



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



RAQUEL LIMA DE LIMA

**IMUNOGENICIDADE DA VACINAÇÃO CONTRA SARS-CoV-2 EM PACIENTES
COM ESCLEROSE SISTÊMICA, SÍNDROME DE SUPERPOSIÇÃO, MIOPATIAS
INFLAMATÓRIAS E DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO: UM ESTUDO
DE COORTE MULTICÊNTRICO BRASILEIRO**

MANAUS

2025

RAQUEL LIMA DE LIMA

**IMUNOGENICIDADE DA VACINAÇÃO CONTRA SARS-CoV-2 EM PACIENTES
COM ESCLEROSE SISTÊMICA, SÍNDROME DE SUPERPOSIÇÃO, MIOPATIAS
INFLAMATÓRIAS E DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO: UM ESTUDO
DE COORTE MULTICÊNTRICO BRASILEIRO**

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

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

Coorientador: Prof^o Dr.(a) Miharuru Maguinoria Matsuura Mattos

MANAUS

2025

Ficha Catalográfica

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

L732i Lima, Raquel Lima de
Imunogenicidade da vacinação contra SARS-CoV-2 em pacientes com esclerose sistêmica, síndrome de superposição, miopatias inflamatórias e doença mista do tecido conjuntivo : um estudo de coorte multicêntrico brasileiro / Raquel Lima de Lima . 2025
72 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro
Coorientadora: Miharuru Maguinoria Matsuura Mattos
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas.

1. covid-19. 2. Doenças Reumáticas Imunomediadas. 3. Resposta Imunológica. 4. Vacinação. 5. IgG. I. Ribeiro, Sandra Lúcia Euzébio. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

RAQUEL LIMA DE LIMA

**IMUNOGENICIDADE DA VACINAÇÃO CONTRA SARS-CoV-2 EM
PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA, SÍNDROME DE
SUPERPOSIÇÃO, MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS E DOENÇA MISTA DO
TECIDO CONJUNTIVO: UM ESTUDO DE COORTE MULTICÊNTRICO
BRASILEIRO**

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

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 27/02/2025

BANCA EXAMINADORA

Sandra L Ribeiro

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

Antônio Luís Boechat Lopes

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

Documento assinado digitalmente

gov.br

CAMILA MARIA PAIVA FRANÇA TELLES
Data: 10/03/2025 21:12:51-0300
Verifique em <https://validar.itf.gov.br>

Prof.^a Dr.(a) Camila Maria Paiva França Telles
Faculdade de Medicina
Universidade Federal do Amazonas

Dedico esta dissertação aos meus filhos Rebecca Aimée, Hadassa e Pedro
Lucas, razão da minha felicidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Salvador, minha fortaleza.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que contribuíram para a realização desta dissertação, um marco importante em minha jornada acadêmica.

Primeiramente, expresso minha profunda gratidão a Deus, fonte inesgotável de sabedoria e guia constante em minha jornada acadêmica. Sua graça e orientação foram a luz que iluminou cada passo desta trajetória.

À minha amada mãe Lourdes Lima que por muitas vezes tive que me ausentar e ela sempre me entendeu. Amo você, mãe.

Agradeço ao meu amado esposo, Ricardo Celestino, pelo apoio inabalável, compreensão e encorajamento ao longo deste desafiador período de estudos. Sua presença constante e incentivo foram fundamentais para a minha perseverança.

Às luzes da minha vida, Rebecca Aimée, Hadassa e Pedro Lucas, agradeço por serem presentes preciosos de Deus. Sua paciência e compreensão durante as longas horas dedicadas a este trabalho são inestimáveis.

À Sociedade Brasileira de Reumatologia por ter me proporcionado adentrar neste lindo projeto de pesquisa.

À minha dedicada orientadora, Dra. Sandra Euzébio, expresso minha sincera gratidão. Sua orientação, expertise e apoio foram cruciais para o desenvolvimento desta pesquisa. Sou imensamente grata por sua paciência e comprometimento.

À minha coorientadora, Miharu Mattos, agradeço a valiosa contribuição ao meu trabalho. Sua visão crítica e insights foram fundamentais para a qualidade deste estudo. Agradeço por sua orientação atenta e pelo tempo dedicado às discussões construtivas.

Agradeço também aos colegas, amigos e familiares que, de várias formas, contribuíram para o sucesso deste projeto.

Este trabalho não seria possível sem o suporte e inspiração de cada uma dessas pessoas notáveis em minha vida. Muito obrigada por fazerem parte desta jornada e por tornarem este momento tão significativo.

RESUMO

Introdução: Pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIMs) têm alto risco de desfechos graves da COVID-19, principalmente em cenários de imunossupressão ou múltiplas comorbidades. **Objetivo:** Analisar a resposta imunológica à vacinação contra o SARS-CoV-2 em pacientes com Esclerose Sistêmica, Síndrome de Superposição, Miopatias Inflamatórias e Doença Mista do Tecido Conjuntivo. **Metodologia:** Estudo multicêntrico, observacional e prospectivo, realizado entre junho/2021 e out/2022, com 69 pacientes diagnosticados com Esclerose Sistêmica, Síndrome de Superposição, Miopatias Inflamatórias e Doença Mista do Tecido Conjuntivo, que fazem parte do estudo de Coorte SAFER. O estudo avaliou a evolução dos níveis de IgG específicos contra o SARS-CoV-2 em quatro momentos (T1: antes da primeira dose; T2: 28 dias após a primeira dose; T3: 28 dias após a segunda dose; T4: 28 dias após a dose de reforço), considerando fatores como tipo de doença, exposição prévia ao SARS-CoV-2 e dose de reforço. Também foi analisada a frequência de soroconversão nos quatro tempos, estratificada por tipo de doença e classe de medicamentos. Além disso, investigou-se a influência da vacinação na atividade da doença e as variáveis envolvidas na imunogenicidade, como uso de imunossupressores e comorbidades. **Resultados:** Os títulos de IgG aumentaram significativamente ao longo do tempo, passando de 10,25 BAU/mL (T1) para 668,16 BAU/mL (T4). A análise comparativa entre as vacinas BNT162b2 e ChAdOx1 nCoV-19 mostrou respostas imunológicas semelhantes no T3, mas no T4, a BNT162b2 induziu títulos de IgG significativamente maiores (908,22 vs. 280,01; $p=0,009$). A soroconversão (FC) nos pacientes não pré-expostos aumentou progressivamente, atingindo 88% no T4, com variações entre os grupos diagnósticos: pacientes com DMTC e MI apresentaram FC mais rápida e elevada, enquanto aqueles com SS e ES tiveram taxas menores no T2. Em relação aos medicamentos, pacientes sem terapia ou em uso de csDMARDs e corticoides alcançaram taxas de FC mais altas, enquanto aqueles em terapia com Rituximabe, Abatacepte e Tocilizumabe apresentaram respostas imunológicas reduzidas. A maioria dos pacientes manteve baixa ou nenhuma atividade da doença após a vacinação, sugerindo que a imunização não exacerbou a condição reumática. **Conclusão:** O estudo demonstrou que a vacinação contra o SARS-CoV-2 induziu resposta imunológica em pacientes com DRIMs, com aumento progressivo dos títulos de IgG, especialmente após a dose de reforço. Pacientes pré-expostos e vacinados com BNT162b2 apresentaram respostas mais robustas, enquanto o uso de bDMARDs foi associado a menores taxas de soroconversão. A vacinação não exacerbou a atividade da doença, reforçando sua segurança nessa população.

Palavras-chave: COVID-19, Doenças Reumáticas Imunomediadas, Resposta Imunológica, Vacinação, IgG.

ABSTRACT

Introduction: Patients with immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs) are at high risk of severe COVID-19 outcomes, especially in scenarios of immunosuppression or multiple comorbidities. **Objective:** To analyze the immune response to vaccination against SARS-CoV-2 in patients with Systemic Sclerosis, Superposition Syndrome, Inflammatory Myopathies and Mixed Connective Tissue Disease. **Methodology:** Multicenter, observational and prospective study, carried out between June/2021 and Oct/2022, with 69 patients diagnosed with Systemic Sclerosis, Superposition Syndrome, Inflammatory Myopathies and Mixed Connective Tissue Disease, who are part of the SAFER Cohort study. The study evaluated the evolution of specific IgG levels against SARS-CoV-2 at four points in time (T1: before the first dose; T2: 28 days after the first dose; T3: 28 days after the second dose; T4: 28 days after the booster dose), considering factors such as the type of disease, previous exposure to SARS-CoV-2 and the booster dose. The frequency of seroconversion at the four time points was also analyzed, stratified by type of disease and drug class. We also investigated the influence of vaccination on disease activity and the variables involved in immunogenicity, such as the use of immunosuppressants and comorbidities. **Results:** IgG titers increased significantly over time, from 10.25 BAU/mL (T1) to 668.16 BAU/mL (T4). The comparative analysis between the BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccines showed similar immune responses at T3, but at T4, BNT162b2 induced significantly higher IgG titers (908.22 vs. 280.01; $p=0.009$). Seroconversion (SV) in non-pre-exposed patients increased progressively, reaching 88% at T4, with variations between diagnostic groups: patients with CKD and MI had faster and higher SV, while those with SS and ES had lower rates at T2. With regard to drugs, patients without therapy or taking csDMARDs and corticosteroids achieved higher HR rates, while those on therapy with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab showed reduced immune responses. **Conclusion:** The study showed that vaccination against SARS-CoV-2 induced an immune response in patients with MDRD, with a progressive increase in IgG titers, especially after the booster dose. Pre-exposed patients vaccinated with BNT162b2 showed more robust responses, while the use of bDMARDs was associated with lower seroconversion rates. Vaccination did not exacerbate disease activity, reinforcing its safety in this population.

Keywords: COVID-19, Autoimmune Rheumatic Diseases, Immune Response, Vaccination, IgG.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Desenho Longitudinal: Coleta de dados realizada em quatro tempos.	40
Figura 2 – Distribuição percentual das amostras no Brasil.	42
Figura 3- Fluxograma do Processo de seleção dos participantes deste estudo.	46
Figura 4 –Avaliação Geral dos Títulos de IgG ao longo dos tempos de coleta.	50
Figura 5 - Distribuição da Atividade da Doença ao Longo do Tempo no Estudo	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Perfil Demográfico e Clínico dos Pacientes Portadores de DRIMs	47
Tabela 2: Perfil Terapêutico e Histórico de COVID-19 dos Pacientes do Estudo.	48
Tabela 3: Esquemas Vacinais e Tipos de Vacinas Administradas nos 69 pacientes portadores de DRIMs	49
Tabela 4: Evolução dos Títulos de IgG por Grupo Diagnóstico no Estudo	51
Tabela 5: Comparação por exposição ao vírus SARS-CoV-2 pré-vacina	51
Tabela 6: Comparação dos Títulos de IgG entre as vacinas na dose de reforço.	53
Tabela 7: Frequência de Soroconversão Geral dos indivíduos não pré-expostos	54
Tabela 8: Frequência de Soroconversão por doença ($IgG \geq 7$ BAU/mL)	55
Tabela 9: Soroconversão ao longo do tempo por classe de medicamentos dos indivíduos não pré-expostos ao SARS-CoV-2	55
Tabela 10: Avaliação das variáveis envolvidas na Imunogenicidade Humoral	59

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Critérios de classificação da Esclerose Sistêmica, conforme ACR/EULAR*	19
QUADRO 2: Autoanticorpos específicos para Esclerose Sistêmica	20
QUADRO 3: Critérios classificatórios de miopatias autoimunes sistêmicas, conforme ACR/EULAR*	24
QUADRO 4: Critérios de classificação para DMTC propostos pelo Comitê de Pesquisa do Japão do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar para Doenças Autoimunes Sistêmicas (2019)	27
QUADRO 5: Estudos sobre a eficácia e Imunogenicidade das vacinas contra COVID-19	37
QUADRO 6: Estudos sobre o Impacto das Terapias Imunossupressoras na Resposta Imunológica à Vacinação em Pacientes com DRIMs	38

LISTA DE ABREVIATURAS

Abbott – Marca do equipamento ARCHITECT i1000SR

Ac - Anticorpos

ACR/EULAR – (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism)

Ad26.COV2.S – vacina contra COVID-19 desenvolvida pela Johnson & Johnson (Janssen)

AIIRD – Doenças Reumáticas Autoimunes

ALT – Alanina Aminotransferase

APOBEC3 – Enzima Editora de mRNA da Apolipoproteína B, Polipeptídeo Catalítico 3

AR – Artrite Reumatoide

AST – Aspartato Aminotransferase

AU/mL – Unidade arbitrária por mililitro

AZA – Azatioprina

AZD1222 – vacina contra COVID-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford e AstraZeneca

b/tsDMARDs – Medicamentos Antirreumáticos Modificadores de Doenças Biológicos e Sintéticos

BAU/mL – Binding Antibody Units por mililitro

BCC – Bloqueadores dos Canais de Cálcio

BNT162b2 – Vacina contra COVID-19 desenvolvida pela Pfizer

CD4 – Grupo de Diferenciação de Linfócitos

CD8 – Grupo de Diferenciação de Linfócitos

ChAdOx1 – Vacina COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinante])

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CoronaVac – Vacina adsorvida COVID-19 (inativada)

COVID-19 – Doença do coronavírus

CPK – Creatinoquinase

CPU – Capilaroscopia Periungueal

CRE – Crise Renal Esclerodérmica

CsA – Ciclosporina

csDMARDs – Medicamentos Antirreumáticos Modificadores de Doenças Sintéticos Convencionais

CYC – Ciclofosfamida

D1 – Primeira Dose

D2 – Segunda Dose

D3 – Terceira Dose

DCO – Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono

DIP – Doença Intersticial Pulmonar

DM – Dermatomiosite

DMTC – Doença Mista do Tecido Conjuntivo

DPI – Doença Pulmonar Intersticial

DPI – Doença Pulmonar Intersticial

DRIMs – Doenças Reumáticas Imunomediadas

DTC – Doença do Tecido Conjuntivo

DTCD – Doença do Tecido Conjuntivo Diferenciada

ENMG – Eletroneuromiografia

ES – Esclerose Sistêmica

FAN – Fator Antinuclear

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

FRy – Fenômeno de Raynaud

GC – Glicocorticoides

GMT – Média Geométrica dos Títulos

HAP – Hipertensão Arterial Pulmonar

HC – Controles Saudáveis

HCQ – Hidroxicloroquina

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HLA – Antígenos Leucocitários Humanos

IC – Intervalo de Confiança

IECA – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IL-6 – Interleucina-6

IL-8 – Interleucina-8

IMC – Índice de Massa Corporal

Jo-1 – Anticorpos Jo-1

Ku – Anticorpos Ku

La – Anticorpos La

LES – Lúpus Eritematosos Sistêmico

MHC – Histocompatibilidade

MI – Miopatias Inflamatórias

MMF – Micofenolato de Mofetila

MMII – Membros Inferiores

MMSS – Membros Superiores

mRNA – RNA mensageiro

MTX – Metotrexato

NAb - Anticorpos Neutralizantes

nCoV-19 – Novo coronavírus 2019

NT-proBNP – Peptídeo Natriurético Pro B-type N-terminal

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Proteína C Reativa

Pfizer-BioNTech - refere-se à parceria entre as empresas farmacêuticas Pfizer (EUA) e BioNTech (Alemanha) para o desenvolvimento da vacina contra a COVID-19 baseada em RNA mensageiro (mRNA).

