complicações vasculares ou cardíacas associadas ao LES.

2.5. Estudo SAFER

O Estudo de segurança, efetividade e duração da imunidade após vacinação contra SARS-COV-2 em pacientes com doenças imunomediadas inflamatórias crônicas (SAFER), conduzido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, investigou a segurança e a resposta imunológica à vacinação contra a COVID-19 em indivíduos com doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM). Este estudo multicêntrico abrangeu uma ampla população de pacientes

com doenças como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatoide, Síndrome de Sjogren, Esclerose Sistêmica e Espondiloartrites, avaliando especificamente a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação, a eficácia das vacinas em induzir uma resposta imunológica protetora e a duração dessa imunidade ao longo do tempo. Por meio de uma análise comparativa entre diferentes vacinas disponíveis no Brasil.

2.6. Hesitação vacinal

A hesitação vacinal entre pacientes com LES em relação às vacinas contra a COVID-19 é uma preocupação, especialmente quando observada a vulnerabilidade desses pacientes a infecções e da necessidade de vacinação para prevenir complicações graves da COVID-19.

Mok et al. (2022) demonstram que, apesar da eficácia comprovada das vacinas, uma parcela significativa desses pacientes expressa receios relacionados ao potencial de exacerbação da doença após a vacinação. Da mesma forma Ko et al. (2021) oferece uma visão ampla sobre a aceitação das vacinas entre pacientes com DRIMs. O estudo revela uma considerável hesitação vacinal, impulsionada por preocupações com a eficácia e possíveis efeitos colaterais das vacinas.

Li et al. (2022) também abordam a aceitação vacinal em pacientes com doenças reumáticas, enfatizando que, embora as taxas de vacinação tenham melhorado ao longo do tempo, ainda há barreiras significativas, como o medo de efeitos colaterais e a influência de informações contraditórias. Este estudo destaca a necessidade de maior apoio e educação para pacientes com LES, a fim de mitigar a hesitação vacinal.

Por fim, a revisão sistemática conduzida por Tan et al. (2023) fornece uma síntese abrangente da literatura sobre a imunogenicidade e aceitação das vacinas contra a COVID-19 em pacientes com LES. A revisão reafirma que, embora a hesitação vacinal seja um fenômeno global, ela é particularmente prevalente em populações vulneráveis, como pacientes com LES. Sugerindo que abordagens personalizadas, que levem em consideração as preocupações específicas desses pacientes, são essenciais para melhorar as taxas de vacinação.

3. OBJETIVOS

3.1. Gerais

Avaliar o perfil de efeitos adversos das vacinas CoronaVac e ChAdOx1 em pacientes com LES.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever as características demográficas dos pacientes imunizados;
- Verificar a ocorrência e frequência de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) e eventos adversos de interesse especial (EAIE) associados às vacinas avaliadas;
- Comparar a frequência desses eventos entre os dois imunizantes;
- Avaliar as variáveis clínicas que predizem os efeitos adversos nesses pacientes.

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo de estudo

Estudo observacional, longitudinal e prospectivo de Coorte.

4.2. Aspectos éticos

Para este estudo foi desenvolvida uma subanálise do projeto intitulado: Estudo de segurança, efetividade e duração da imunidade após vacinação contra SARS-COV-2 em pacientes com doenças imunomediadas inflamatórias crônicas (SAFER), que foi conduzido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), de forma multicêntrica e registrado na Plataforma Brasil sob o CAAE número: 43479221.0.2010.5020 (ANEXO B).

4.3. População, amostra e local do estudo

Participaram do estudo adultos com diagnóstico prévio de LES de acordo com os critérios internacionais de classificação, que receberam os imunizantes CoronaVac e ChAdOx1. As vacinas foram administradas nos centros de acompanhamento do estudo ou em postos de vacinação designados em cada município. A seleção do imunizante foi orientada pela recomendação médica e pela disponibilidade das vacinas no local, de forma aleatória.

As instituições responsáveis pelo recrutamento e avaliações do estudo foram: Universidade Federal Fluminense (UFF), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Universidade Federal de Goiás (UFG), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS), Hospital universitário da Universidade Federal do Amazonas (UFAM); Hospital Geral da Universidade Federal do Ceará (UFCE) e a Universidade Federal do Paraná (UFPR) (Figura 1).

Figura 1. Mapa de identificação dos estados participantes do Estudo Multicêntrico (SAFER) e número de incluídos com LES por centro de pesquisa.



Pacientes com LES incluídos no estudo por centro de pesquisa:

- Universidade Federal do Amazonas (UFAM):
n=74 (22%);
- Universidade Federal do Ceará (UFCE):
n=13 (3,9%);
- Universidade Federal do Espírito Santo (UFES): n=63 (19%);
- Universidade Federal Fluminense (UFF):
n=22 (6,5%);
- Universidade Federal do Goiás (UFG): n=6
(1,8%);
- Universidade Federal da Paraíba (UFPB):
n=24 (7,1%);
- Universidade Federal do Paraná (UFPR):
n=2 (0,6%);
- Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS): n=26 (7,7%);
- Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP): n=106 (32%).

Fonte: Elaborado pela autora. Dados do estudo SAFER.

4.3.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo as pacientes que:

- Apresentavam critérios para diagnóstico (ANEXO C) de LES e estavam em acompanhamento e tratamento para a doença;
- Apresentam idade igual ou superior a 18 anos;
- Conseguiram compreender, ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A);

4.3.2. Critérios de adiamento

A aplicação do imunizante e a inclusão no estudo foram adiadas nas seguintes situações:

- Uso de Rituximabe nos últimos 6 meses;
- Recebimento de hemoderivados nos últimos 30 dias;
- Suspeita prévia ou diagnóstico clínico e/ou laboratorial de SARS-COV-2 nas últimas 4 semanas;
- Pulsoterapia com corticosteroide há menos de 30 dias e com ciclofosfamida nos últimos 3 meses;

4.3.3. Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo as pacientes que:

- Apresentavam histórico de eventos adversos graves relacionados a qualquer tipo de vacina;
- Estavam gestantes no período de avaliação do estudo;
- São portadores de imunodeficiências primárias, neoplasias e doenças do timo.

4.4. Coleta e gestão de dados

4.4.1. Coleta de dados:

A coleta de dados ocorreu durante as visitas aos centros de acompanhamento, os atendimentos foram feitos por médicos reumatologistas, foram realizadas a identificação dos pacientes, avaliação reumatológica e o registro de efeitos adversos. Após inclusão no estudo o paciente foi encaminhado para receber o imunizante no próprio centro de acompanhamento ou na atenção básica. A plataforma Redcap foi utilizada para armazenamento dos dados (<https://redcap.reumatologia.org.br>).