PFP – Provas de Função Pulmonar

PM – Polimiosite

PM-FCI – Poliomiosite e Esclerose Sistêmica

RBD – Domínio de Ligação ao Receptor

RdRp – RNA Polimerase Dependente de RNA

RM – Ressonância Magnética

Ro – Anticorpos Ro

RTX – Rituximabe

SAFER – Estudo de Segurança e efetividade da vacinação Covid-19 a curto e longo Prazo Em Pacientes Com Doenças Imunomediadas Inflamatórias Crônicas

SARS-CoV-2 – Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SBR – Sociedade Brasileira de Reumatologia

FC – Frequência de Soroconversão

FCI-70 – Topoisomerase I

SD – Padrão de Esclerodermia

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SRD – Doenças Reumáticas Sistêmicas

SS – Síndrome de Superposição

T1 – Antes da Primeira Dose

T2 – 28 Dias Após a Primeira Dose

T3 – 28 Dias Após a Segunda Dose

T4 – 28 Dias Após a Dose de Reforço

TAC – Tracolimus

TC – Tomografia

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Th – Tireotrofina

TLR2 – Toll-like receptor 2

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

To – Tiroxina

TOFA – Tofacitinibe

TZB – Tocilizumabe

U1RNP – U1 Ribonucleoproteína

U3RNP – Fibrilarina

Unifesp – Universidade Federal de São Paulo

UTI – Unidades de Terapia Intensiva

VAS – Vasculites

VHS – Velocidade de Hemossedimentação

VOCs – Mutações em Variantes Preocupantes

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS (DRIMs)	18
2.1.1 <i>Esclerose Sistêmica</i>	18
2.1.2 <i>Síndrome de Superposição</i>	21
2.1.3 <i>Miopatias Inflamatórias: (Polimiosite e Dermatomiosite)</i>	22
2.1.4 <i>Doença Mista do Tecido Conjuntivo</i>	25
2.2 O VÍRUS SARS-COV-2 E SUAS VARIANTES	28
2.3 COVID-19 E DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS (DRIMs)	29
2.4 IMUNOGENICIDADE DA VACINA CONTRA SARS-COV-2 EM PACIENTES COM DRIMs	31
3. JUSTIFICATIVA	39
4. OBJETIVO GERAL	39
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
6. METODOLOGIA	40
6.1 TIPO DO ESTUDO:	40
6.2 POPULAÇÃO	41
6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	41
6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	42
6.5 COLETA DOS DADOS E VARIÁVEIS ESTUDADAS	42
6.5.1 <i>Fatores sociodemográficos e clínicos</i>	42
6.5.2 <i>Coleta de Sangue e Medição dos Níveis de IgG</i>	42
6.5.3 <i>Atividade da Doença e Medicamentos utilizados</i>	43
6.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	43
6.6.1 <i>Avaliar os títulos de IgG nos 4 tempos avaliados</i>	43
6.6.2 <i>Avaliar a Frequência de Soroconversão nos 4 tempos</i>	44
6.6.3 <i>Avaliar a atividade da doença</i>	44
6.6.4 <i>Avaliar variáveis envolvidas na imunogenicidade</i>	44
7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	44
8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	45
9. RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
9.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E TERAPÊUTICA DA POPULAÇÃO ESTUDADA	46
9.2 DESFECHO 1: AVALIAÇÃO DA IMUNOGENICIDADE	49
9.3 DESFECHO 2 – ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE SOROCONVERSÃO (FC)	54
9.4 DESFECHO 3 – AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA	57
9.5 DESFECHO 4 - AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS ENVOLVIDAS NA IMUNOGENICIDADE	58
10. CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS	61
APÊNDICES E ANEXOS	70

1. INTRODUÇÃO

A pandemia de Doença do Coronavírus (COVID-19), causada pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), emergiu como uma das maiores crises de saúde pública global, impactando milhões de pessoas e sobrecarregando sistemas de saúde ao redor do mundo. Desde o seu início, em 2020, a busca por medidas eficazes para controlar a transmissão e reduzir a mortalidade da doença resultou no rápido desenvolvimento e distribuição de vacinas contra o SARS-CoV-2 (GUIMARÃES *et al.*, 2020). Essas vacinas têm desempenhado um papel significativo na redução de casos graves e óbitos, com ênfase na resposta imunológica mediada pela produção de Ac, como a imunoglobulina G (IgG), que confere proteção a longo prazo contra o vírus (REINING *et al.*, 2024).

Embora a eficácia das vacinas contra a COVID-19 seja amplamente reconhecida na população geral, pacientes com DRIMs, como Esclerose Sistêmica (ES), Miopatias Inflamatórias MI (Dermatomiosite (DM), Polimiosite (PM)), Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) e Síndrome de Superposição (SS), apresentam desafios únicos em relação à vacinação (RAMYA *et al.*, 2021). Esses indivíduos, por sua condição autoimune, podem ter uma resposta imunológica alterada, seja pela própria natureza da doença ou pelo uso de medicamentos imunossupressores, como corticosteroides e agentes biológicos, frequentemente prescritos para controlar a atividade inflamatória (Wiseman *et al.*, 2016). Esses fatores podem potencialmente interferir na imunogenicidade das vacinas, levantando questões sobre a eficácia e a necessidade de regimes vacinais específicos para essa população vulnerável (FRIEDMAN *et al.*, 2017).

A resposta imunológica à vacinação em pacientes com DRIMs tem sido um tema de crescente interesse, mas ainda há uma carência de estudos que explorem de forma abrangente a produção de IgG, especialmente em relação à atividade da doença e ao uso de terapias imunossupressoras (DING *et al.*, 2022). Por ter uma evolução crônica, podendo levar a incapacidades físicas e debilitantes, exigem cuidados contínuos e rigorosos, e a vacinação é uma parte essencial desse cuidado. No entanto, o impacto do controle da doença sobre a resposta vacinal ainda não foi completamente elucidado, o que torna urgente a realização de estudos para melhor compreender esses aspectos (HABER *et al.*, 2016).

Este estudo, realizado no contexto brasileiro, envolvendo diversas regiões e centros de referência no tratamento de DRIMs, apresenta características singulares por se tratar de um projeto multicêntrico. Essa abordagem permite uma visão mais ampla da resposta imunológica em diferentes cenários populacionais e de acesso à saúde, além de contribuir para o desenvolvimento de estratégias vacinais mais personalizadas para os pacientes. Além disso, ao investigar a produção de IgG após a vacinação contra o SARS-CoV-2, este trabalho busca avaliar o impacto da atividade da doença e dos medicamentos utilizados, contribuindo com dados fundamentais para guiar a prática clínica e as políticas de vacinação nesse grupo de pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIMs)

2.1.1 Esclerose Sistêmica

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença reumática imunomediada, crônica. É considerada uma doença rara, com taxas de incidência e prevalência variáveis de acordo com a região geográfica avaliada e com os critérios utilizados para seu diagnóstico (SOUZA; DANTAS; CAPOBIANCO, 2023). A doença predomina no sexo feminino, em proporção que varia de 3:1 a 15:1, e seu diagnóstico geralmente é feito entre os 45 e 64 anos de idade (SEIBOLD *et al.*, 2020; DISTLER *et al.*, 2019). Sua etiologia é complexa e envolve fatores ambientais em indivíduos que apresentam susceptibilidade genética. A fisiopatogenia da ES é caracterizada por três principais processos: dano vascular, autoimunidade e fibrose (SOBOLEWSKI P *et al.*, 2019).

As formas clássicas de apresentação da ES são: a forma cutânea limitada e a cutânea difusa. Na cutânea limitada, observa-se edema nos dedos, espessamento cutâneo no rosto e nas extremidades dos membros, além de manifestações vasculares como o fenômeno de Raynaud (FRy) e telangiectasias, com hipertensão arterial pulmonar (HAP) se desenvolvendo de forma tardia. Este subtipo geralmente está associado à presença de Ac anticentrômero (SHU-LING LEE *et al.*, 1993; SOUZA; DANTAS; CAPOBIANCO, 2023). A cutânea difusa apresenta espessamento cutâneo dos membros proximais que se estende ao tronco, apresentando uma evolução rápida e frequentemente com acometimento pulmonar precoce, além de um risco elevado de crises renais e cardíacas. Os Ac mais comuns neste caso são: Topoisomerase I (anti-FCI70), RNA polimerase III,

Fibrilarina (U3RNP), e o subtipo sine escleroderma não apresenta acometimento cutâneo visível, mas pode manifestar FRy grave, úlceras digitais e HPA, junto com a presença de autoanticorpos específicos (KHANNA *et al.*, 2016; KUCHARZ *et al.*, 2017).

É importante ressaltar que, apesar dos subtipos e suas manifestações serem bem conhecidas, não existe um teste diagnóstico único para a ES, sendo o diagnóstico geralmente baseado em características clínicas, presença de autoanticorpos, exames de imagem como a tomografia de tórax, ecodopplercardiograma, ressonância magnética (RM) cardíaca e achados da capilaroscopia periungueal, que são essenciais para determinar a extensão e gravidade dos compromissos cutâneos e sistêmicos (HYSA *et al.*, 2023). O diagnóstico pelos Critérios de classificação para ES pelas entidades American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) permitem classificar o paciente com ES caso ele obtenha nove ou mais pontos entre os oito critérios listados, (VAN DEN HOOGEN F *et al.*, 2013). (Quadro 1).

QUADRO 1: Critérios de classificação da Esclerose Sistêmica, conforme ACR/EULAR*.

Item	Subitem	Valor
Espessamento cutâneo dos dedos das mãos, proximal às articulações metacarpofalângicas.		9
Espessamento cutâneo dos dedos (considerar apenas a maior pontuação).	Dedos inchados	2
	Esclerodactilia dos dedos (distal a MCF, mas proximal a IFP)	4
Lesões de polpa digital (considerar apenas a maior pontuação)	Úlceras digitais	2
	Microcicatrizes	3
Fenômeno de Raynaud		3
Autoanticorpos específicos para ES (anticentrômero, anti- RNA polimerase III, anti topoisomerase I - anti FCI70)		3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia periungueal alterada		2
Hipertensão arterial pulmonar ou doença intersticial pulmonar		2

*ACR/EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

IFP: interfalangeana proximal.

Fonte: Van den Hoogen F *et al.*, 2013 (adaptado)

Quando há suspeita clínica, a realização de testes é necessária para avaliar a presença de Ac específicos para ES (anticentrômero, anti DNA Topoisomerase I - anti-FCI70 -, anti-RNA polimerase I ou III) (Quadro 2), a capilaroscopia periungueal (CPU) com padrão SD (Escleroderma pattern) e presença de alteração arquitetural, capilares dilatados, áreas

de desvascularização, micro-hemorragias e neoangiogênese são essenciais para um diagnóstico precoce (CUTOLO *et al.*, 2004; ENGLERT *et al.*, 2011; SOUZA; DANTAS; CAPOBIANCO, 2023).

QUADRO 2: Autoanticorpos específicos para Esclerose Sistêmica

Autoanticorpo	Forma clínica	Associação clínica
Centrômero	Cutânea limitada	HAP
Topoisomerase I (FCI-70)	Cutânea difusa	DIP progressiva
RNA polimerase III	Cutânea difusa	CRE e malignidade
U1 Ribonucleoproteína (U1RNP)	Cutânea limitada	DMTC
Fibrilarina (U3RNP)	Cutânea difusa	HAP e miosite
PM-FCI	Cutânea limitada	Miosite
Th/To	Cutânea limitada	HAP e DIP

CRE: crise renal esclerodérmica; DIP: doença intersticial pulmonar; DMTC: doença mista do tecido conjuntivo; HAP: hipertensão arterial pulmonar.

Fonte: Souza; Dantas; Capobianco, 2023 (adaptado)

A monitorização laboratorial é essencial não apenas para o diagnóstico, mas também para avaliar a atividade da doença e os efeitos do tratamento. A dosagem de parâmetros como a Velocidade de Hemossedimentação (VHS), Proteína C Reativa (PCR) e outros biomarcadores, como a creatinoquinase (CPK) e o Peptídeo Natriurético Pro B-type N-terminal (NT-proBNP), fornece informações valiosas sobre o envolvimento muscular, renal e pulmonar. A presença de Ac específicos, incluindo os autoanticorpos para a ES, é crucial para um diagnóstico mais preciso e para o acompanhamento da evolução da doença (SOUZA; DANTAS; CAPOBIANCO, 2023).

O tratamento da ES é altamente individualizado, dependendo da gravidade da doença e dos órgãos afetados. Em pacientes com formas mais graves, o uso de medicamentos imunossupressores, como o micofenolato de mofetila (MMF) e ciclofosfamida, pode ser necessário, enquanto os agentes biológicos, como o rituximabe (RTX) e tocilizumabe (TZB), são frequentemente indicados para controle das manifestações mais graves, como a HPA ou comprometimento cutâneo (SOBOLEWSKI *et al.*, 2019). Para controlar manifestações vasculares, o uso de vasodilatadores e inibidores de fosfodiesterase é comum, e em crises renais esclerodérmicas, medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), são frequentemente prescritos. Além disso, a abordagem para a Doença Pulmonar Intersticial (DPI) e complicações musculoesqueléticas exige a inclusão

de terapias antifibróticas e imunobiológicas, com o objetivo de reduzir a progressão da doença e melhorar a função pulmonar. Em casos mais graves, o transplante de células-tronco pode ser considerado como uma medida terapêutica de última linha (LIAKOULI *et al.*, 2023; SAKETKOO *et al.*, 2020).

2.1.2 Síndrome de Superposição

As síndromes de superposição (SS) são condições desafiadoras no campo das doenças autoimunes, onde um paciente apresenta características clínicas que atendem aos critérios de diagnóstico de mais de uma doença ou síndrome, resultando em um quadro clínico complexo. A síndrome de superposição é particularmente relevante para doenças como a ES, LES onde os pacientes podem manifestar características de ambas as doenças, tornando o diagnóstico e o manejo mais difíceis (IACCARINO *et al.*, 2013).

Um estudo de Rachdi e colaboradores (2019) investigou as características clínicas, evolutivas e de HAP em pacientes com a síndrome de superposição entre ES e LES. A pesquisa revelou que, na síndrome de superposição ES-LES, a HAP estava mais frequentemente associada a manifestações limitadas e distais. Interessantemente, pacientes com nefropatia lúpica ou com anticorpo anti-FCI70 positivo pareciam ser protegidos do desenvolvimento de HAP durante a síndrome de superposição.

Além disso, Aguila *et al.* (2014) investigaram as características clínicas e laboratoriais de síndromes de superposição de miopatias autoimunes associadas ao LES, ES ou Artrite Reumatoide (AR). A superposição foi encontrada em 48,4% dos casos com ES, 29,0% com LES e 22,6% com AR. Este estudo destacou a associação da superposição com maior frequência de envolvimento vascular, como úlceras cutâneas e FRy, e de envolvimento pulmonar, como a DPI, especialmente no grupo com ES.

Em uma revisão sistemática de 35 artigos realizada entre 1976 e 2021 analisou as manifestações clínicas e exames complementares de pacientes com MI, SS e ES. O estudo revelou que essa condição é mais comum em mulheres, frequentemente afetando o esôfago, as articulações e os músculos de forma simétrica e bilateral. Complicações pulmonares e cardiovasculares foram identificadas como causas significativas de mortalidade. A pesquisa também destacou a correlação de autoanticorpos, como anticentrômero e anti-PM/FCI, com a doença. (JÚNIOR *et al.*, 2022)

Em um estudo com 3.240 pacientes da Rede Alemã de ES entre 2003 e 2013 revelou que 10% dos pacientes apresentavam esclerodermia com superposição (ES-SS), sendo 82,5% mulheres. Os pacientes com ES-SS frequentemente apresentaram Ac como anti-U1RNP, -PmFCl, -Ro, -La, -Jo-1 e -Ku. Esses pacientes também apresentaram um envolvimento musculoesquelético mais precoce e frequente, bem como fibrose pulmonar e envolvimento cardíaco mais tardios comparados aos pacientes com ES limitada ou difusa (MOINZADEH *et al.*, 2014).

Esses estudos destacam a complexidade do diagnóstico e manejo de SS, evidenciando como as manifestações clínicas, a presença de Ac e o envolvimento de diferentes sistemas podem variar, afetando diretamente o tratamento e a evolução da doença.

2.1.3 Miopatias Inflamatórias: (Polimiosite e Dermatomiosite)

A polimiosite (PM) e a Dermatomiosite (DM) são doenças autoimunes musculares raras que afetam principalmente os músculos esqueléticos, com características distintas em relação às suas manifestações clínicas, patogênese e diagnóstico (DALAKAS *et al.*, 2003). A PM é mais frequente em adultos, com pico de incidência entre 30 e 60 anos, enquanto a DM apresenta uma distribuição bimodal, afetando tanto as crianças (10 a 15 anos) quanto adultos mais velhos (45 a 55 anos) (DOBLOUG *et al.*, 2014). A epidemiologia das duas doenças difere em alguns aspectos. A PM ocorre mais frequentemente em adultos e é rara em crianças, enquanto a DM pode afetar tanto crianças quanto adultos, sendo mais comum em mulheres.

As etiologias de ambas as doenças são desconhecidas, mas acredita-se que sejam multifatoriais, envolvendo fatores genéticos e ambientais, como infecções, medicamentos, exposições ocupacionais e outros. Na DM, a presença de autoanticorpos miosite-específicos, como o anti-Jo-1, é comum, e o envolvimento imunológico é sugerido pela presença de linfócitos no tecido muscular e autoanticorpos específicos na circulação. Na PM, a patogênese também envolve um processo inflamatório muscular mediado por células T, mas não está associada a manifestações cutâneas típicas (O'CALLAGHAN *et al.*, 2018).

Clinicamente, essas doenças apresentam sintomas como fraqueza muscular insidiosa e progressiva, que afeta os músculos proximais, dificultando atividades

cotidianas, como levantar-se ou subir escadas. Na DM, o quadro clínico é frequentemente acompanhado de manifestações cutâneas, lesões como o heliótropo, pápulas de Gottron e eritemas típicos, que ajudam no diagnóstico. A PM, por outro lado, não apresenta manifestações cutâneas típicas, mas pode ser associada a outras condições, como distúrbios respiratórios e cardíacos (SOUZA; DANTAS; CAPOBIANCO, 2023)

Para Van der Meer *et al.* (2022), o diagnóstico de ambas as condições é feito principalmente por meio de exames laboratoriais e de imagem. A avaliação dos níveis de enzimas musculares, como a creatinofosfoquinase (CPK), é crucial, sendo um indicador da atividade da doença. A eletroneuromiografia (ENMG) e a RM também são ferramentas importantes, ajudando a diferenciar as MI de outras condições musculares. A biópsia muscular é frequentemente necessária para confirmar o diagnóstico, especialmente em casos de DM, onde as lesões cutâneas e os sinais clínicos ajudam a estabelecer a doença.

Os critérios de classificação para MI do ACR/EULAR (2017) avaliam a probabilidade de diagnóstico de MI com base em pontuações e posteriormente as subclassificam (Quadro 3). Esses novos critérios excluem o uso de aldolase, ENMG e ressonância magnética, embora esta última seja útil na prática clínica, e mantêm o termo "DM amiopática" para descrever casos sem fraqueza muscular, mas com características cutâneas típicas (LUNDBERG, I. E *et al.*, 2017).

QUADRO 3: Critérios classificatórios de miopatias autoimunes sistêmicas, conforme ACR/EULAR*

Estes critérios podem ser utilizados quando não há explicação plausível para os sintomas e os sinais dos pacientes Variável		
Idade	Pontuação Sem biópsia	Com biópsia
Início dos sintomas relacionados à doença: ≥ 18 e ≤ 40 anos	1,3	1,5
Início dos sintomas relacionados à doença: > 40 anos	2,1	2,2
Fraqueza muscular		
Objetiva, simétrica, geralmente progressiva, proximal dos MMSS	0,7	0,7
Objetiva, simétrica, geralmente progressiva, proximal dos MMII	0,8	0,5
Fraqueza muscular: flexor $>$ extensor cervical	1,9	1,6
Fraqueza muscular das pernas: proximal $>$ distal	0,9	1,2
Manifestações cutâneas		
Heliótopo	3,1	3,2
Pápulas de Gottron	2,1	2,7
Sinal de Gottron	3,3	3,7
Outras manifestações		
Disfagia ou dismotilidade esofágica	0,7	0,6
Exames laboratoriais		
Autoanticorpo anti-Jo-1 (anti-histidil-tRNA sintetase)	3,9	3,8
Elevação do nível sérico de CPK, DHL, AST ou ALT	1,3	1,4
Características das biópsias musculares. Presença de:		
Infiltrado de células mononucleares na região endomisial, circundando,		1,7
Infiltrado de células mononucleares na região perimisial e/ou perivascular		1,2
Atrofia perifascicular		1,9
Vacúolos subsarcolemiais marginados (rimmed vacuoles)		3,1

*ACR/EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase; DHL: desidrogenase láctica; MMII: membros inferiores; MMSS: membros superiores. Calculadora online: www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim.

Fonte: Lundberg I.E., 2017 (adaptado)

O risco de desenvolvimento de neoplasias é maior em pacientes com DM, especialmente nos primeiros anos após o diagnóstico. Esse risco é particularmente elevado quando a doença se apresenta com manifestações cutâneas atípicas, VHS persistente elevada, ou autoanticorpos específicos. A PM também pode ser associada a malignidades, embora o risco não seja tão alto quanto na DM (SOUZA; DANTAS; CAPOBIANCO, 2023).

O tratamento destas doenças é baseado no uso de glicocorticoides (GC) como terapia inicial, sendo que em casos graves ou refratários, o uso de imunossupressores é

indicado. Drogas como azatioprina (AZA), MTX, ciclosporina (CsA) e RTX são comumente utilizadas em pacientes com DM e PM que não respondem adequadamente aos GC. O tratamento da DM pode incluir pulsoterapia (PT) com metilprednisolona, especialmente para pacientes com complicações graves, como disfagia e insuficiência respiratória. Além disso, a reabilitação física precoce é fundamental em ambos os casos, para prevenir complicações como atrofia muscular e disfunção motora prolongada. O prognóstico das duas doenças varia de acordo com a gravidade das manifestações e a resposta ao tratamento. Fatores de mau prognóstico incluem o acometimento pulmonar ou cardíaco, o início tardio do tratamento, a presença de autoanticorpos específicos, e a idade avançada no momento do diagnóstico, e na DM, em particular, devem ser monitorados cuidadosamente devido ao risco de neoplasias associadas (VAN DER MEER *et al.*, 2022).

2.1.4 Doença Mista do Tecido Conjuntivo

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) é um distúrbio autoimune complexo caracterizado pela sobreposição de características do LES, ES e MI. Afeta predominantemente mulheres, com maior incidência entre a 4ª e a 6ª décadas de vida, mas pode se manifestar na infância. A etiologia permanece desconhecida, mas há associação genética com alelos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) específicos, como HLA-DRB1*04:01, e relação entre títulos de anti-RNP e gravidade clínica (CALEIRO; ASSAD; MIOSSI, 2023).

As características mais comuns na apresentação da DMTC incluem AR, FRy, DPI e esclerodactilia. Recomenda-se o uso dos critérios de Kasukawa para triagem inicial e dos critérios de Alarcón-Segovia ou Kahn para confirmação diagnóstica (JOHN *et al.*, 2020).

O diagnóstico baseia-se em exames complementares e na análise clínica. A presença de Ac anti-RNP em altos títulos, com padrão de fator antinuclear (FAN) pontilhado grosso, é indispensável, mas deve ser acompanhada de manifestações clínicas compatíveis. O estudo de Maikap *et al.* (2022), realizado entre outubro de 2018 e agosto de 2020 comparou características clínicas, laboratoriais e perfis de autoanticorpos entre pacientes com DMTC e síndromes de superposição, observando maior prevalência de febre, perda de peso, neuralgia do trigêmeo e miosite nos pacientes com DMTC em relação às SS. Além disso, os Ac anti-U1 RNP foram encontrados em todos os pacientes

com DMTC, enquanto os Ac anti-FCI 70 (60%) e anti-ribossomosa-P-proteína (13,3%) foram mais prevalentes nas síndromes de sobreposição.

Outros autoanticorpos, como anti-DNA, anti-Sm ou anti-FCI-70, podem indicar diagnósticos alternativos, devendo ser avaliados com cautela. Níveis elevados de gamaglobulina são frequentes e correlacionam-se à atividade da doença. Exames de imagem, como tomografia (TC) de alta resolução, ecocardiograma com Doppler e provas de função pulmonar (PFP), devem ser realizados regularmente para detecção precoce de acometimento pulmonar, enquanto exames como esofagograma ou manometria esofágica auxiliam no diagnóstico de dismotilidade esofágica (CALEIRO; ASSAD; MIOSSI, 2023).

Os principais diagnósticos diferenciais incluem lúpus eritematoso sistêmico (LES), AR, ES e MI, além da necessidade de excluir doenças infecciosas ou neoplasias que possam simular sintomas reumatológicos. Tradicionalmente, critérios diagnósticos como os de Kasukawa (1987) e os de Alarcón-Segovia e Villareal (1987) são amplamente utilizados. No entanto, em 2019 um novo conjunto de critérios validado apresenta alta sensibilidade e especificidade, incluindo manifestações características da DMTC, como meningite asséptica, neuralgia do trigêmeo e HAP, além de sinais de superposição entre diferentes DRIMs (QUADRO 4). Dessa forma, o diagnóstico exige a combinação de achados clínicos e laboratoriais, associada ao uso criterioso de sistemas classificatórios. (FRANCO E MIOSSI, 2022).

QUADRO 4: Critérios de classificação para DMTC propostos pelo Comitê de Pesquisa do Japão do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar para Doenças Autoimunes Sistêmicas

1. Sintomas comuns: 1.1. Fenômeno de Raynaud 1.2. Edema de dedos ou mãos
2. Anticorpos anti-RNP (ELISA ou dupla-imunodifusão)
3. Manifestações típicas: 3.1. Hipertensão arterial pulmonar 3.2. Meningite asséptica 3.3. Neuralgia do trigêmeo
4. Achados clínicos: 4.1. Achados LES-símile: – Poliartrite – Linfadenopatia – Rash malar – Pericardite ou pleurite – Leucopenia (< 4.000/mm ³) ou trombocitopenia (< 100.000/mm ³) 4.2. Achados ES-símile: – Esclerodactilia – Doença pulmonar intersticial – Dismotilidade ou dilatação do esôfago 4.3. Achados PM-símile: – Fraqueza muscular – Aumento das enzimas musculares – Padrão miopático à eletroneuromiografia
Diagnóstico: pelo menos um dos sintomas comuns presente e presença de anti-RNP, associado a um ou mais achados da categoria 3, ou em duas ou três das categorias de doença de 4.1, 4.2 e 4.3.

ES: esclerose sistêmica; LES: lúpus eritematosos sistêmico; PM: polimiosite; RNP: ribonucleoproteína
Fonte: Tanaka, Y. *et al.*, 2021(adaptado)

Chevalier e colaboradores investigaram uma grande população francesa de pacientes com DMTC com o objetivo de caracterizar melhor suas características e desfechos. A pesquisa envolveu 330 pacientes, sendo 88% mulheres, com uma idade mediana de 35 anos, e observou que 97,3% dos participantes atenderam aos critérios de diagnóstico de Sharp, enquanto 93,3% atenderam aos critérios de Kasukawa. Após um seguimento mediano de 8 anos, observou-se que 45,2% entraram em remissão, 27,9% desenvolveram DPI, 7,6% HPA e 5,6% faleceram. Além disso, 25,8% dos pacientes progrediram para uma doença do tecido conjuntivo diferenciada (DTCD), sendo a ES e o LES as condições mais comuns. A progressão para DTCD esteve associada a características como padrão anormal na capilaroscopia de leito ungueal e inchaço parotídeo. O estudo concluiu que DMTC apresenta um bom prognóstico com Frequência significativa de remissão, embora uma proporção de pacientes evolua para DTCD ao longo do tempo, e a mortalidade seja baixa. O tratamento predominante incluiu

hidroxicloroquina (HCQ), GC e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), com o MTX sendo o imunossupressor mais utilizado (CHEVALIER, K *et al.*, 2024).

O tratamento da DMTC é individualizado devido à sua raridade e heterogeneidade de manifestações, baseado em terapias convencionais de outras doenças reumáticas, como LES, ES e AR. Glicocorticoides são amplamente usados, ajustados à gravidade do acometimento, associados a imunossupressores ou imunomoduladores, como MTX, AZA e MMF. Para o FRy, utilizam-se BCC, vasodilatadores e análogos de prostaciclina. Medidas comportamentais, como evitar frio e tabagismo, também são recomendadas.

O refluxo gastroesofágico é tratado com inibidores de bomba de prótons e procinéticos. Casos graves de HAP e doença pulmonar intersticial (DPI) requerem imunossupressores como ciclofosfamida (CYC) ou MMF. Vasodilatadores pulmonares, como bosentana e sildenafil, são usados no manejo da HAP. Rituximabe pode ser eficaz em casos refratários, mas anti-TNF devem ser evitados devido ao risco de LES induzido (CALEIRO; ASSAD; MIOSSI, 2023; ABDULWAHED *et al.* 2022).

O prognóstico varia conforme o acometimento. A sobrevida em 15 anos é de 89,6%, mas HAP e DPI são causas principais de mortalidade, representando até 41% dos óbitos. Fatores como Ac anticélula endotelial e idade jovem ao diagnóstico estão associados a maior risco. Estudos mostram que a presença de HAP ou DPI aumenta significativamente o risco de mortalidade (CALEIRO; ASSAD; MIOSSI, 2023).

2.2 O vírus SARS-COV-2 e suas variantes

O SARS-CoV-2, o agente causador da COVID-19, sofreu mutações significativas que levaram ao surgimento de novas variantes com maior aptidão e transmissibilidade. Essas variantes surgem por meio de erros de replicação pela RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) viral, embora em uma Frequência menor em comparação com o vírus da gripe A devido à atividade de revisão do SARS-CoV-2 (Kawasaki *et al.*, 2023). A proteína spike, que medeia o reconhecimento de alvos e a entrada celular, tem sido um local importante para mutações em variantes preocupantes (VOCs) como Alpha, Beta, Gamma, Delta e Ômicron (JIA & GONG, 2021; MAGAZINE *et al.*, 2022).

Curiosamente, observou-se que as mutações silenciosas que aumentam a semelhança dos códons virais com os humanos se fixam no genoma viral ao longo do

tempo, possivelmente melhorando a capacidade do vírus de utilizar o aminoacil-tRNA humano (RAMAZZOTTI *et al.*, 2022). Essa adaptação ao uso do códon humano pode contribuir para a evolução viral. Além disso, a família de enzimas APOBEC3 foi implicada na introdução de mutações C-U, particularmente na variante alfa, sugerindo uma função no aumento da diversidade genética e na adaptação evolutiva (KURKOWIAK *et al.*, 2023).

As variantes do SARS-CoV-2 representam desafios significativos devido à sua maior transmissibilidade, potencial de evasão imunológica e impacto na eficácia da vacina (CHADHA *et al.*, 2021; FLORES-VEGA *et al.*, 2022). A vigilância genômica contínua é fundamental para rastrear o surgimento e a disseminação de novas variantes, bem como para compreender suas implicações biológicas (HOTEIT & YASSINE, 2022; LAM *et al.*, 2021). Esse conhecimento é essencial para desenvolver contramedidas eficazes e atualizar as vacinas para combater o vírus em evolução.

2.3 COVID-19 e Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIMs)

A pandemia da COVID-19 teve um impacto significativo na epidemiologia e no manejo de doenças reumáticas, afetando tanto a gravidade das doenças quanto as abordagens terapêuticas. Estudos têm revelado que pacientes com doenças reumáticas apresentam características clínicas e riscos específicos que influenciam a resposta à infecção pelo SARS-CoV-2 e à vacinação.