4.4.2. Monitorização de eventos adversos:

Os eventos adversos formam relatados pelos próprios participantes, ou quando necessário, por um cuidador ou representante legal. O investigador e os representantes do centro participante foram responsáveis por detectar, documentar e relatar os eventos adversos pós vacinação (EAPV) e os eventos adversos de interesse especial (EAIE), incluindo qualquer evento grave ou não grave, que causa preocupação do ponto de vista científico e médico e que requer mais investigação para sua caracterização

O monitoramento de EAPV/EAIE comuns à vacinação foram realizados através de duas estratégias:

- **Diário estruturado**, estruturado, para registro de possíveis sintomas (reações adversas), dividido entre manifestações locais e sistêmicas (ANEXO G), preenchido pelos pacientes durante 28 dias após a vacinação e entregue ao centro de investigação na visita subsequente;
- **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 a EAPV 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).

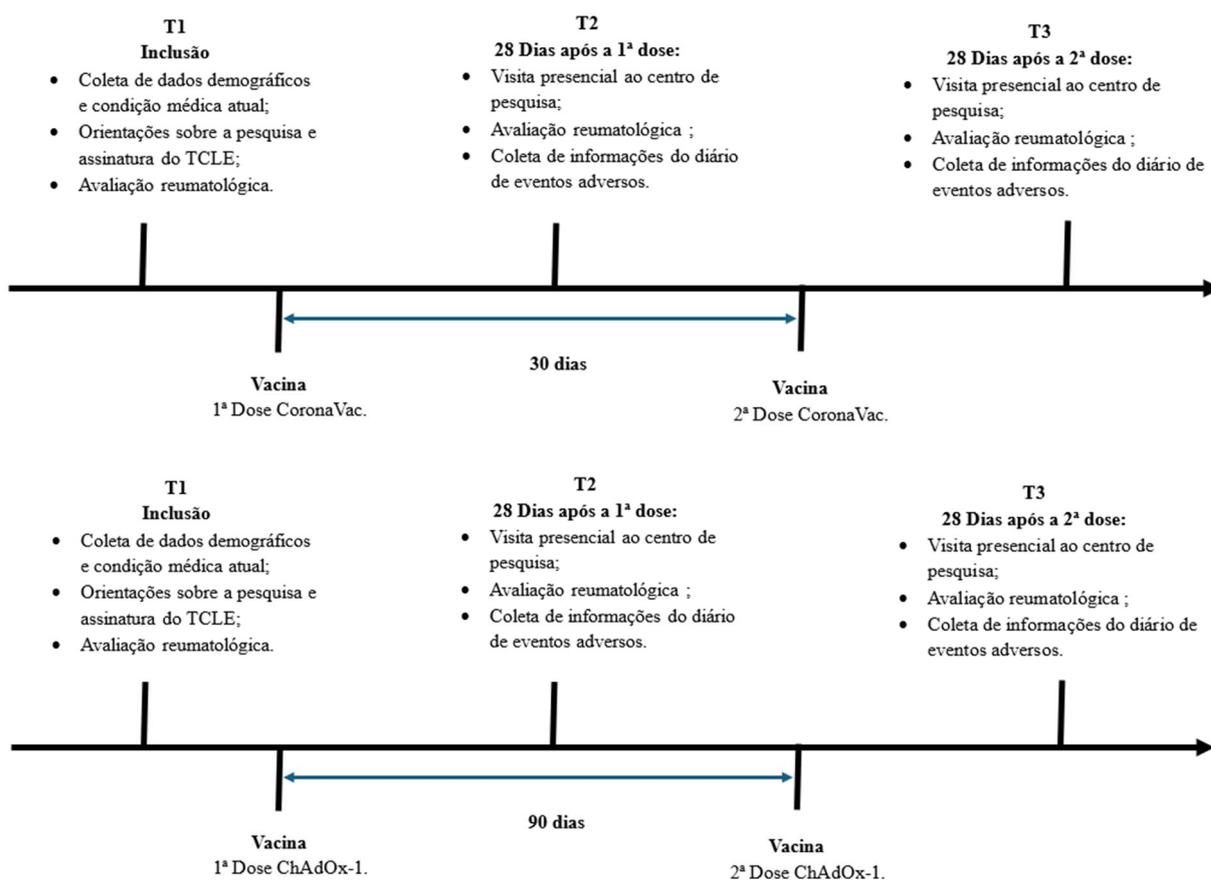
Os eventos adversos graves foram notificados observando: o tipo do evento; relação causal (certa, possível, provável, improvável e não relacionado); graduação de intensidade (leve, moderada ou severa); descrição do evento; duração, data de início e término (se aplicável); medicamentos, procedimentos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

4.4.3. Tempos de observação

Os imunizantes foram administrados conforme o Plano Nacional de Imunização do Ministério da Saúde, para este estudo foram avaliadas duas doses de cada vacina, os intervalos entre as doses adotados formam de 28 dias para a CoronaVac e 90 dias para ChAdOx1. A vacinação ocorreu obedecendo a recomendação dos médicos assistentes, observando possíveis restrições de cada participante, conforme disponibilidade de imunizantes na rede pública.

A primeira visita, antes da imunização, incluía a identificação do paciente (dados demográficos e condição médica atual), registro de assinatura do TCLE, além da avaliação reumatológica (clínica e exame físico individual). A partir da segunda visita foi mantida a avaliação reumatológica e realizado o registro de eventos adversos, de acordo com as informações do diário entregue pelo paciente (Figura 2).

Figura 2. Tempos de observação de acordo com o tipo de imunizante.



Fonte: Elaborado pela autora. Dados do estudo SAFER.

4.5. Análise dos dados

Os dados foram tabulados e analisados no software Stata versão 17 (Stata Corp, EUA). As características sociodemográficas e os resultados das avaliações clínicas dos participantes são apresentados para caracterização geral dos grupos estudados. 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 Wilcoxon (02

grupos). Para análise de fatores relacionados aos eventos adversos foi realizada regressão logística multivariada, sendo considerado significância estatística os que apresentaram $p < 0.05$.

5. DESCONFORTOS E RISCOS

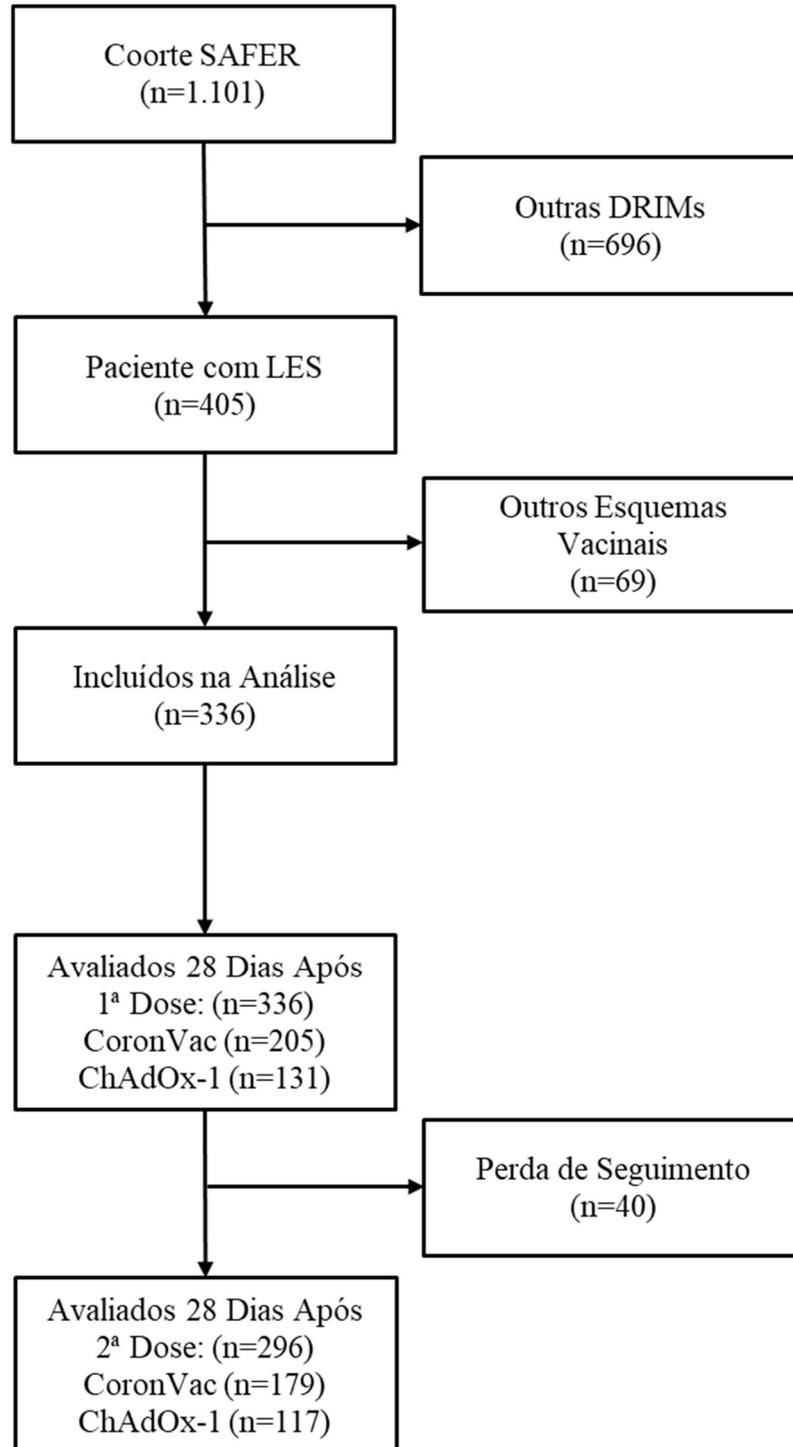
Este é um estudo observacional, a decisão sobre a indicação e riscos da imunização foi tomada pelo médico assistente em decisão compartilhada com o paciente. Portanto, foram esclarecidos aos pacientes sobre a chance da ocorrência de possíveis eventos adversos inerentes a aplicação de uma vacina, conforme descrito no diário que foi entregue a cada dose da vacina, assim como TCLE, tendo sido esclarecido que, em casos menos frequentes, as pessoas podem apresentar efeitos adversos mais graves. Em todos os casos a ocorrência de eventos adversos foram avaliados e acompanhados pela equipe do estudo, como uma ação contínua de farmacovigilância.

As reações alérgicas à vacina, também foram monitoradas. A equipe da pesquisa permaneceu com o paciente por pelo menos 30 minutos depois de cada aplicação, após isso, caso estivesse sem sintomas, ele foi liberado e orientado.

6. RESULTADOS

O estudo incluiu 405 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistemático (LES), dos quais 336 foram analisados após receberem duas doses das vacinas CoronaVac ou ChAdOx1, enquanto 69 foram excluídos por receberem outros imunizantes (figura 3).

Figura 3: Fluxograma de seleção dos pacientes com LES do bando de dados do estudo SAFER.



Fonte: Elaborado pela autora. Dados do estudo SAFER.

A idade foi menor no grupo que recebeu CoronaVac em comparação com o grupo ChAdOx1 (34 anos vs. 40 anos; $p = 0,004$). Houve diferença na presença de comorbidades, sendo a hipertensão arterial mais prevalente no grupo ChAdOx1 (37,4%) do que no grupo CoronaVac (23,4%) ($p = 0,006$) (tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de 336 pacientes com LES de acordo com o tipo de imunizante.

Variável	Total n= 336 (%)	CoronaVac n= 205	ChAdOx1 n= 131	<i>p</i>
Sexo				0,99
Masculino	36 (10,7)	22 (10,7%)	14 (10,7%)	
Feminino	300 (89,3%)	183 (89,3%)	117 (89,3%)	
Idade (Mediana- IQR)	36 (28-45)	34 (28-43)	40 (30-47)	0,004
Tempo de doença/ anos (Mediana)	9 (4-15)	7 (3-14)	12 (6-16)	<0,001
Raça/cor				0,30
Branca	104 (31%)	67 (32,7%)	37 (28,2%)	
Negro	50 (14,9%)	25 (12,2%)	25 (19,0%)	
Parda	175 (52,0%)	107 (52,2%)	68 (51,9%)	
Indígena	1 (0,3%)	1 (0,5%)	0	
Oriental	6 (1,8%)	5 (2,4%)	1 (0,8%)	
IMC (Mediana - IQR)	27 (23-31)	27 (23-31)	28 (23-32)	0,33
Sem comorbidades	143 (42,6%)	110 (53,7%)	33 (25,1%)	<0,001
Doença cardíaca	11 (3,3%)	6 (2,9%)	5 (3,8%)	0,65
Diabetes	15 (4,5%)	6 (2,9%)	9 (6,9%)	0,088
Doença pulmonar	6 (1,8%)	2 (0,9%)	4 (3,0%)	0,21
Doença renal	10 (3,0%)	7 (3,4%)	3 (2,3%)	0,75
Hipertensão	97 (28,9%)	48 (23,4%)	49 (37,4%)	0,006
Obesidade	32 (9,5%)	18 (8,8%)	14 (10,7%)	0,56

IMC: índice de massa corporal/ IQR: intervalo entre quartis.