A evolução das variantes do SARS-CoV-2, como Gamma (P.1) e Ômicron, é um ponto central em muitos estudos, dada a sua associação com mutações na proteína spike, que aumentam a transmissibilidade do vírus e dificultam a neutralização por Ac, seja de infecções prévias ou da vacinação. Huang *et al.* (2022) destacam que essas mutações, além de favorecerem a propagação do vírus, implicam na necessidade de um monitoramento contínuo e de atualizações nas vacinas para garantir a eficácia protetiva. Este achado é crucial para o desenvolvimento de estratégias de vacinação, especialmente em pacientes imunocomprometidos, como os com doenças reumáticas.

A segurança e eficácia das vacinas contra COVID-19 foi confirmada por vários estudos. D'Silva *et al.* (2020) conduziram um estudo comparativo entre pacientes com e sem DRIMs infectados pelo COVID-19. Embora a Frequência de hospitalização entre ambos os grupos tenha sido semelhante, pacientes com doenças reumáticas apresentaram

uma necessidade significativamente maior de ventilação mecânica e internação em unidades de terapia intensiva (UTI). Esses dados sugerem que, apesar da mortalidade similar, a gravidade dos sintomas, especialmente as complicações respiratórias graves, foi mais pronunciada nos pacientes com doenças reumáticas, refletindo uma maior vulnerabilidade a desfechos adversos. Em um grande estudo multinacional de Doslaliuk *et al.* (2023), em indivíduos com MI também relataram eventos adversos leves e comparáveis aos observados em outras condições autoimunes.

Freites *et al.* (2020) abordou a necessidade de internação de pacientes com DRIMs e COVID-19. Dentre os 123 pacientes analisados, 44% necessitaram de internação hospitalar, com uma predominância do sexo feminino (59,2%) e uma média de idade de 69,7 anos. Os fatores de risco independentes para internação incluíram idade avançada e diagnóstico de doenças autoimunes sistêmicas, com um risco significativamente maior (OR 3.55; $p=0.01$) para essas condições. Esses resultados reforçam a necessidade de estratégias de prevenção mais robustas para esse grupo de pacientes, incluindo a priorização na vacinação e acompanhamento mais rigoroso.

Akiyama *et al.* (2021) realizaram uma meta-análise que apontou que pacientes com doenças reumáticas estão em risco aumentado de complicações graves por COVID-19. O uso de GC foi identificado como um fator de risco significativo, especialmente quando combinado com Drogas Modificadoras do Curso da Doença Reumática sintéticos convencionais (csDMARDs) e Drogas Modificadoras do Curso da Doença Reumática biológicos ou sintéticos direcionados (b/tsDMARDs), o que aumentou as taxas de hospitalizações e mortalidade. Por outro lado, a monoterapia com b/tsDMARDs foi associada a menores taxas de hospitalização e morte, sugerindo que esses medicamentos podem oferecer uma opção terapêutica mais segura para o manejo de doenças reumáticas durante a pandemia.

De acordo com Park *et al.* (2021), as vacinas contra a COVID-19 mostraram ser seguras e eficazes para pacientes com DRIMs, mesmo naqueles em tratamento com imunossupressores. O estudo destaca que, apesar de alguns desses medicamentos afetarem a resposta imunológica, a vacinação continua sendo crucial para reduzir a gravidade da infecção e prevenir complicações graves, recomendando que todos os pacientes com DRIMs sejam vacinados para proteger os mais vulneráveis e alcançar a imunidade de rebanho.

Os pacientes com DRIMs e em tratamento com imunossupressores, já apresentam um risco elevado de desfechos graves, como hospitalização e complicações respiratórias pela própria patologia. Os estudos de segurança e eficácia da vacina contra COVID-19 reforçam a necessidade de estratégias de prevenção bem definidas, como a priorização da vacinação e a importância do acompanhamento contínuo desses pacientes. Entretanto, há necessidade de mais estudos para entender o impacto de longo prazo da COVID-19 nesses indivíduos e desenvolver abordagens terapêuticas que minimizem os riscos associados.

2.4 Imunogenicidade da vacina contra SARS-CoV-2 em pacientes com DRIMs

Após a entrada no organismo, o SARS-CoV-2 se liga a receptores celulares e invade as células epiteliais respiratórias, onde se replica. Durante a resposta imune, peptídeos virais são apresentados por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I às células T citotóxicas CD8, que se ativam e proliferam, eliminando células infectadas. Paralelamente, células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, apresentam os peptídeos virais via MHC classe II às células T auxiliares CD4, que ativam os linfócitos B para a produção de Ac. Inicialmente, a resposta é mediada por IgM, seguida da produção de IgG, que pode conferir imunidade duradoura.

Essa resposta imune coordenada, envolvendo tanto imunidade celular quanto humoral, é crucial para a proteção contra o SARS-CoV-2 e a gravidade da COVID-19. Estudos indicam que a memória imunológica mediada por células T pode ser mais duradoura que a resposta de anticorpos (ALTMANN & BOYTON, 2020). A resposta de células T CD4 e CD8 desempenha papel fundamental na redução da gravidade da doença e na formação de imunidade protetora de longo prazo (SETTE *et al.*, 2022). Além disso, a presença de células T específicas para o vírus em indivíduos previamente expostos sugere a existência de imunidade cruzada com outros coronavírus (GRIFONI *et al.*, 2020).

A ativação coordenada de CD4+ e CD8+ está associada a quadros mais leves de COVID-19, enquanto respostas desreguladas podem contribuir para formas graves da doença (MODERBACHER *et al.*, 2020). A resposta imune celular também é essencial para conferir proteção duradoura contra novas variantes do vírus (MOGA *et al.*, 2022).

Em indivíduos com uma resposta imune eficiente, a ativação equilibrada das respostas inata e adaptativa controla a replicação viral e limita a inflamação, favorecendo

a recuperação. No entanto, em pessoas com imunidade comprometida, como idosos ou portadores de comorbidades, a replicação viral descontrolada pode desencadear uma resposta inflamatória exacerbada, resultando em Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e aumentando o risco de óbito.

Estudos mostram que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode levar a um desregulamento na produção de citocinas, sendo a tempestade de citocinas um dos principais fatores de gravidade da COVID-19 (OLBEI *et al.*, 2020). O reconhecimento do vírus por sensores do sistema imune inato, como o TLR2, desencadeia a liberação maciça de citocinas inflamatórias, contribuindo para a patogênese da doença (ZHENG *et al.*, 2021). Além disso, há uma correlação entre o aumento de citocinas como IL-6, IL-8 e TNF- α e a gravidade da doença, sendo esses marcadores prognósticos relevantes para a COVID-19 (DEL VALLE *et al.*, 2020).

A hiperinflamação desregulada pode comprometer a função pulmonar e promover disfunção orgânica sistêmica, tornando-se um dos principais desafios clínicos no tratamento da COVID-19. Dessa forma, terapias imunomoduladoras são essenciais para equilibrar a resposta imune e prevenir a progressão para estados críticos da doença (TIRELLI *et al.*, 2023).

A imunogenicidade das vacinas contra SARS-CoV-2 em pacientes com DRIMs tem sido amplamente estudada devido à complexidade dessas condições e ao impacto dos tratamentos imunossupressores na resposta imunológica. Pacientes portadores de ES e MI enfrentam um risco elevado de infecção e complicações graves, tornando crucial a avaliação da eficácia das vacinas contra a COVID-19 nesse grupo para orientar estratégias de vacinação personalizadas.

Além disso, a resposta imune ao SARS-CoV-2 nesses pacientes pode ser influenciada tanto pela imunossupressão quanto pelo risco de tempestade de citocinas e disfunção imunológica observada em infecções graves. Indivíduos com imunidade comprometida podem apresentar uma ativação inadequada da resposta antiviral, levando a uma replicação viral aumentada e inflamação descontrolada, fatores que elevam o risco de desfechos adversos, como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (OLBEI *et al.*, 2020). Dessa forma, compreender a eficácia das vacinas e a necessidade de esquemas vacinais adaptados para esse grupo é essencial para garantir proteção adequada contra o SARS-CoV-2.

Estudos indicam que a resposta vacinal pode ser reduzida em pacientes imunossuprimidos, reforçando a importância de estratégias complementares, como doses de reforço e monitoramento da resposta imunológica (DEL VALLE *et al.*, 2020). A vacinação personalizada, aliada ao manejo das terapias imunossupressoras, pode minimizar os riscos de infecção grave e otimizar a proteção imunológica em pacientes com DRIMs (TIRELLI *et al.*, 2023).

Cerqueira-Silva *et al.* (2022) em um estudo de caso-controle no Brasil sobre a eficácia das vacinas CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e Ad26.COV2.S (Janssen) em indivíduos que tiveram uma infecção confirmada por SARS-CoV-2 e que apresentaram uma nova doença sintomática, sendo testados para COVID-19 pelo menos 90 dias após o primeiro teste positivo e comparou com caso-controle test-negativo. Observaram a eficácia superior de 80% na proteção contra hospitalizações e mortes, especialmente em indivíduos previamente infectados, evidenciando a robustez da imunidade híbrida. Outro estudo Dobano *et al.* (2022) em 447 trabalhadores da saúde na Espanha mostrou que o nível de Ac foi significativamente maior no grupo de trabalhadores expostos (n = 247) em comparação com os trabalhadores não expostos (n = 200). Os Ac contra os antígenos S diminuíram de forma constante ao longo do tempo após a vacinação, mas a soropositividade foi mantida em 100% (100% IgG, 95,5% IgA, 30,6% IgM) até 319 dias após a primeira dose. Além disso, a análise sugeriu que a exposição prévia ao SARS-CoV-2 contribuía para níveis mais altos de Ac após a vacinação.

Jara *et al.* (2022) em uma coorte observacional prospectiva no Chile destacaram os benefícios de doses de reforço homólogas e heterólogas em mais de 4 milhões de indivíduos com várias doenças (Doença Renal Crônica, DM, Doenças vasculares, doenças hematológicas) e condições relacionadas à COVID-19 que completaram um esquema de imunização primária com a vacina CoronaVac. Entretanto, indicou que a eficácia da dose de reforço com a vacina BNT162b2 (96,5%) foi superior em comparação à dose de reforço com a vacina AZD1222 (93,2%) contra a mesma doença, observando maior eficácia contra hospitalizações, admissões em UTI e mortes. Kyaw *et al.* (2022) avaliaram o impacto do reforço heterólogo com BNT162b2 após duas doses de CoronaVac em 5.629 participantes sem DRIMs. A eficácia vacinal aumentou de 31,5% para 92% após o reforço, demonstrando um efeito protetor significativo contra infecções graves.

Diversos estudos têm investigado a resposta imunológica a vacinas contra a COVID-19 em pacientes com DRIMs revelando resultados importantes sobre a eficácia da vacina. Ferri *et al.* (2021) em um estudo observacional multicêntrico prospectivo na Itália, com esquema primário de mRNA BNT162b2 e mRNA-1273, observaram que os níveis de anticorpos neutralizantes (NAb) foram significativamente mais baixos em pacientes com AR (101), LES (38), ES (265) e VAS (74) em comparação com o grupo de controle da população geral (502), com uma média de 286 BAU/mL vs 825 BAU/mL, ($p < 0,0001$). A não-resposta à vacina foi mais prevalente entre subgrupos específicos de pacientes, como aqueles com DPI relacionada às DRIMs e aqueles tratados com certos imunossupressores, como GC, MMF e RTX. Tzioufas *et al.* (2021) em um estudo multicêntrico, prospectivo, realizado na Grécia em 960 portadores de DRIMs (AR, LES, ES, PM, DM e VAS) vs 116 sem DRIMs para avaliar a resposta imunológica a vacinas mRNA SARS-CoV-2, observaram que a Frequência de Soroconversão foi de 88,42% vs 100%. Os medicamentos MMF, RTX e MTX teve um efeito negativo nas respostas de anticorpos. Krasselt *et al.* (2022), em um estudo com 303 pacientes com DRIMs (AR: 127, Espondiloartrite (EpA): 75 e DTC: 71) destacando diferenças significativas na soropositividade entre pacientes imunossuprimidos (75,7%) e aqueles sem imunossupressores (93,2%) ($p = 0,009$). Pellicano *et al.* (2022), em um estudo observacional realizado na Itália, incluiu 78 pacientes com ES e 35 controles saudáveis (HC) um mês após a vacinação com BNT162b2, a Frequência de soropositividade foi de 96,2% ES vs 100% HC, e os níveis medianos de Ac IgG foram significativamente mais baixos nos pacientes com ES (1705 BAU/ml) em comparação com os controles (4238 BAU/ml) ($p < 0,001$).

Sampaio-Barros *et al.* (2022), em um estudo prospectivo de fase 4, em São Paulo com 51 pacientes com ES e 153 HCs vacinados com CoronaVac no esquema primário, relataram menores frequência de soroconversão (64,1% vs. 94,2%, $p < 0,001$) e positividade para Nab (53,8% vs. 76,9%, $p = 0,006$), com destaque para o impacto do MMF na redução da resposta imunológica. Um outro estudo no Canadá com 400 pacientes com DRIMs para avaliar a imunogenicidade de esquemas heterólogos e homólogos com as vacinas de mRNA (Pfizer-BioNTech, Moderna) e vetor viral (AstraZeneca), observou-se que os participantes que receberam pelo menos duas doses de vacinas de mRNA (homólogas ou heterólogas) apresentaram níveis significativamente mais altos de Ac IgG

anti-S1 e anti-RBD em comparação com aqueles que receberam apenas a vacina ChAdOx1 (HITCHON *et al.*, 2023)

Mrak *et al.* (2023) em um ensaio clínico aberto realizado em um ambiente multicêntrico na Áustria investigou a resposta imunológica das vacinas BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna) e a segurança da terceira vacinação contra a COVID-19 em 50 pacientes com DRIMs (AR: 22; DTC: 17; Vasculite: 17; outros pacientes recebendo terapia imunossupressora: 7) em comparação com 42 HCs, concluíram que os níveis de Ac anti-RBD foram significativamente mais altos em controles saudáveis (9650 BAU/ml) vs DRIMs (5345 BAU/ml) ($p < 0.001$). Além disso, o estudo observou uma diminuição acelerada na resposta imune em pacientes DRIMs em comparação com a população geral, indicando a necessidade de monitoramento contínuo e possíveis reforços de vacinação para esses indivíduos. Esses estudos corroboram com os de Machado *et al.*, (2024) que encontraram associação entre imunossupressores, como RTX, e títulos mais baixos de Ac, enquanto doses de reforço com BNT162b2 estavam associadas a respostas imunológicas mais robustas ($p < 0,001$) em pacientes com DRIMs.

Vários estudos investigaram o impacto de terapias imunossupressoras e imunomoduladoras na resposta imunológica em pacientes com DRIMs, especialmente em relação à infecção por COVID-19 e à eficácia da vacina contra a doença. Favalli *et al.* (2020) realizaram um estudo com 2.050 pacientes com artrite crônica, em que observaram que o uso de GC estava associado a um maior risco de infecção sintomática por COVID-19 e terapias biológicas e sintéticas demonstraram reduzir esse risco. Yuki *et al.* (2022) observaram que, em um estudo com 215 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), o uso de medicamentos imunossupressores, como prednisona e micofenolato mofetil (MMF), esteve associado a uma redução significativa na produção de anticorpos. Por outro lado, o uso de antimaláricos, como a hidroxicloroquina (HCQ), aparentemente favoreceu o aumento da soroconversão. As taxas gerais de FC nos pacientes com LES (59%) vs HCs (80%), que receberam duas doses da CoronaVac. Por fim, (Yap *et al.*, 2024) conduziram um estudo observacional na Holanda com 200 pacientes portadores de DRIMs, sendo 100 AR, 50 LES, 30 EpA e 20 artrite psoriásica (APs), com o objetivo de avaliar a imunogenicidade da vacina BNT162b2. Os resultados mostraram que a terapia imunomoduladora, especialmente o MMF, reduziu significativamente a soroconversão, com res-

posta positiva em 69% dos pacientes tratados, em comparação a 100% nos controles saudáveis ($p < 0,001$). Além disso, algumas terapias, como sulfassalazina, leflunomida (LEF) e inibidores de interleucinas, apresentaram impacto reduzido ou nulo na resposta vacinal. Por outro lado, o uso de RTX demonstrou preservar a imunidade celular.

As vacinas contra SARS-CoV-2 mostraram ser eficazes e seguras para pacientes com DRIMs, oferecendo proteção importante contra formas graves da COVID-19. No entanto, fatores como uso de imunossupressores podem comprometer a imunogenicidade. A personalização das estratégias de vacinação, incluindo reforços adicionais e esquemas vacinais alternativos, é essencial para maximizar a proteção nesse grupo de risco. O (QUADRO 5) apresenta uma seleção de estudos que avaliaram a eficácia e imunogenicidade das vacinas contra SARS-CoV-2, destacando os tipos de vacinas utilizadas, as metodologias adotadas e os principais resultados observados, incluindo as diferenças na resposta imunológica e a importância de reforços vacinais nesse grupo de risco. O QUADRO 6 apresenta estudos sobre o Impacto das Terapias Imunossupressoras na Resposta Imunológica à Vacinação contra COVID-19 em Pacientes com DRIMs.

QUADRO 5: Estudos sobre a eficácia e Imunogenicidade das vacinas contra SARS-CoV-2

Autor e Ano	Tipo do Estudo	Objetivo	Tipos de Vacinas	Metodologia	Resultados
Cerqueira-Silva <i>et al.</i> (2022), Brasil	Caso-controle em indivíduos sem DRIMs	Avaliar a eficácia das vacinas em indivíduos previamente infectados.	CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, Ad26.COV2.S	Comparação nova doença COVID-19 e caso-controle test-negativo	Eficácia foi 80% contra hospitalizações e mortes, destacando a imunidade híbrida
Jara <i>et al.</i> (2022) Chile	Coorte observacional prospectiva	Avaliar a eficácia de doses de reforço.	CoronaVac, BNT162b2, AZD1222	Análise de mais de 4 milhões de indivíduos com (DRC, DM, Doenças hematológicas) vacinados	Reforço com BNT162b2 (96,5%) vs AZD1222 (93,2%)
Kyaw <i>et al.</i> (2022) Brasil	Observacional	Avaliar impacto do reforço heterólogo.	CoronaVac, BNT162b2	5.629 participantes sem DRIMs	Eficácia aumentou de 31,5% para 92% após reforço.
Tzioufas <i>et al.</i> (2021) Grécia	Multicêntrico prospectivo	Avaliar resposta imunológica à vacina mRNA	BNT162b2, mRNA-1273	960 portadores de DRIMs vs 116 sem DRIMs	FC de 88,42% DRIMs vs 100% HCs.
Pellicano <i>et al.</i> (2022) Itália	Observacional	Comparar resposta imunológica em pacientes com ES.	BNT162b2	78 pacientes com ES vs 35 controles saudáveis	Soro positividade: 96,2% ES vs 100% HC; níveis de IgG significativamente menores em ES
Sampaio-Barros <i>et al.</i> (2022), Brasil	Prospectivo Fase 4	Avaliar resposta imunológica em pacientes com ES.	CoronaVac	(51) ES vs (153) HCs	Soro conversão menor em ES (64,1% vs 94,2%); menor positividade de Nabs.
Carol A. Hitchon <i>et al.</i> (2023) Canadá	Coorte Prospectivo	Determinar a segurança e imunogenicidade humoral após a vacinação em pacientes com DRIMs	ChAdOx1 nCoV-19 BNT162b2	Comparação das taxas de soro conversão e títulos de Ac (homólogos e heterólogos) vs controles	A Frequência de Soro conversão foi alta com 2 ou mais doses de vacinas de mRNA, esquemas heterólogos resultaram em respostas imunológicas maiores.

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

QUADRO 6: Estudos sobre o Impacto das Terapias Imunossupressoras na Resposta Imunológica à Vacinação em Pacientes com DRIMs

Autor e Ano	Tipo do Estudo	Objetivo	Tipos de Vacinas	Metodologia	Resultados
Favalli <i>et al.</i> (2020)	Observacional	Avaliar impacto de terapias em pacientes com artrite crônica.	-	Análise de 2050 pacientes com AR	GC aumentou risco de infecção, enquanto terapias biológicas e sintéticas reduziram.
Yuki <i>et al.</i> (2022) Brasil	Observacional	Avaliar impacto de imunossupressores na FC.	CoronaVac	215 pacientes com LES tratados com prednisona e MMF	Prednisona e MMF teve redução significativa na produção de Ac.
Yap <i>et al.</i> (2024) Holanda	Observacional	Avaliar imunogenicidade da vacina em pacientes com DRIMs	BNT162b2	200 pacientes com DRIMs	FC reduzida em pacientes sob MMF (69%) vs HCs (100%); RTX preservou imunidade celular.
Cruz <i>et al.</i> , 2024 Brasil	Estudo multicêntrico prospectivo	Avaliar a segurança das vacinas CoronaVac e ChAdOx1 em pacientes com AR	CoronaVac, ChAdOx1	Subanálise do projeto SAFER, 188 pacientes com AR antes e após a vacinação	Eventos adversos leves; não houve diferenças na atividade da AR entre as vacinas.
Machado <i>et al.</i> (2024)	Observacional	Avaliar impacto de imunossupressores e doses de reforço	BNT162b2	Pacientes com DRIMs	RTX associado a títulos mais baixos de Ac; reforço com BNT162b2 melhorou resposta
Krasselt <i>et al.</i> (2022) Alemanha	Observacional	Avaliar diferenças na soropositividade.	Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria®, Janssen®.	303 pacientes com DRIMs	Soropositividade menor em imunossuprimidos (75,7%) vs sem imunossupressores (93,2%)
Al-Haideri <i>et al.</i> (2023)	Revisão	Avaliar impacto de medicamentos na imunogenicidade	-	Análise de pacientes com DRIMs	GC, MTX e RTX reduziram resposta imunológica

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

3. JUSTIFICATIVA

A imunogenicidade da vacinação contra SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIMs) tem sido amplamente estudada, porém, a maioria das pesquisas concentra-se nas mais prevalentes, como a AR e LES.

Há, no entanto, uma notável escassez de pesquisas focadas especificamente em doenças menos comuns, como a Esclerose Sistêmica, Miopatias Inflamatórias, Síndrome de Superposição e a Doença Mista do Tecido Conjuntivo. Embora raras, essas condições apresentam impacto clínico significativo, frequentemente associadas a complicações graves e ao uso de imunossuppressores, fatores que podem influenciar a resposta vacinal, podendo ter uma compreensão detalhada das suas particularidades imunológicas e terapêuticas.

Assim, este estudo é fundamental para preencher essa lacuna, fornecendo dados específicos sobre a imunogenicidade da vacinação contra SARS-CoV-2 nesses grupos, contribuindo para estratégias de imunização mais eficazes e personalizadas.

4. OBJETIVO GERAL

Analisar a resposta imunológica à vacinação contra o SARS-CoV-2 em pacientes com Esclerose Sistêmica, Síndrome de Superposição, Miopatias Inflamatórias e Doença Mista do Tecido Conjuntivo.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a evolução dos níveis de IgG específicos contra o SARS-CoV-2 em quatro tempos (T1, T2, T3 e T4) no geral, por doença, por exposição ao SARS-Cov-2 e por dose de reforço.
- Avaliar a Frequência de Soroconversão nos 4 tempos por tipo de doenças ou no geral e por classe de medicamentos.
- Avaliar a influência da vacina na atividade da doença.
- Avaliar as variáveis envolvidas na imunogenicidade.

6. METODOLOGIA

6.1 Tipo do Estudo:

Estudo multicêntrico, observacional, longitudinal e de vida real que faz parte da Coorte 1: - SAFER, “Segurança e eficácia da vacina contra a COVID-19 nas Doenças Reumáticas Imunomediadas”, realizado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) no período de junho/2021 a outubro/2022.

A Coorte incluiu pacientes adultos, com diagnóstico prévio de ES, MI, SS e DMTC, de acordo com o consenso internacional. As vacinas disponíveis no Brasil e utilizadas durante o estudo foram a vacina CoronaVac (Sinovac/Biotech), a vacina ChAdOx1-S (AstraZeneca) e a BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE. É um estudo baseado em amostragem não probabilística, realizado com o registro de pacientes consecutivos que cumpriram os critérios de seleção. Todos os participantes ingressaram no estudo sem terem recebido qualquer dose de vacina previamente e foram acompanhados a partir da administração da primeira dose nos centros de pesquisa. O esquema vacinal incluiu três doses: D1 (primeira dose), D2 (segunda dose) e D3 (terceira dose) em esquemas homólogos e heterólogos. A avaliação da linha de base ocorreu antes da D1. As avaliações ocorreram em quatro momentos: (T1) antes da primeira dose; (T2) 28 dias após a primeira dose; (T3) 28 dias após a segunda dose; e (T4) 28 dias após a dose de reforço. Durante essas etapas, foram realizadas coletas de sangue e avaliações médicas, com a D1 administrada em T1, a D2 em T2 e a D3 em T3 (Figura 1). A plataforma Redcap foi utilizada para armazenamento dos dados (<https://redcap.reumatologia.org.br>).

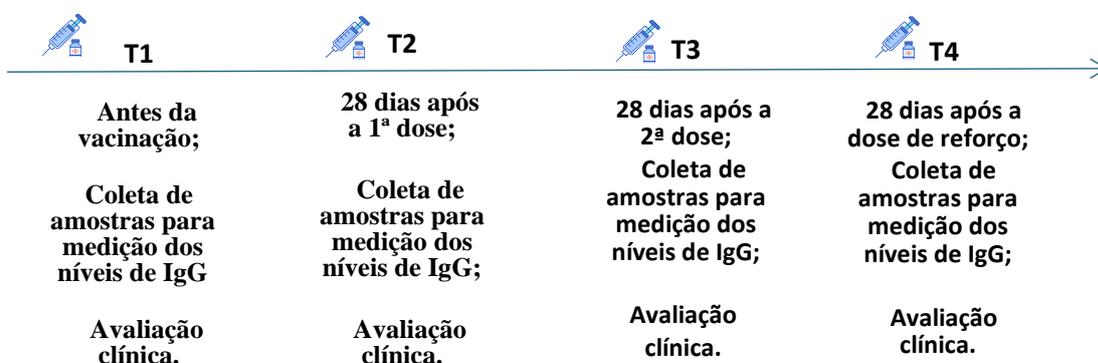


Figura 1- Desenho Longitudinal: Coleta de dados realizada em quatro tempos.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

6.2 População

Pacientes com DRIMs que já faziam tratamento nos centros colaboradores. O estudo foi coordenado pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e com a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) de Minas Gerais, responsável pela gestão financeira, biorrepositório e execução de parte dos métodos laboratoriais. Foi conduzido com 8 centros de referência para doenças reumatológicas, distribuídos em diferentes regiões do Brasil (Figura 2).

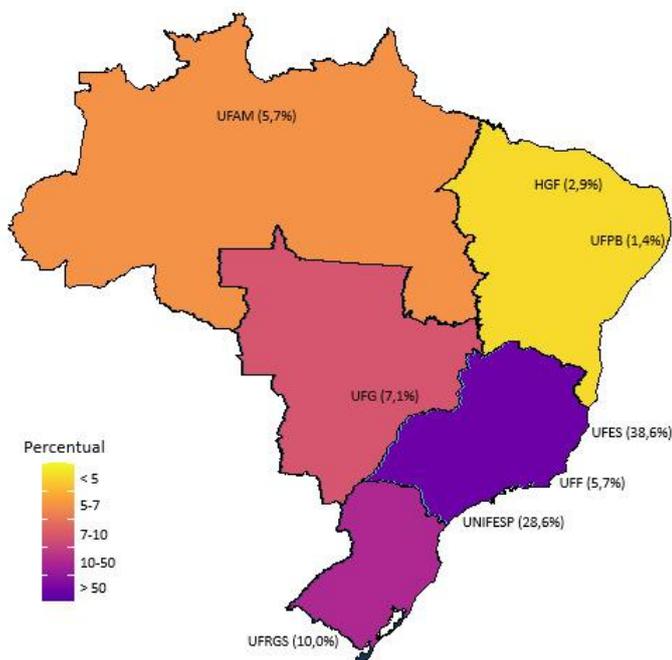


Figura 2 – Distribuição percentual das amostras no Brasil
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

6.3 Critérios de Inclusão

- Idade > 18 anos
- Diagnóstico Confirmado de ES, SS, MI e DMTC
- Participantes do Braço 1 (Projeto SAFER)
- Não foram incluídos pacientes imunossuprimidos por outras causas, como portadores de HIV ($CD4 < 200$ células/mm³), Hepatites B e C, transplantes de órgãos, neoplasia, história prévia de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de ausência do timo ou remoção cirúrgica).

6.4 Critérios de Exclusão

- Pacientes que receberam doses da vacina Janssen em qualquer momento do estudo
- Pacientes sem medições completas nos níveis de IgG em algum tempo do estudo
- Pacientes que deixaram de vacinar em D1, D2 ou D3.

6.5 Coleta dos Dados e Variáveis estudadas

6.5.1 Fatores sociodemográficos e clínicos

Os dados demográficos (idade, sexo, raça) e clínicos (comorbidades, Índice de Massa Corporal - IMC, hábitos de vida, histórico de infecção prévia por COVID-19, tempo de diagnóstico de DTC, nível de imunossupressão, esquema vacinal) foram coletados por meio de entrevistas estruturadas pelos médicos reumatologistas do projeto para análise de possíveis associações.

6.5.2 Coleta de Sangue e Medição dos Níveis de IgG

As amostras biológicas foram obtidas por meio de punção venosa. Foram coletados dez mililitros de sangue em um tubo com gel separador para a análise dos títulos de IgG em todas as visitas do estudo. O soro, extraído após a centrifugação das amostras (1300 x g, por 15 minutos), foi aliquoteado e armazenado a -70°C nos laboratórios dos centros participantes sob condições controladas, sendo posteriormente enviado ao biorrepositório da FIOCRUZ para análises futuras. O material biológico humano será mantido em biorrepositório por um período de 10 anos.

Os níveis de Ac IgG direcionados ao domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína spike do SARS-CoV-2 (IgG-S) foram medidos por meio de um imunoenensaio de micropartículas quimioluminescentes (SARS-CoV-2 IgG II Quant Assay; Abbott Laboratories, IL, EUA), seguindo as orientações fornecidas pelo fabricante. A análise foi realizada utilizando o equipamento ARCHITECT i1000SR (Abbott). Inicialmente, os resultados foram apresentados em unidades arbitrárias por mililitro (AU/mL). Conforme recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o padrão internacional para ensaios sorológicos de COVID-19 sugere que os Ac anti-spike detectados por diferentes métodos sejam expressos em unidades de Ac de ligação (BAU/mL). Para isso, foi disponibilizado um fator de conversão específico

para os valores da Abbott, onde 1 BAU/mL equivale a $0,142 \times \text{AU/mL}$. Após essa conversão, os resultados passaram a ser apresentados em BAU/mL, sendo a soropositividade determinada com um ponto de corte de 7,1 BAU/mL.

6.5.3 Atividade da Doença e Medicamentos utilizados

A atividade da doença foi avaliada com base na classificação de imunossupressão, de acordo com o SBR/GEDIIB. No grupo denominado "Sem/baixa atividade" (escore < 4), estiveram pacientes que não utilizaram medicamentos, além daqueles que fizeram uso de Sulfassalazina, HCQ ou Metotrexato (MTX) em doses de até 20 mg por semana. Também pertenciam a este grupo os pacientes que tomaram corticoides orais em doses de até 10 mg por dia, LEF em 20 mg por dia e Mesalazina, utilizada especificamente para a Doença Inflamatória Intestinal.