Fonte: Elaborado pela autora. Dados do estudo SAFER.

Após as primeiras doses das vacinas, os pacientes que receberam CoronaVac demonstraram menor incidência de eventos adversos locais, como eritema, inchaço e dor, em comparação com aqueles que receberam ChAdOx1. Além disso, apresentaram menor frequência de fadiga, dor muscular, dor articular, cefaleia e febre como eventos adversos sistêmicos. No entanto, não houve diferença significativa na ocorrência de náuseas/vômitos e tontura entre os dois grupos. Dezesesseis pacientes foram excluídos desta análise devido à falta de dados sobre os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta os eventos adversos ocorridos até 28 dias após a segunda dose da vacina, discriminados de acordo com o tipo de imunizante, em 296 pacientes com LES.

Tabela 2. Eventos adversos até 28 dias após a primeira dose da vacina de acordo com o tipo de imunizante.

Eventos adversos locais	Total n: 320	CoronaVac n: 193	ChAdOx1 n: 127	<i>p</i>
Eritema	48 (15,0%)	17 (8,8%)	31 (24,4%)	<0,001
Hematomas ou vermelhidão	31 (9,7%)	10 (5,1%)	21 (16,5%)	<0,001
Inchaço	74 (23,1%)	26 (13,4%)	48 (37,8%)	<0,001
Endurecimento da pele	73 (22,8%)	31 (16,0%)	42(33,0%)	<0,001
Dor	181 (56,6%)	87 (45,0%)	94 (74,0%)	<0,001
Eventos adversos sistêmicos	Total n: 320	CoronaVac n: 193	ChAdOx1 n: 127	<i>p</i>
Náuseas e/ou vômitos	77(24,0%)	40 (20,7%)	37 (29,1%)	0,085
Fadiga	127 (39,7%)	62 (32,1%)	65 (51,2%)	<0,001
Cefaleia	155 (48,4%)	78 (40,4%)	77 (60,7%)	<0,001
Dor muscular (mialgia)	111 (34,7%)	50 (25,9%)	61 (48,0%)	<0,001
Dor articular (artralgia)	120 (37,5%)	58 (30,0%)	62 (48,8%)	<0,001
Febre	51 (15,9%)	17 (8,8%)	34 (26,8%)	<0,001
Tontura	69 (21,6%)	36 (18,6%)	33 (26,0%)	0,12

Fonte: Elaborado pela autora. Dados do estudo SAFER.

Os eventos adversos locais mais comuns foram eritema, inchaço e dor, sendo que a incidência de eritema e inchaço foi maior no grupo ChAdOx1, enquanto a dor foi mais prevalente no grupo CoronaVac. Quanto aos eventos adversos sistêmicos, as queixas mais frequentes foram cefaleia, dor muscular e dor articular, sem diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 3. Eventos adversos até 28 dias após a segunda dose da vacina de acordo com o tipo de imunizante.

Eventos adversos locais	Total n: 296	CoronaVac n: 179	ChAdOx1 n: 117	<i>p</i>
Eritema	32 (10,8%)	12 (6,7%)	20 (17,0%)	0,005
Hematomas ou vermelhidão	19 (6,4%)	10 (5,6%)	9 (7,7%)	0,48
Inchaço	48 (16,2%)	22 (12,3%)	26 (22,3%)	0,023
Endurecimento da pele	46 (15,5%)	18 (10,0%)	28(23,9%)	0,001
Dor	126 (42,6%)	63 (35,2%)	63 (53,8%)	0,002
Eventos adversos sistêmicos	Total n: 296	CoronaVac n: 179	ChAdOx1 n: 117	<i>p</i>
Náuseas e/ou vômitos	48 (16,2%)	26 (14,5%)	22 (18,8%)	0,33
Fadiga	73 (24,67%)	38 (21,2%)	35 (29,9%)	0,090
Cefaleia	96 (32,4%)	54 (30,1%)	42 (35,9%)	0,30
Dor muscular (mialgia)	84 (28,4%)	48 (26,8%)	36 (30,8%)	0,46
Dor articular (artralgia)	86 (29,0%)	48 (26,8%)	38 (32,5%)	0,29
Febre	29 (9,8%)	13 (7,3%)	16 (13,7%)	0,070
Tontura	48 (16,3%)	26 (14,6%)	22 (18,8%)	0,34

Fonte: Elaborada pela autora. Dados do estudo SAFER.

A análise multivariada realizada para investigar os fatores associados à ocorrência de eventos adversos após a vacinação em pacientes com LES não identificou nenhuma associação estatisticamente significativa. Fatores como idade, uso de diferentes medicamentos imunossupressores e a presença de comorbidades, bem como a presença de anticorpos na inclusão, não demonstraram aumentar o risco de eventos adversos. Este resultado sugere que, dentro das variáveis examinadas, não existem fatores claros que contribuam para um aumento no risco de eventos adversos nesta população específica após a vacinação (tabela 4).

Tabela 4. Análise multivariada de eventos adversos pós-vacinação (CoronaVac ou ChAdOx-1) em pacientes com LES

Variáveis x Evento Adverso até 28 dias após vacinação	Multivariada			
	RC	[IC 95%]		<i>p</i>
Idade em anos				
≤28	1	-	-	-
29-38	1,033	0,412	2,588	0,945
39-48	1,068	0,414	2,753	0,893
49-58	1,490	0,492	4,518	0,481
>58	1,753	0,308	9,992	0,527
Corticoide oral	0,843	0,429	1,656	0,621
Azatioprina	0,658	0,264	1,640	0,369
Hidroxicloroquina/ Difosfato de Cloroquina	0,894	0,374	2,135	0,800
Micofenolato	0,895	0,360	2,222	0,810
Metotrexato	0,769	0,264	2,244	0,631
Presença de comorbidades	0,794	0,388	1,625	0,528

Fonte: Elaborada pela autora. Dados do estudo SAFER.

7. DISCUSSÃO

Este estudo brasileiro, multicêntrico, prospectivo avaliou a reatogenicidade após a primeira e segunda dose das vacinas CoronaVac e ChAdOx1 em pacientes diagnosticados com LES. Não houve registro de eventos graves. No entanto, efeitos adversos locais e sistêmicos foram observados após a administração dos dois imunizantes, sendo mais frequentemente associado com a ChAdOx1 após a primeira dose.

As características demográficas trazem percepções importantes para o manejo desta população. A frequência e a gravidade dos efeitos adversos podem variar com base em fatores como idade e sexo. Mulheres mais jovens, em populações saudáveis, tendem a experimentar mais reações sistêmicas com ChAdOx1 (CHAVAN et al., 2023). Nessa coorte a maioria dos participantes era do sexo feminino, parda, com média de idade atual de 36 anos, associado com o tempo de doença com média de nove anos refletindo as características epidemiológicas da doença e corroborando com outros estudos publicados anteriormente (BARBER et al., 2021; FELTEN et al., 2021; IZMIRLY et al., 2017).

Já a distribuição racial dos participantes representa a diversidade étnica no Brasil, corroborando com resultados de dois estudos epidemiológicos no país mas também destacam a importância de considerar o impacto das disparidades raciais na saúde (ROCHA et al., 2000; VILAR; RODRIGUES; SATO, 2003). Barber et al. (2021) e Baqui et al. (2020) discutem como fatores raciais e socioeconômicos influenciam os resultados de saúde, especialmente em doenças como LES e durante a pandemia de COVID-19. As minorias raciais e étnicas formam desproporcionalmente afetadas pela COVID-19, tanto em termos de mortalidade quanto no acesso à vacinação, o que reforça a necessidade de políticas de saúde pública que considerem essas desigualdades (KIRBY, 2020).

Em pacientes com LES, as comorbidades são frequentes (NTUMBA et al., 2024; POPKOVA et al., 2023) e aumentam o risco de complicações relacionadas à COVID-19 como descrito por Carvalho et al. (2023), no estudo ReumaCoV, sendo um fator determinante para a necessidade de proteção através da imunização. Em nosso estudo, as mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica e obesidade. A alta frequência de doenças cardiovasculares em geral, e especialmente de hipertensão arterial, é um dado comum em estudos de LES (ALBRECHT et al., 2021).

Na presente análise, os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) mais frequentes foram reações locais, cefaleia, fadiga e sintomas musculoesqueléticos, dados compatíveis com outros estudos na população com DRIMs (TANG; HSU; CHEN, 2022). Medeiros-Ribeiro e

colaboradores (2021), em seu estudo, acompanharam 910 indivíduos com DRIMs que foram vacinados com CoronaVac, incluindo 90 pacientes com LES, nenhum evento adverso grave foi relatado. A reação vacinal mais relatada foi a dor no local da injeção, outras reações comuns incluíram fadiga, febre e mialgia.

Em um estudo observacional que utilizou o EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry, identificou 5121 pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas, desse grupo 296 tinham LES e receberam a vacina ChAdOx1 e os principais eventos adversos relatados foram dor no local da injeção, fadiga e febre (MACHADO et al., 2022). Semelhante a Cherian et al (2021) que acompanharam 724 pacientes com DRIMs, incluindo 254 com LES, que usaram ChAdOx1, os principais EAPV relatados foram: febre (43%), mialgia (42%), fadiga (40%) e dor no local da injeção (37%). Os dois estudos relataram predomínio de eventos de intensidade leve a moderada e autolimitados, sem necessidade de intervenção médica significativa. Esses resultados foram semelhantes aos de Voysey et al. (2021) que fez uma análise interina de quatro ensaios clínicos realizados em diferentes locais (Brasil, África do Sul e Reino Unido) com pacientes saudáveis que receberam o mesmo imunizante e apresentaram dor no local da injeção, fadiga, febre e mialgia como principais sintomas pós vacinação.

Os dados deste estudo demonstram que os EAPV foram mais frequentes com ChAdOx1 em comparação à CoronaVac, principalmente após a primeira dose. Não foram encontrados registros de estudos que comparam apenas os dois imunizantes em pacientes com LES. Porém, os resultados são semelhantes aos dados observados em indivíduos saudáveis (ANGKASEKWINAI et al., 2022). No estudo de Esquivel et al, (2021) foram considerados 1.090 pacientes com doenças reumáticas autoimunes, incluindo 116 pacientes com LES. Não foi especificado qual imunizante receberam, entretanto a ChAdOx1 foi associada a mais efeitos colaterais em relação à CoronaVac e outras vacinas analisadas no estudo.

Embora a ChAdOx1 apresente uma maior frequência de eventos adversos, alguns estudos sugerem que vacinas de vetor viral podem induzir uma resposta imune mais robusta, o que pode ser particularmente relevante para os pacientes imunossuprimidos (ANGKASEKWINAI et al., 2022; VOYSEY et al., 2021).

Os resultados da análise multivariada sugerem que, dentro das variáveis investigadas, não existem fatores claros que prevejam um aumento no risco de eventos adversos após a vacinação em pacientes com LES. Isso é consistente com a literatura atual, que sugere que a vacinação é segura, mesmo naqueles em uso de imunossupressores ou com comorbidades (ACFMG et al., 2022; FURER et al., 2020). Apesar de termos dados conflitantes em relação a

imunogenicidade (PETRI et al., 2023). Porém ausência de associações significativas pode ajudar a diminuir a hesitação vacinal entre pacientes com LES. Esse grupo, muitas vezes, recusa a imunização por medo de reações adversas graves, agravadas pela sua condição crônica e pelo uso de medicamentos imunossupressores (SK et al., 2022).

A decisão da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023) de declarar o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, em maio de 2023, devido à resposta positiva das vacinas, destaca o sucesso global da vacinação. No entanto, o controle da pandemia entre populações vulneráveis, como pacientes com LES, depende da aceitação contínua das vacinas e da adaptação das estratégias de vacinação para minimizar os riscos de eventos adversos. Os resultados deste estudo podem ajudar a moldar as políticas de vacinação para auxiliar na adesão vacinal. Além disso, novos estudos avaliando a reatogenicidade de outros imunizantes, a resposta imunológica e a efetividade das vacinas devem ser incentivados.