Em contraste, o grupo "Atividade moderada/alta" (escore > 4) incluiu pacientes que utilizaram MTX em doses superiores a 20 mg por semana e corticoides orais em doses acima de 10 mg por dia. Este grupo abrangeu aqueles que receberam tratamentos como PT com MP, MMF, CsA, CYC oral e PT com CYC. Além disso, foram considerados imunossupressores como Tracolimus (TAC), AZA e Tofacitinibe (TOFA), bem como diversos Ac monoclonais, incluindo Anti-TNF, Anti-integrinas e vários Ac anti-interleucinas.

6.6 Análises estatísticas

A análise conta com 4 desfechos:

6.6.1. Avaliar os títulos de IgG nos 4 tempos avaliados

A imunogenicidade foi medida por meio da média geométrica dos títulos de IgG (GMT), utilizando o valor do log natural + 1 do IgG (ln-transformed). As comparações entre grupos e entre tempos foram realizadas utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon/Mann-Whitney. Em comparações pareadas pelo tempo também foi utilizada a correção de Bonferroni para múltiplas comparações.

Como desfechos de subgrupos foram comparadas:

- Por doenças;
- Por exposição à COVID-19 pré-vacina;
- Por dose de reforço.

6.6.2. Avaliar a Frequência de Soroconversão nos 4 tempos

A Frequência de Soroconversão (FC) foi avaliada apenas em quem não havia sido pré-exposto no T1. Foi realizada a análise no grupo geral e em subgrupos.

Como desfechos de subgrupos foram comparadas:

- Por tipo de doenças específicas
- Por classes de medicamento

6.6.3. Avaliar a atividade da doença

As mudanças na atividade da doença no período T4 foram avaliadas para determinar se a vacina influenciou essa atividade. A avaliação utilizou escores baseados na percepção global do médico (pontuação ≥ 4). Para a análise estatística, empregaram-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas envolvendo múltiplos grupos e o teste de Qui-quadrado para variáveis categóricas.

6.6.4. Avaliar variáveis envolvidas na imunogenicidade

Foi realizada uma regressão linear simples para investigar quais variáveis sociodemográficas e clínicas podem influenciar no valor transformado do IgG do tempo 4, de forma separada para cada doença.

As análises, tabela e gráficos foram gerados utilizando a linguagem R v.4.2 (R Core Team, 2023), o software RStudio (RStudio Team, 2022) e os pacotes Tidyverse (Wickham *et al*, 2019), gtsummary (Sjoberg *et al*, 2021) e Rstatix (Kassambara, 2023).

7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi submetido ao CONEP e aos Comitês de Ética em Pesquisa de todos os centros envolvidos e seguirá as Diretrizes e Normas que Regulam a Pesquisa em Seres Humanos estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/MS. Cada participante ou responsável assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme anexo A. Todas as diretrizes de biossegurança e Boas Práticas de Laboratório Clínico foram seguidas. Registrado na Plataforma Brasil sob o CAAE número: 43479221.0.2010.5020.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Embora o estudo forneça evidências sobre a resposta imunológica à vacinação contra o SARS-CoV-2 em pacientes com DRIMs, algumas limitações devem ser reconhecidas. O tamanho reduzido da amostra em alguns subgrupos clínicos como DMTC e SS pode ter limitado a capacidade de detectar diferenças significativas entre eles. Além disso, a variabilidade nos títulos de Ac sugere que fatores como a dosagem de medicamentos imunossupressores e o tempo de diagnóstico poderiam ser explorados em análises mais detalhadas.

Pesquisas futuras poderiam ampliar esses achados, incorporando avaliações longitudinais mais extensas, além de estudar os efeitos de diferentes combinações vacinais e a duração da imunidade conferida. Esses estudos também poderiam considerar o papel dos fatores genéticos e das comorbidades no perfil imunológico dos pacientes, proporcionando uma visão mais completa da interação entre o sistema imunológico e a resposta vacinal em condições autoimunes.

9. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 1.797 pacientes incluídos no estudo SAFER, 168 foram identificados como portadores de uma das seguintes doenças autoimunes: Esclerose Sistêmica (ES), Síndrome de Superposição (SS), Miopatias Inflamatórias (MI) e Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC).

Desses, 50 participantes não preencheram os critérios de inclusão, sendo: 39 não faziam parte do braço 1 (vacinação planejada), 11 por serem menores de idade, ficando 118 participantes elegíveis.

Durante o seguimento do estudo, 43 foram excluídos por não apresentarem medições completas dos níveis de IgG em todos os quatro momentos avaliados, 2 porque fizeram a 3ª dose de Janssen e 4 foram excluídos por doses faltantes da vacina, a amostra final foi composta por 69 participantes, distribuídos da seguinte forma: ES (n=29), SS (n=20), MI (n=11) e DMTC (n=9).

Apesar do tamanho amostral reduzido, especialmente nos subgrupos menores, a seleção criteriosa foi fundamental para assegurar a validade dos resultados obtidos e sua consistência em relação aos objetivos do estudo. A Figura 3 apresenta o Fluxograma do Processo de seleção dos participantes deste estudo.

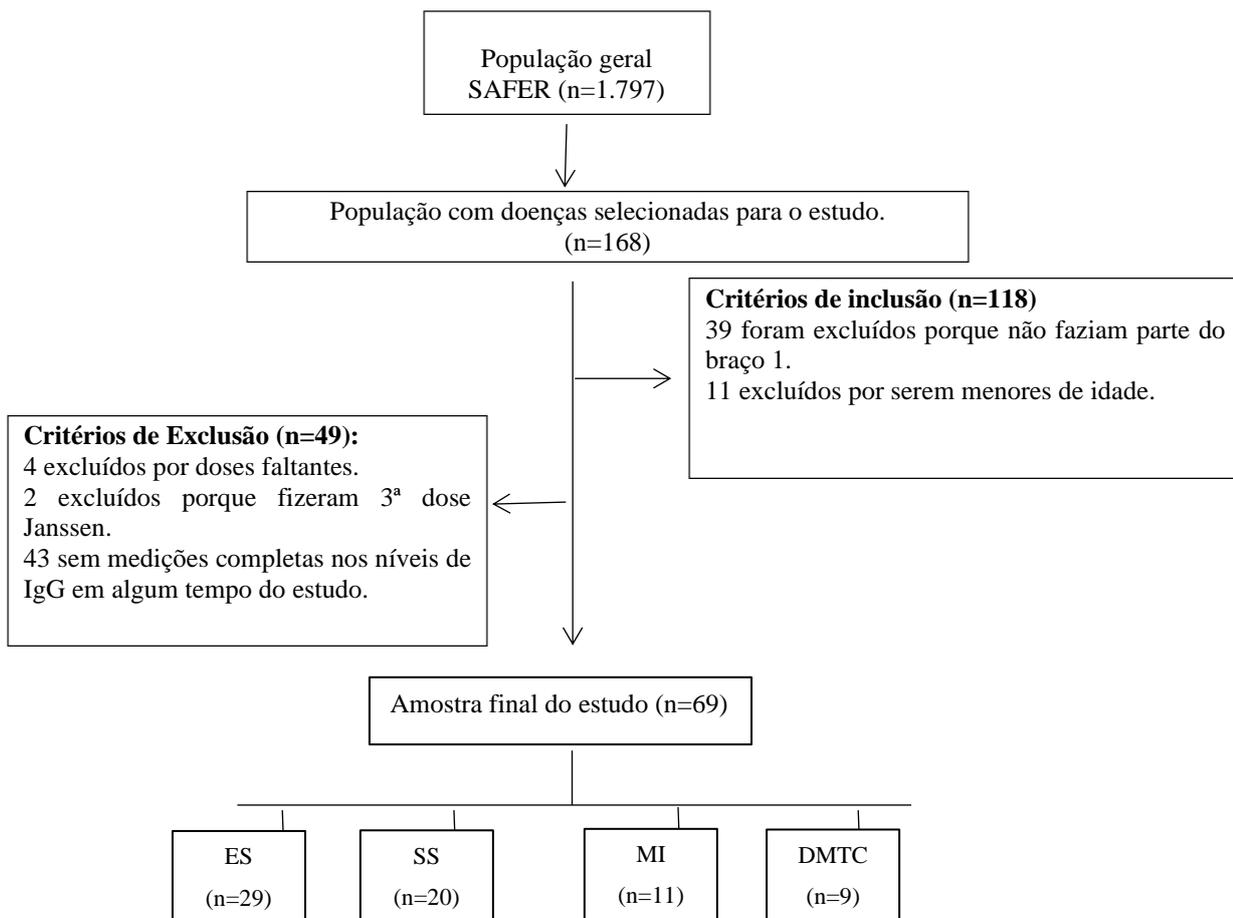


Figura 3- Fluxograma do Processo de seleção dos participantes deste estudo.

Legenda: Esclerose Sistêmica (ES), Síndrome de Superposição (SS), Miopatias Inflamatórias (MI), Doença Mista Do Tecido Conjuntivo (DMTC).

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

9.1 Características demográficas, clínicas e terapêutica da população estudada

Neste estudo, foram avaliados 69 pacientes com DRIMs, com idade mediana de 41 anos e predominância do sexo feminino (84%). A maioria dos participantes (48%) se autodeclarou parda.

Mais da metade dos pacientes apresentava atividade moderada ou alta da doença (52%), e 42% possuíam comorbidades, com destaque para hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca (8,7%) e diabetes mellitus (DM) (7,2%). O índice de massa corporal (IMC) mediano foi de 24 kg/m², sendo 46% dos participantes classificados como peso saudável. A maioria dos pacientes negava tabagismo e uso de bebida alcoólica. O tempo mediano de diagnóstico da DRIM foi de 10 anos (intervalo interquartil: 5-14 anos). Além disso, 39% dos participantes apresentaram evidência

sorológica de infecção prévia por COVID-19, com IgG ≥ 7.1 BAU/mL no T1. A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas da amostra deste estudo.

Tabela 1: Perfil Demográfico e Clínico dos 69 Pacientes Portadores de DRIMs

Características	N = 69 ^a
Idade (anos), mediana(Q1-Q3)	41 [36 - 51]
Gênero	
Feminino	58 (84%)
MaFCulino	11 (16%)
Cor da pele autoreferida	
Pardo	33 (48%)
Branco	23 (33%)
Negro	13 (19%)
Comorbidades	29 (42%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	13 (19%)
Doença cardíaca	6 (8.7%)
Diabetes mellitus	5 (7.2%)
Doença renal crônica	1 (1.4%)
Tabagismo	4 (5.8%)
Alcoolismo	5 (7.2%)
IMC (kg/m²), mediana (Q1-Q3)	24 [22 - 28]
IMC – Categórico	
1 - Abaixo do peso (<18,5)	4 (5.8%)
2 – Peso saudável (18,5-24,9)	32 (46%)
3 – Sobrepeso (25-29,9)	22 (32%)
4 – Obesidade (>30)	11 (16%)
Tempo de Diagnóstico (anos)	10 [5 - 14]
Atividade da Doença	
Sem atividade ou Baixa	33 (48%)
Moderada ou Alta	36 (52%)
História prévia de Covid-19	27 (39%)

Legenda: N (%): Frequências absolutas e relativas; Mediana (Q1-Q3): Valores de intervalo interquartil; IMC: Índice de Massa Corporal.

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

Tabela 2 apresenta o perfil terapêutico dos pacientes do estudo. Observa-se que a maioria utilizava fármacos imunossupressores convencionais sintéticos (**csDMARDs**), com destaque para HCQ (n=16), MTX (n=14) e MMF (n=14). O uso de agentes biológicos (**bDMARDs**) foi identificado em cinco pacientes (7,2%) e a terapia com corticoides foi registrada em 10 indivíduos (14,5%), sendo a maioria em uso de corticoide oral (n=9). Além disso, 22 pacientes (32%) não estavam em uso de nenhuma medicação no momento da análise.

Tabela 2: Perfil Terapêutico e Histórico de COVID-19 dos 69 Pacientes do Estudo.

Características	N = 69 ¹
Terapêutica	
csDMARD Convencionais Sintéticos	60
Hidroxicloroquina=16	
Metotrexato=14	
Micofenolato de mofetila=14	
Azatioprina =12	
Leflunomida=2	
Ciclofosfamida oral=01	
Ciclosporina=01	
bdMARD Biológicos	05
Abatacepte =01	
Rituximabe = 03	
Tocilizumabe = 01	
Terapia com Corticoide	10
Corticoide oral =09	
Pulso terapia com ciclofosfamida (usado em alta dose para indução de remissão em doenças autoimunes graves) =01	
Sem medicação	22 (32%)

Legenda:¹ Quantidade de Pacientes**csDMARD:** Medicamentos antirreumáticos sintéticos; **bdMARD:** Medicamentos antirreumáticos biológicos; **Terapia com Corticoide:** Uso de corticoides, incluindo pulsoterapia.**Sem medicação:** Pacientes sem tratamento atual; **História prévia de COVID-19:** Infecção confirmada anteriormente com IgG ≥ 7.1 BAU/mL no T1.**Fonte:** Dados do estudo SAFER, 2024.

Entre os 69 participantes, a distribuição das vacinas seguiu diferentes esquemas. Para a primeira e segunda dose, a maioria recebeu ChAdOx1 nCoV-19 (49%), seguido por CoronaVac (45%) e BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (5,8%). Por ter somente 4 pessoas que fizeram BNT162b2, a análise do esquema primário foi excluída.

Na terceira dose, houve predominância do imunizante BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (74%), enquanto 26% dos participantes receberam ChAdOx1 nCoV-19. Quanto aos esquemas vacinais completos, o mais frequente foi CoronaVac + CoronaVac + BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (41%), seguido por ChAdOx1 nCoV-19 + ChAdOx1 nCoV-19 + BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (28%). Além disso, 22% dos participantes receberam três doses de ChAdOx1 nCoV-19, enquanto 5,8% completaram o esquema com três doses de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). O esquema menos frequente foi CoronaVac + CoronaVac + ChAdOx1 nCoV-19 (4,3%), conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3: Esquemas Vacinais e Tipos de Vacinas Administradas nos 69 pacientes portadores de DRIMs

Características	N = 69
Primeira Dose	
ChAdOx1 nCoV-19	34 (49%)
CoronaVac	31 (45%)
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	4 (5.8%)
Segunda Dose	
ChAdOx1 nCoV-19	34 (49%)
CoronaVac	31 (45%)
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	4 (5.8%)
Terceira Dose	
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	51 (74%)
ChAdOx1 nCoV-19	18 (26%)
Esquemas Vacinais	
CoronaVac + CoronaVac + BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	28 (41%)
ChAdOx1 nCoV-19 + ChAdOx1 nCoV-19 + BNT162b2 (Pfizer-)	19 (28%)
ChAdOx1 nCoV-19 + ChAdOx1 nCoV-19 + ChAdOx1 nCoV-19	15 (22%)
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) + BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) +	4 (5.8%)
CoronaVac + CoronaVac + ChAdOx1 nCoV-19	3 (4.3%)

Legenda: N (%): Frequências absolutas e relativas.

ChAdOx1 nCoV-19: Vacina da AstraZeneca/Oxford; **CoronaVac:** Vacina inativada do Instituto Butantan/Sinovac; **BNT162b2 (Pfizer-BioNTech):** Vacina de mRNA da Pfizer-BioNTech.

Fonte: Dados do estudo SAFER,2024.