Embora nosso estudo ofereça uma visão valiosa sobre a segurança das vacinas ChAdOx1 e CoronaVac em pacientes com LES, ele apresenta algumas limitações inerentes a estudos de vida real. A ausência de padronização no esquema vacinal entre diferentes regiões do Brasil, somada a variações na agilidade de tramitação dos documentos pelos Comitês de Ética locais, afetou a inclusão de pacientes em determinados centros, resultando em menos participantes em algumas áreas. Além disso, a perda de seguimento, por abandono de seguimento, de alguns pacientes também limitou a análise contínua. No entanto, essas limitações não diminuem a relevância dos achados, que reforçam a segurança dessas vacinas em uma população vulnerável.

Em conclusão, tanto a vacina ChAdOx1 quanto a CoronaVac demonstraram um perfil de segurança favorável em pacientes com LES, sendo que os eventos adversos foram mais frequentes com ChAdOx1, especialmente após a primeira dose, sem que eventos graves tenham sido registrados.

REFERÊNCIAS

- ACFMG, T. et al. Guidelines on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a Brazilian Society of Rheumatology task force. **Advances in rheumatology (London, England)**, v. 62, n. 1, 17 jan. 2022.
- ALBRECHT, K. et al. Comorbidity and healthcare utilisation in persons with incident systemic lupus erythematosus followed for 3 years after diagnosis: analysis of a claims data cohort. **Lupus Science & Medicine**, v. 8, n. 1, p. e000526, 1 ago. 2021.
- ANGKASEKWINAI, N. et al. Comparison of safety and immunogenicity of CoronaVac and ChAdOx1 against the SARS-CoV-2 circulating variants of concern (Alpha, Delta, Beta) in Thai healthcare workers. **Vaccine: X**, v. 10, p. 100153, 1 abr. 2022.
- ARINGER, M. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 71, n. 9, p. 1400–1412, 2019.
- ARORA, S.; ISENBERG, D. A.; CASTREJON, I. Measures of Adult Systemic Lupus Erythematosus: Disease Activity and Damage. **Arthritis Care & Research**, v. 72, n. S10, p. 27–46, 2020.
- BACHILLER-CORRAL, J. et al. Risk of Severe COVID-19 Infection in Patients With Inflammatory Rheumatic Diseases. **The Journal of Rheumatology**, v. 48, n. 7, p. 1098–1102, 1 jul. 2021.
- BAQUI, P. et al. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. **The Lancet. Global Health**, v. 8, n. 8, p. e1018–e1026, ago. 2020.
- BARBER, M. R. W. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 17, n. 9, p. 515–532, set. 2021.
- BARBHAIYA, M. et al. Adverse events and disease flares after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. **Clinical Rheumatology**, v. 41, n. 5, p. 1619–1622, 1 maio 2022.
- BERRA, T. Z. et al. The COVID-19 pandemic in Brazil: space-time approach of cases, deaths, and vaccination coverage (February 2020 – April 2024). **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. 704, 18 jul. 2024.
- BOEKEL, L. et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. **The Lancet Rheumatology**, v. 3, n. 8, p. e542–e545, 1 ago. 2021.
- BRASIL, M. DA SAÚDE. **MANUAL DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO**. Ministério da Saúde, , 17 ago. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude>>. Acesso em: 22 fev. 2023
- BRASIL, M. DA SAÚDE. **Painel Coronavírus**. Brasília - DF: [s.n.]. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 2 set. 2024.

- BUYON, J. P. et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 142, n. 12 Pt 1, p. 953–962, 21 jun. 2005.
- CARVALHO, J. S. et al. Factors associated with poor outcomes in SLE patients with COVID-19: Data from ReumaCoV-Brazil register. **Lupus**, v. 32, n. 1, p. 42–53, jan. 2023.
- CARVALHO, M. A. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 5^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogen, 2019.
- CHAVAN, P. et al. Safety, immunogenicity and effectiveness of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine during the second wave of pandemic in India: a real-world study. **Drug Metabolism and Personalized Therapy**, v. 38, n. 3, p. 227–236, 1 set. 2023.
- CHENG, R.-J. et al. COVID-19 vaccination questionnaire in patients with systemic lupus erythematosus: an observational study. **Lupus Science & Medicine**, v. 10, n. 2, p. e000975, 1 jul. 2023.
- CHERIAN, S. et al. Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey. **Rheumatology International**, v. 41, n. 8, p. 1441–1445, 2021.
- CONNOLLY, C. M. et al. Disease Flare and Reactogenicity in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Following Two-Dose SARS–CoV-2 Messenger RNA Vaccination. **Arthritis & Rheumatology**, v. 74, n. 1, p. 28–32, 2022.
- COSTI, L. R. et al. Mortality from systemic erythematosus lupus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, v. 57, n. 6, p. 574–582, 1 nov. 2017.
- CURTIS, J. R. et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 2. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.j.)**, v. 73, n. 8, p. e30–e45, ago. 2021.
- DEY, M. et al. COVID-19 Vaccination-Related Delayed Adverse Events among Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 24, p. 7542, jan. 2023.
- DHITAL, R. et al. All-cause hospitalizations and mortality in systemic lupus erythematosus in the US: results from a national inpatient database. **Rheumatology International**, v. 40, n. 3, p. 393–397, 1 mar. 2020.
- ESQUIVEL-VALERIO, J. A. et al. Adverse events of six COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: a cross-sectional study. **Rheumatology International**, v. 41, n. 12, p. 2105–2108, 2021.
- FALITI, C. E. et al. **Poor immunogenicity upon SARS-CoV-2 mRNA vaccinations in autoimmune SLE patients is associated with pronounced EF-mediated responses and anti-BAFF/Belimumab treatment**. medRxiv, , 12 jun. 2023. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.06.08.23291159v1>>. Acesso em: 25 ago. 2024

- FANOURIKIS, A. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 83, n. 1, p. 15–29, 1 jan. 2024.
- FARIA, N. R. et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. **Science**, v. 372, n. 6544, p. 815–821, 21 maio 2021.
- FELTEN, R. et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. **The Lancet Rheumatology**, v. 3, n. 9, p. e613–e615, 1 set. 2021.
- FERNANDES, Q. et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 524–540, 31 dez. 2022.
- GENDEBIEN, Z. et al. Systematic analysis of COVID-19 infection and symptoms in a systemic lupus erythematosus population: correlation with disease characteristics, hydroxychloroquine use and immunosuppressive treatments. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 80, n. 6, p. e94–e94, 1 jun. 2021.
- GORDON, C. et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. **Rheumatology**, v. 57, n. 1, p. e1–e45, 1 jan. 2018.
- GUPTA, P. et al. Emergence of COVID-19 Variants: An Update. **Cureus**, v. 15, n. 7, p. e41295, 2023.
- HALLAL, P. C. et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 11, p. e1390–e1398, 1 nov. 2020.
- HOCHBERG, M. C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 40, n. 9, p. 1725–1725, 1997.
- IZMIRLY, P. M. et al. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 69, n. 10, p. 2006–2017, out. 2017.
- JIANG, X. et al. Risk of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients with systemic lupus erythematosus: a general population study. **RMD open**, v. 9, n. 1, p. e002839, mar. 2023.
- KAWANO, H. et al. Chest pain and Raynaud’s phenomenon after COVID-19 vaccination in a patient previously diagnosed with systemic lupus erythematosus: a case report. **European Heart Journal - Case Reports**, v. 7, n. 3, p. ytad102, 1 mar. 2023.
- 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.
- KO, T. et al. SARS-COV-2 vaccine acceptance in patients with rheumatic diseases: a cross-sectional study. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 17, n. 11, p. 4048–4056, 2 nov. 2021.

- KUMAR, S. et al. Efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. **Pharmacological Reports**, v. 74, n. 6, p. 1228–1237, 1 dez. 2022.
- LI, Y. K. et al. COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases: Vaccination rates, patient perspectives, and side effects. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 10, n. 3, p. e589, 2022.
- MACHADO, P. M. et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 81, n. 5, p. 695–709, 1 maio 2022.
- MAGDER, L. The Incidence of COVID-19 Infection in an SLE Cohort, and Its Association with Immunosuppressants, SLE Disease Activity, Vaccination Status, and COVID-19 Antibodies. 2022.
- MAGDER, L. S. et al. Does the use of corticosteroids and immunosuppressants increase the risk of COVID-19 infection among people with systemic lupus erythematosus? **Lupus Science & Medicine**, v. 10, n. 2, p. e000961, 1 out. 2023.
- MARC C. HOCHBERG et al. **Rheumatology**. Sixth Edition ed. [s.l.] Elsevier Ltd., 2015.
- 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**, v. 27, n. 10, p. 1744–1751, out. 2021.
- MOK, C. C.; CHAN, K. L.; TSE, S. M. Hesitancy for SARS-CoV-2 vaccines and post-vaccination flares in patients with systemic lupus erythematosus. **Vaccine**, v. 40, n. 41, p. 5959, 9 set. 2022.
- MOREIRA, C. et al. **Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia**. 3º ed. São Paulo: Manole, 2023.
- MOREIRA, J. et al. **Efficacy and Safety of an Inactivated Whole-Virion SARS-CoV-2 Vaccine (CoronaVac) in Brazilian Healthcare Professionals: The PROFISCOV Trial**. medRxiv, , 23 abr. 2024. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.04.22.24306197v1>>. Acesso em: 1 set. 2024
- NTUMBA, M. H. N. et al. Comorbidities in Privately Insured South Africans With Systemic Lupus Erythematosus. **Cureus**, v. 16, 4 mar. 2024.
- OMS, O. M. DA S. **OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19**. , 5 maio 2023. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>>. Acesso em: 22 mar. 2024
- OORDT-SPEETS, A. et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccination on Transmission: A Systematic Review. **COVID**, v. 3, n. 10, p. 1516–1527, out. 2023.

- PETRI, M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis and rheumatism**, v. 64, p. 2677–86, 2 maio 2012.
- PETRI, M. et al. Effect of Systemic Lupus Erythematosus and Immunosuppressive Agents on COVID-19 Vaccination Antibody Response. **Arthritis Care & Research**, v. 75, n. 9, p. 1878–1885, 2023.
- PONS-ESTEL, G. J.; UGARTE-GIL, M. F.; ALARCÓN, G. S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 13, n. 8, p. 799–814, 3 ago. 2017.
- POPKOVA, T. V. et al. PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES AND ADHERENCE TO THERAPY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. **CHEST**, v. 164, n. 4, p. A326–A327, 1 out. 2023.
- RENAUDINEAU, Y. et al. Glucocorticoids selectively affect the memory T cell response to SARS-Cov2 spike in vaccinated and post-infected patients with systemic lupus erythematosus. **Journal of Translational Autoimmunity**, v. 6, p. 100200, 1 jan. 2023.
- ROCHA, M. C. B. T. et al. Perfil demográfico, clínico e laboratorial de 100 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Estado da Bahia. **Rev. bras. reumatol**, p. 221–230, 2000.
- SARIN, K. Y. et al. Impaired innate and adaptive immune responses to BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination in systemic lupus erythematosus. **JCI Insight**, v. 9, n. 5, 21 jun. 2024.
- SARTORI, N. et al. Pos0274 Prospective Evaluation of the Effect of the Vaccine Against Sars-Cov-2 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Data from Safer Study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. Suppl 1, p. 377–377, 1 jun. 2023.
- SCIROCCO, C. et al. COVID-19 prognosis in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: results from the CONTROL-19 Study by the Italian Society for Rheumatology. **Lupus Science & Medicine**, v. 10, n. 2, p. e000945, 1 out. 2023.
- SHIM, S. C. et al. Ab0697 Comparison of Covid-19 Vaccination with Influenza Vaccination in Korean Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Perception, Adverse Events, and Flares from the Civil Study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. Suppl 1, p. 1551–1552, 1 jun. 2023.
- SIBANDA, B.; HARYANTO, B. Assessing the Impact of COVID-19 Vaccination Programs on the Reduction of COVID-19 Cases: A Systematic Literature Review. **Annals of Global Health**, v. 90, n. 1, 22 jul. 2024.
- SK, T. et al. Acceptability of Vaccines Against Preventable Infections Including Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Rheumatic Disease. **ACR open rheumatology**, v. 4, n. 1, jan. 2022.
- SOHEILI, M. et al. The efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines around the world: a mini-review and meta-analysis. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 22, n. 1, p. 42, 19 maio 2023.