9.2 Desfecho 1: Avaliação da Imunogenicidade

Os títulos de IgG aumentaram de 10,25 BAU/mL no T1 para 668,16 BAU/mL no T4, indicando uma resposta satisfatória e sustentada à vacinação (Figura 4). Esses achados são consistentes com o estudo de Hitchon *et al.* (2023) que mostrou que após a 3ª dose (D3), os títulos aumentaram significativamente, alcançando 4.757,5 BAU/mL em uma população de 234 pacientes com Doenças inflamatórias intestinais e algumas DRIMs.

O estudo de MACHADO *et al.*, (2023) também evidenciou que pacientes com DRIMs que receberam reforço heterólogo apresentaram maiores títulos de IgG anti-spike do que aqueles que receberam um reforço homólogo.

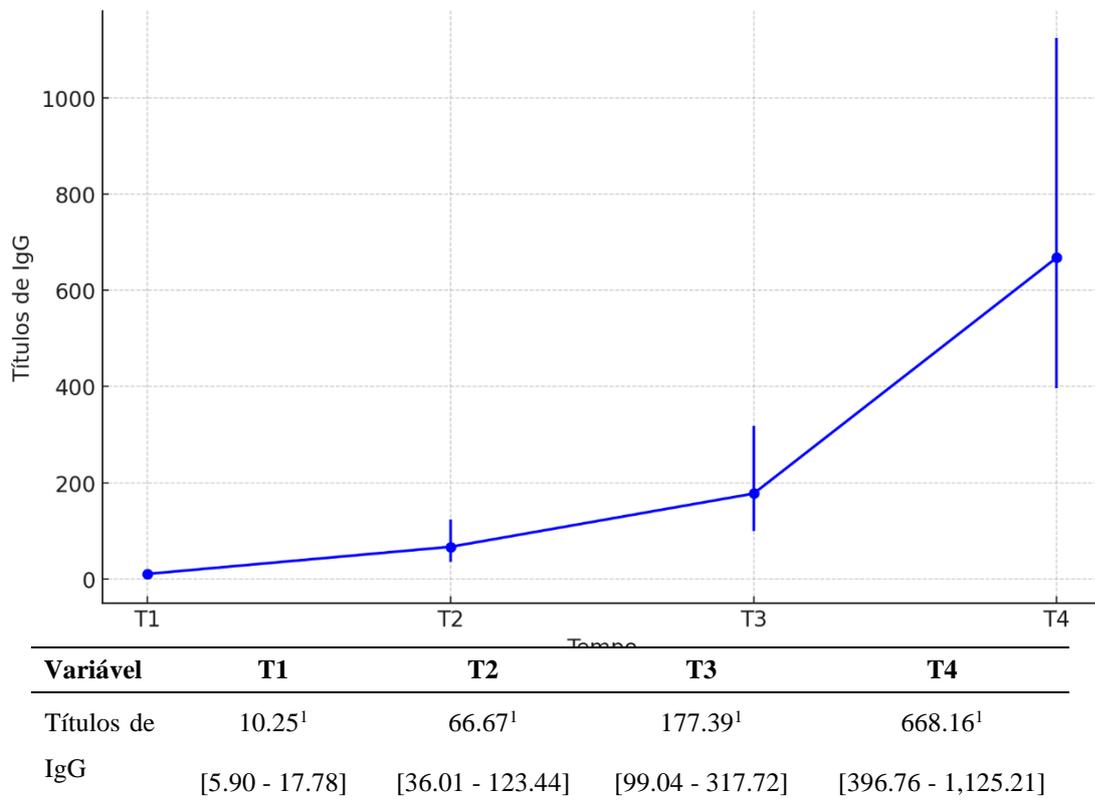


Figura 4 –Avaliação Geral dos Títulos de IgG ao longo dos tempos de coleta. T1, T2, T3, T4: Diferentes momentos de coleta dos títulos de IgG. ¹GMT [95% IC]: Média geométrica dos títulos de IgG (log natural + 1 transformado), com intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

Além disso, a análise estratificada para comparar a evolução dos níveis de IgG nos diferentes tempos de coleta para cada grupo diagnóstico (DMTC, MI, SS e SO) mostrou uma progressão consistente dos níveis de IgG em todos os grupos de doenças ao longo do tempo, evidenciando uma resposta imunológica positiva (Tabela 4). A amplitude dos intervalos de confiança reforça a confiabilidade estatística, enquanto o uso do teste de Kruskal-Wallis demonstra rigor analítico. No entanto, os p-valores não indicaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, limitando interpretações clínicas e a aplicabilidade prática dos dados. A alta variabilidade nos intervalos de confiança, especialmente em grupos menores como DMTC e MI, e os tamanhos amostrais desequilibrados comprometem a precisão das estimativas. Apesar do aumento geral dos títulos de IgG, a falta de significância estatística reduz o impacto das descobertas no contexto diagnóstico ou prognóstico. Estudos futuros

com maior equilíbrio amostral e análise complementar seriam benéficos para refinar as conclusões.

Tabela 4: Evolução dos Títulos de IgG por Grupo Diagnóstico no Estudo

Características	DMTC (n=9)	ES (n=29)	MI (n=11)	SS (n=20)	p-valor
Tempo (T1)	6.09 [1.08 - 34.44]	6.27 [2.76 - 14.25]	11.69 [2.84 - 48.11]	24.53 [7.65 - 78.63]	0.12
Tempo (T2)	125.89 [17.54 - 903.31]	42.08 [16.77 - 105.59]	74.40 [12.27 - 451.10]	91.90 [25.03 - 337.45]	0.6
Tempo (T3)	306.90 [66.52 - 1,415.86]	159.87 [64.58 - 395.76]	132.07 [30.18 - 578.00]	189.56 [49.32 - 728.60]	0.8
Tempo (T4)	658.70 [108.54 - 3,997.34]	592.03 [253.63 - 1,381.96]	1,047.81 [303.94 - 3,612.20]	625.72 [213.47 - 1,834.13]	>0.9

Legenda: DMTC: Doença Mista do Tecido Conjuntivo (n=9); ES: Esclerose Sistêmica (n=29); MI: Miopatias Inflamatórias (n=11) SS: Síndrome de Superposição (n=20). Tempo Avaliado (T1, T2, T3, T4): Momentos distintos da avaliação dos títulos de IgG. ¹GMT [95% IC]: Média geométrica dos títulos de IgG (log natural + 1 transformado), com intervalo de confiança de 95%. p-valor: Indica a significância estatística da análise de Kruskal-Wallis para as diferenças entre os grupos nos diferentes tempos.

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

Na linha de base, 39% (n=27/69) tinham IgG positivo (> 7,1 BAU/mL), indicando contato prévio com o vírus SARS-Cov-2 (pré-exposição). Esses indivíduos apresentaram níveis de Ac IgG significativamente mais elevados em todos os tempos de coleta (T1, T2, T3 e T4) quando comparados a pacientes sem exposição prévia (Tabela 5). Esses dados corroboram com os estudos de Cerqueira et. al., 2022 e Dobaño et. al., 2022 que mostraram que indivíduos previamente infectados apresentam aumentos ainda maiores nas respostas de células T e células B após a vacinação, em comparação com aqueles sem infecção prévia.

Tabela 5: Comparação por exposição ao vírus SARS-CoV-2 pré-vacina

Tempo avaliado	Não pré-expostos N = 42 ¹	Pré-expostos N = 27 ¹	p-valor ²
T1	1.92 [1.67 - 2.19]	138.98 [80.89 - 238.80]	<0.001
T2	13.10 [7.71 - 22.27]	837.77 [500.33 - 1,402.80]	<0.001
T3	70.77 [32.26 - 155.28]	740.82 [430.58 - 1,274.59]	<0.001
T4	289.43 [140.15 - 597.72]	2,455.18 [1,693.84 - 3,558.72]	<0.001

Legenda: Tempo Avaliado (T1, T2, T3, T4): Momentos distintos da avaliação dos títulos de IgG. Não Pré-Expostos (N = 42): Indivíduos sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2. Pré-Expostos (N = 27): Indivíduos com exposição prévia ao SARS-CoV-2, indicada por IgG ≥ 7.1 BAU/mL no T1. ¹GMT [95% IC]: Média geométrica dos títulos de IgG (log natural + 1 transformado), com intervalo de confiança de 95%. p-valor: Significância estatística da diferença entre os grupos, calculada pelo teste de soma dos postos de Wilcoxon.

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

A análise comparativa dos títulos de IgG entre os imunizantes ChAdOx1 nCoV-19 e BNT162b2 revelou diferenças significativas após a dose de reforço. No tempo T3, os títulos de IgG foram semelhantes entre os dois grupos (167,58 vs. 180,99; $p=0,8$), indicando uma resposta imunológica equivalente nesse momento da vacinação. No entanto, no tempo T4, observou-se um aumento expressivo nos títulos de IgG nos indivíduos vacinados com BNT162b2 (908,22) em comparação àqueles imunizados com ChAdOx1 nCoV-19 (280,01), com diferença estatisticamente significativa ($p=0,009$) (Tabela 6).

Cruz *et al.* (2023), no estudo SAFER com 107 pacientes de AR, evidenciaram que o reforço heterólogo com BNT162b2 levou a um aumento significativo dos títulos de IgG em comparação com regimes homólogos (Cruz *et al.*, 2023). Esses achados sugerem que a vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) pode induzir uma resposta imunológica mais eficaz e sustentada a longo prazo, especialmente após a dose de reforço, em comparação à vacina ChAdOx1 nCoV-19.

Tabela 6: Comparação dos Títulos de IgG entre as vacinas na dose de reforço.

Tempo de coleta	ChAdOx1 nCoV-19 N = 18	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) N = 51	p-valor ²
T3	167.58 ¹ [51.24 - 548.07]	180.99 ¹ [90.50 - 361.97]	0.8
T4	280.01 ¹ [101.12 - 775.37]	908.22 ¹ [496.62 - 1,660.99]	0.009

Legenda: T3, T4: Momentos distintos da avaliação dos títulos de IgG. ChAdOx1 nCoV-19: Vacina da AstraZeneca/Oxford. BNT162b2 (Pfizer-BioNTech): Vacina de mRNA da Pfizer-BioNTech. ¹GMT [95% IC]: Média geométrica dos títulos de IgG (log natural + 1 transformado), com intervalo de confiança de 95%. ²p-valor: Teste de soma dos postos de Wilcoxon para comparação estatística entre os grupos.

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

A superioridade da BNT162b2, uma vacina baseada em mRNA, em relação à ChAdOx1 nCoV-19 (vacina de vetor viral) no cenário de reforço, corrobora estudos prévios. A tecnologia de mRNA é conhecida por induzir uma resposta imunológica mais eficiente e sustentada, devido à sua capacidade de estimular tanto a imunidade humoral quanto celular. Um estudo de revisão sistemática e meta-análise afirmou que a vacina BNT162b2 resultou em níveis de IgG mais elevados em pacientes com AR e LES, em comparação com aqueles que receberam a vacina ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (SAKURABA *et al.*, 2022, p. 21).

Além disso, a pesquisa de Bansal *et al.* (2021) sugere que as vacinas de mRNA induzem exossomos circulantes contendo a proteína spike antes mesmo da produção de Ac, o que pode representar um mecanismo imunológico adicional para ativação do sistema imune. A importância de reforços vacinais, especialmente de vacinas de mRNA, foi reforçada por García-Beltrán *et al.* (2021), que demonstraram que essas doses de reforço melhoram a imunidade neutralizante contra variantes altamente divergentes.

Esses achados reforçam a potencial vantagem de regimes heterólogos para indivíduos com sistemas imunológicos comprometidos, indicando um aprimoramento na proteção vacinal e sublinhando a importância de estratégias de reforço vacinal, particularmente com vacinas de mRNA.

9.3 Desfecho 2 – Análise da Frequência de Soroconversão (FC)

Frequência de Soroconversão Global em Indivíduos Não Pré-expostos:

Os dados da soroconversão (FC) dos 61% (n=42/69) dos indivíduos não pré-expostos foram definidos com um título de IgG ≥ 7 BAU/ml, e a análise dos dados revelou um aumento significativo na Frequência de FC ao longo dos tempos avaliados (T2, T3 e T4), especialmente após as doses subsequentes das vacinas (Tabela 7).

Tabela 7: Frequência de Soroconversão Geral dos indivíduos não pré-expostos

	FC até T2	FC até T3	FC até T4
Característica	Sim N = 26	Sim N = 32	Sim N = 37
Geral	26 / 42 (62%)	32 / 42	37 / 42 (88%)

Legenda: N (%): Frequências absolutas e relativas. (IgG ≥ 7 BAU/mL). (%) Percentual de FC por intervalo de tempo.

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

Da mesma forma, foi avaliada a Frequência de FC por doenças (Tabela 8). As taxas de soroconversão (FC) variaram entre os grupos estudados, com pacientes com DMTC e MI apresentando FC mais elevada e rápida, enquanto aqueles com SS e ES apresentaram taxas menores, especialmente no T2. Esses resultados podem ser explicados pelo perfil imunológico das doenças, pelo uso de imunossupressores e pela atividade inflamatória subjacente. (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2022; AL-HAIDERI *et al.*, 2023).

Por outro lado, o tamanho reduzido da amostra, especialmente nos grupos de DMTC e MI, pode ter influenciado os achados, tornando-os mais suscetíveis a flutuações estatísticas e viés de seleção. Apesar das diferenças iniciais, todos os grupos apresentaram aumento progressivo na FC ao longo do tempo, indicando que, mesmo em pacientes com resposta imunológica inicial mais fraca, a imunogenicidade foi alcançada posteriormente.

Tabela 8: Frequência de Soroconversão por doença (IgG \geq 7 BAU/mL)

Doença	T2 (N/%)	T3 (N/%)	T4 (N/%)	p-valor (T2 vs T4)
DMTC	6/6 (100%)	6/6 (100%)	5/6 (83%)	0.001
ES	13/21 (62%)	16/21 (76%)	18/21 (86%)	0.009
MI	3/6 (50%)	5/6 (83%)	6/6 (100%)	0.013
SS	4/9 (44%)	5/9 (56%)	8/9 (89%)	0.025

Legenda: DMTC: Doença Mista do Tecido Conjuntivo; ES: Esclerose Sistêmica; MI: Miopatias Inflamatórias. SS: Síndrome de Superposição. T2, T3, T4: Momentos de avaliação da soroconversão. N/%: Percentual de indivíduos soroconvertidos. p-valor (T2 vs T4): Comparação estatística da soroconversão entre os tempos T2 e T4, utilizando o Teste de Qui-quadrado.

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

A Frequência de Soroconversão também foi analisada por classe de medicamentos naqueles não pré-expostos, permitindo avaliar a resposta imunológica exclusivamente em indivíduos que não tiveram contato anterior com o vírus (Tabela 9). Dentre os csDMARDs, destacaram-se HCQ (23%), MTX (20%) e MMF (20%). Além disso, 42 pacientes utilizavam csDMARDs, sendo comuns combinações como azatioprina + cloroquina (7,1%) e cloroquina + metotrexato (7,1%) (Anexos 1 e 2).

Os resultados da Frequência de FC indicam diferenças na soroconversão conforme o uso de medicamentos imunossupressores. Dessa forma, foi possível identificar o impacto do uso de diferentes regimes terapêuticos na geração de Ac, sem interferências da imunidade pré-existente.

Tabela 9: Soroconversão ao longo do tempo por classe de medicamentos dos indivíduos não pré-expostos ao SARS-CoV-2

Classe de Medicamentos			FC em T2	FC em T3	FC em T4
DMARDs	Convencionais	Sintéticos	14 / 26 (54%)	17 / 26 (65%)	21 / 26 (81%)
(csDMARDs)					
DMARDs Biológicos (bDMARDs)			1 / 3 (33%)	1 / 3 (33%)	1 / 3 (33%)
Terapia com Corticoide			2 / 6 (33%)	3 / 6 (50%)	5 / 6 (83%)
Sem medicação			11 / 13 (85%)	13 / 13 (100%)	13 / 13 (100%)

Legenda: N (%): Frequências absolutas e relativas.