- TAN, E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 25, n. 11, p. 1271–1277, 1982.
- TAN, S. Y. S. et al. COVID-19 vaccination in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its effectiveness, immunogenicity, flares and acceptance. **Rheumatology**, v. 62, n. 5, p. 1757–1772, 1 maio 2023.
- TANG, K.-T.; HSU, B.-C.; CHEN, D.-Y. 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, abr. 2022.
- TANG, W. et al. SARS-CoV-2 vaccines in patients with SLE. **Lupus Science & Medicine**, v. 8, n. 1, p. e000479, 1 mar. 2021.
- UGARTE-GIL, M. F. et al. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 81, n. 7, p. 970–978, 1 jul. 2022.
- VILAR, M. J. P.; RODRIGUES, J. M.; SATO, E. I. Incidência de lúpus eritematoso sistêmico em Natal, RN - Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 43, p. 343–346, dez. 2003.
- 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. **Lancet (London, England)**, v. 397, n. 10269, p. 99, 1 jan. 2021.
- WACHIRA, E. et al. Factors Influencing COVID-19 Prevention Behaviors. **Journal of Prevention**, v. 44, n. 1, p. 35–52, 1 fev. 2023.
- WALKER, P. G. T. et al. The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries. **Science**, v. 369, n. 6502, p. 413–422, 24 jul. 2020.
- WANG, H.-J.; SUN, Y.; LAN, C.-C. E. Systemic lupus erythematosus with acrocyanosis after AstraZeneca COVID-19 vaccination. **The Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 38, n. 12, p. 1230–1231, 2022.
- WASHIO, M. et al. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. Em: **Lupus - New Advances and Challenges**. [s.l.] IntechOpen, 2019.
- WIDHANI, A. et al. Factors Related to Severity, Hospitalization, and Mortality of COVID-19 Infection among Patients with Autoimmune Diseases. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, n. 4, p. 227, abr. 2023.
- WÓJTA-KEMPA, M. et al. Social values are significant factors in control of COVID-19 the first phase pandemic. **E-methodology**, v. 9, n. 9, p. 33–39, 2022.
- WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 7 abr. 2020.

ZHAO, Z. et al. COVID-19 Variants and Vaccine Development. **Viruses**, v. 16, n. 5, p. 757, 10 maio 2024.

ANEXOS

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 participar ou 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 como o estudo está sendo realizado, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos de Localização e 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: cons@saude.gov.br; imprensacs@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 crônicas 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 e até mesmo interferir na eficácia de 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 (enfraquecido), as sociedades de especialistas recomendam que os pacientes imunossuprimidos sejam vacinados.

Desta forma, estes pacientes foram incluídos pelo Programa Nacional de OPERACIONAÇÃO (PNO), como grupo prioritário (recebem tratamento com imunossupressores) para a 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 risco a infecção, 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 doenças imunomediadas 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 crônicas inflamatórias;
- 5) Avaliação das características genéticas (exoma e HLA) de um subgrupo de pacientes, que podem influenciar a resposta

População da pesquisa:

Pacientes adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico de 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 dose da vacina você terá uma avaliação clínica, com exame clínico completo e questionários sobre atividade de doença com um dos médicos 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 devolvido na visita médica consecutiva. 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.

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 estudo. 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 Termo de 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 arroxeadada por extravasamento 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 em casos 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 ou indireto, atual ou futuro, por sua participação, que é voluntária e tem como objetivo ajudar o progresso da ciência. É importante que 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.

Acesso a resultados parciais ou finais da pesquisa:

Os pacientes possuem o direito ao acesso aos resultados da pesquisa e às orientações quanto às suas implicações.

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 ou instituição.

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: _____

Local 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: _____

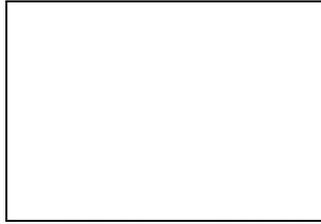
Assinatura: _____

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):**

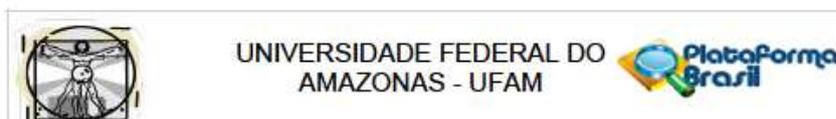
Nome: _____
Assinatura: _____ Local/data: _____

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

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DO AMAZONAS



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 CRÔNICAS

Pesquisador: SANDRA LÚCIA EUZÉBIO RIBEIRO

Área Temática:

Versão: 8

CAAE: 43479221.0.2010.5020

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO 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	CEP: 69.057-070
Bairro: Adrianópolis	
UF: AM Município: MANAUS	
Telefone: (92)3305-1181	E-mail: cep.ufam@gmail.com

**ANEXO C – CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO
ACR/EULAR 2019**

Entry criterion			
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)			
↓			
If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria			
↓			
Additive criteria			
Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE.			
Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient.			
SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points.			
Criteria need not occur simultaneously.			
Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score§.			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		Antiphospholipid antibodies	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR	
Hematologic		Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulant	2
Thrombocytopenia	4	Complement proteins	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 OR low C4	3
Neuropsychiatric		Low C3 AND low C4	4
Delirium	2	SLE-specific antibodies	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	6
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		
Total score:			
↓			
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.			

Fonte: (ARINGER et al., 2019).

ANEXO D – 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.



**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 dúvida 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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 27	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

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

	NÃO	SIM	Se sim, Quais queixas?
DIA 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIA 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 27	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXISTE HEMATOMA (ficou arroxeadado) 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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 27	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VOCE SENTIU TONTURA OU VERTIGEM APÓS VACINAÇÃO?

	SIM	NÃO		SIM	NÃO
DIA 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 27	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VOCE APRESENTOU FEBRE APÓS VACINAÇÃO.					Notou se ficou EDEMACIADO (inchado) AO REDOR DO LOCAL DE INJEÇÃO?					
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.					Se estiver, favor marcar "Sim". Se não estiver mais edemaciado, favor marcar "Não".					
	Não	SIM	Grav	Quantas vezes?		SIM	NÃO		SIM	NÃO
DIA 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 27	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOTOU ENDURECIMENTO DA PELE AO REDOR DO LOCAL DE INJEÇÃO?					VOCÊ APRESENTA DORES ARTICULARES (nas juntas)?					
Se houver, favor marcar "Sim". Se não houver mais endurecimento da pele, favor marcar "Não".					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					
	SIM	NÃO		SIM	NÃO		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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 27	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIA 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIA 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 27	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
						DIA 28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>