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

A soroconversão variou entre os grupos. Indivíduos sem medicação apresentaram a maior Frequência (85% em T2), atingindo 100% em T3 e T4, semelhante ao grupo de controle em estudos prévios. Isso é consistente com Soy et al. (2021), que destacaram que pacientes sem imunossupressão apresentam uma resposta sorológica

comparável à de indivíduos saudáveis, reforçando a necessidade de estratégias para melhorar a imunogenicidade em pacientes imunossuprimidos.

No grupo csDMARDs, a soroconversão aumentou de 54% (T2) para 81% (T4). Isso está alinhado com Bugatti et al. (2021), que demonstraram que MTX e corticosteroides reduzem significativamente a imunogenicidade das vacinas mRNA. Da mesma forma, Sonaglia et al. (2022) observaram que pacientes em tratamento com DMARDs apresentaram taxas menores de resposta vacinal, com impacto especialmente em usuários de inibidores de TNF e JAK.

Pacientes em corticoides tiveram resposta inicial menor (33% em T2), mas atingiram 83% em T4. Os achados são consistentes com Venkat et al. (2023), que mostraram que pacientes em uso de corticosteroides apresentavam menor soroconversão e risco aumentado de infecção grave por COVID-19.

O grupo bDMARDs manteve uma resposta constante de 33% em todas as medições. Isso está de acordo com Syversen et al. (2022), que analisaram 1.647 pacientes na Noruega e constataram que a resposta imunológica era significativamente menor entre aqueles recebendo terapia imunossupressora com inibidores de fatores de necrose tumoral, inibidores de JAK ou abatacepte. No entanto, devido ao número reduzido de participantes nesse grupo (n=3), esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois podem não refletir uma tendência populacional confiável.

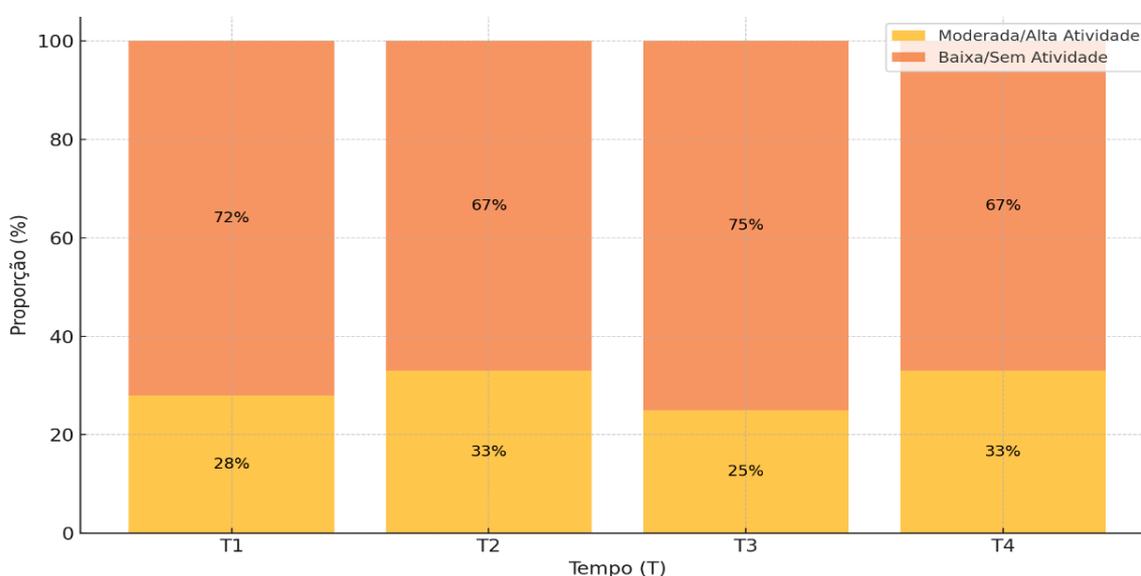
Pacientes que usavam imunossupressores apresentaram resposta vacinal reduzida no T2 (40%), melhorando até 80% no T4. Esses achados são consistentes com Bugatti et al. (2021), que relataram que o uso de DMARDs e imunossupressores reduz a imunogenicidade das vacinas.

Pacientes que utilizavam HCQ apresentaram FC intermediária (75%-88%), sugerindo um impacto moderado, mas não significativo na resposta vacinal. Segundo Esmer-Vilomara et al. (2021), a HCQ não interfere diretamente na resposta imunológica, mas seu uso prolongado pode estar associado a efeitos adversos cardíacos.

Os resultados sugerem que csDMARDs e corticoides retardam, mas não impedem a soroconversão, enquanto os bDMARDs reduzem significativamente a resposta imune. A imunossupressão impacta a geração de Ac, reforçando a necessidade de estratégias personalizadas, como doses de reforço ou ajustes terapêuticos. O monitoramento rigoroso desses pacientes é essencial para otimizar a proteção imunológica.

9.4 Desfecho 3 – Avaliação da Atividade da Doença

A análise da atividade da doença nos 69 pacientes avaliados indicou que a maioria permaneceu com baixa ou nenhuma atividade após a vacinação contra a COVID-19. Os dados demonstraram que não houve um aumento significativo na atividade da doença nos diferentes grupos analisados, reforçando a segurança da imunização para pacientes com DRIMs (Figura 5).



	T1	T2	T3	T4	p-valor ²
Atividade da Doença¹	3 [1 - 5]	3 [0 - 5]	2 [0 - 4]	2 [0 - 5]	0.5
Atividade da Doença²					0.8
Moderada/Alta atividade	17 / 60	12 / 36	13 / 52	15 / 45	
Baixa/Sem atividade	43 / 60	24 / 36	39 / 52	30 / 45	

Figura 5 - Evolução da Atividade da Doença ao Longo do Tempo no Estudo

Legenda:

Atividade da Doença¹ (Valor): Mediana da pontuação de atividade da doença com intervalo interquartil (Q1 - Q3).

Atividade da Doença² (> 4): Proporção de pacientes com atividade moderada/alta. **Moderada/Alta Atividade:** Número absoluto e percentual de indivíduos com atividade da doença significativa em cada tempo de avaliação.

Baixa/Sem Atividade: Número absoluto e percentual de indivíduos com atividade da doença baixa ou ausente em cada tempo de avaliação. **Kruskal-Wallis:** Teste não paramétrico para comparação das medianas entre os tempos.

Qui-quadrado de Pearson: Comparação entre as proporções de atividade da doença em diferentes momentos.

p-valor: Significância estatística das diferenças entre os tempos avaliados ($p < 0.05$ indica diferença significativa).

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

A ausência de diferença significativa na atividade da doença após a vacinação pode estar associada a diversos fatores clínicos e metodológicos. Um dos principais aspectos a considerar é o tamanho da amostra. Com um N de 69, o poder estatístico do estudo é reduzido, dificultando a detecção de pequenas diferenças entre os grupos. Em uma amostra maior, variações sutis na atividade da doença poderiam se tornar estatisticamente significativas. Outro fator relevante é a estabilidade da doença antes da vacinação. Caso os pacientes já estivessem com a doença relativamente controlada, a probabilidade de uma piora significativa após a imunização seria menor. Além disso, a manutenção do tratamento imunossupressor e imunobiológico pode ter sido essencial para evitar variações na atividade da doença, como destacado na literatura.

A segurança da vacinação também deve ser considerada. Estudos prévios, como os de Furer et al. (2021) e Teixeira et al. (2023), demonstraram que a imunização contra a COVID-19 não está associada a um aumento na atividade inflamatória em pacientes com doenças autoimunes. Da mesma forma, Fernandes et al. (2021) reforçam que pacientes com DRIMs podem manter estabilidade clínica após a vacinação, sem impacto direto na atividade da doença. Esses achados reforçam a hipótese de que a vacinação, por si só, não atua como um gatilho para exacerbações da doença.

Por fim, o tempo de avaliação também pode ter impactado os achados suficientes para que eventuais mudanças clínicas se manifestassem. Um acompanhamento mais prolongado poderia fornecer informações adicionais e revelar padrões distintos ao longo do tempo. Dessa forma, a ausência de diferença significativa na atividade da doença observada no nosso estudo pode ser explicada pela combinação desses fatores, reforçando a segurança da vacina, a importância da manutenção do tratamento e a necessidade de considerar as limitações metodológicas ao interpretar os achados.

9.5 Desfecho 4 - Avaliação das variáveis envolvidas na Imunogenicidade

Por fim, a análise de regressão linear simples identificou diversos fatores associados à resposta imunológica à vacinação contra a COVID-19 em pacientes com DRIMs. Os resultados evidenciam a complexidade das variáveis envolvidas, com

destaque para a pré-exposição ao SARS-CoV-2, o tipo de vacina administrada, o reforço vacinal, o uso de imunossupressores e DMARDs, além de fatores clínicos e terapêuticos. (Tabela 10).

Tabela 10: Avaliação das variáveis envolvidas na Imunogenicidade

Variáveis Envolvidas	N	Beta	95% IC ¹	p-valor
Gênero	69			
Masculino		—	—	
Feminino		0.86	-0.54, 2.3	0.2
Idade	69	0.03	-0.01, 0.08	0.2
Comorbidades	69	-0.32	-1.4, 0.72	0.5
Pré-exposição ao SARS-Cov-2	69	2.1	1.2, 3.1	<0.001
Atividade da Doença	60			
Moderada/Alta		—	—	
Sem Atividade/Baixa		0.02	-1.3, 1.3	>0.9
Dose de reforço	69			
ChAdOx1 nCoV-19		—	—	
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)		1.2	0.04, 2.3	0.047
Terapêutica				
Sem medicação	69	1.3	0.20, 2.3	0.023
csDMARDs	69	-1.2	-2.3, -0.23	0.019
bDMARDs	69	-2.0	-3.9, -0.04	0.049
Terapia com corticoide	69	0.30	-1.1, -1.7	0.7

Legenda:

Beta: Coeficiente de regressão linear simples, indicando o efeito da variável sobre os títulos de IgG.

IC¹ (Intervalo de Confiança 95%): Margem de variação estimada para o coeficiente beta.

p-valor: Probabilidade estatística associada à variável (valores < **0.05** indicam significância estatística).

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

A pré-exposição ao SARS-CoV-2 foi identificada como um dos fatores mais significante, com um coeficiente beta de 2,1 (IC95%: 1,2 - 3,1, $p < 0,001$), indicando que indivíduos previamente expostos ao vírus desenvolveram uma resposta imune significativamente maior após a vacinação. Esses achados estão em consonância com a literatura, que aponta a exposição prévia como um fator que induz uma memória imunológica intensa, potencializando a resposta ao imunizante, como demonstrado por TEIXEIRA *et al.* (2023).

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) foi associada a uma resposta imune inferior à CoronaVac, com um coeficiente beta de -1,5 (IC95%: -2,5 a -0,51,

$p = 0,004$) 28 dias após a primeira dose. Por outro lado, a vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) não apresentou associação significativa quando comparada à CoronaVac na primeira dose, mas foi associada a um aumento significativo da resposta imune após a dose de reforço ($\beta = 1,2$; IC95%: 0,04 a 2,3; $p = 0,047$), indicando o benefício da vacinação heteróloga, como evidenciado por Cruz *et al.* (2021) onde indicou que vacinas de mRNA (Pfizer e Moderna) geram respostas maiores, enquanto as vacinas de vetor viral podem apresentar menor imunogenicidade inicial. HITCHON *et al.*, (2023) também evidenciou que vacinas de mRNA como reforço aumentam a resposta imunológica, mesmo em pacientes imunossuprimidos.

Os csDMARDs e bDMARDs reduziram significativamente a resposta imune, indicando um efeito negativo da imunossupressão sobre a soroconversão, corroborando com o estudo de Bugatti *et al.* (2021) que revelou que MTX e GC reduzem a imunogenicidade das vacinas, o que pode explicar os resultados encontrados. Além disso, a meta-análise conduzida por Akiyama *et al.* (2021) apontou que pacientes com doenças reumáticas apresentam um risco aumentado de complicações graves por COVID-19.

Esses resultados indicam que a resposta imunológica não foi significativamente afetada por idade, gênero ou atividade da doença. Estudos como o de Fernandes *et al.* (2021) reforçam que pacientes com doenças autoimunes podem manter estabilidade clínica após a vacinação, sem impacto direto na atividade da doença.

10. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a imunidade híbrida, decorrente da combinação de infecção prévia foi um fator importante para o aumento dos títulos de IgG. A administração de reforços heterólogos com vacinas de mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) apresentou um impacto mais significativo nessa população, ressaltando a importância de estratégias de reforço para otimizar a proteção contra a COVID-19, principalmente contra novas variantes. O uso de RTX, HCQ e MTX foram fatores significativos para uma menor resposta na soroconversão dos títulos. Os fatores como idade, gênero, comorbidades e atividade da doença demonstraram não ter influência das vacinas utilizadas.

REFERÊNCIAS

ABDULWAHED, A. A.; ALSINANI, A. A.; ALSAEED, N. A. A.; HEJAZY, A. Overview on Mixed Connective-Tissue Disease (MCTD). *Journal of Pharmaceutical Research International*, v. 34, n. 50A, p. 23-29, 2022. DOI: <10.9734/jpri/2022/v34i50A36263>.

AGUILA, L. A. *et al.* Características clínicas e laboratoriais de síndromes de superposição de miopatias inflamatórias idiopáticas associadas a lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica ou artrite reumatoide. *Reumatologia Clínica*, v. 33, p. 1093-1098, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2730-z>. Acesso em: 18 dez. 2024.

AKIYAMA, S.; HAMDEH, S.; MICIC, D. *et al.* Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 80, p. 384-391, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218497>. Acesso em: 28 dez. 2024.

AL-HAIDERI, M. *et al.* Immunogenicity of COVID-19 vaccines in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, v. 26, n. 7, p. 1227-1234, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1756-185x.14713>. Acesso em: 20 dez. 2024.

ALTMANN, D.; BOYTON, R. SARS-CoV-2 T cell immunity: specificity, function, durability, and role in protection. *FCience Immunology*, v. 5, 2020. DOI: <10.1126/FCiimmunol.abd6160>.

BAZÁN, Alana; OLIVEIRA, Marianne; PERES, Alessandra. A evolução do diagnóstico da doença mista do tecido conjuntivo. *Clinical & Biomedical Research*, v. 39, p. 89-96, 1 jun. 2019. DOI: 10.4322/2357-9730.87201.

BANSAL, V.; PERINCHERI, S.; FOX, G. *et al.* Cutting edge: circulating exosomes with COVID spike protein are induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccination prior to development of antibodies. *The Journal of Immunology*, v. 207, n. 10, p. 2405-2410, 2021. DOI: <10.4049/jimmunol.2100637>.

BUGATTI, S.; FILIPPINI, M.; MESSINA, N. *et al.* Methotrexate and glucocorticoids, but not anti-cytokine therapy, reduce immunogenicity of BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *The Lancet Rheumatology*, 2021. DOI: <10.1016/S2665-9913(21)00212-1>.

CALEIRO, M. T. C.; ASSAD, A. P. L.; MIOSSI, R. Doença mista do tecido conjuntivo. In: MOREIRA, C.; SHINJO, S. K. (org.). *Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia*. Barueri: Manole, 2023.

CERQUEIRA-SILVA, T. *et al.* Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), and Ad26.COV2.S among individuals with previous

SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 22, n. 6, p. 791-801, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00140-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00140-2). Acesso em: 9 dez. 2024.

CHADHA, J.; KHULLAR, L.; MITTAL, N. Facing the wrath of enigmatic mutations: a review on the emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 variants amid coronavirus disease-19 pandemic. *Environmental Microbiology*, v. 24, n. 6, p. 2615–2629, 2021. DOI: <10.1111/1462-2920.15687>.

CHEVALIER, K. *et al.* Clinical presentation, course and prognosis of patients with mixed connective tissue disease: a French cohort study. *Journal of Internal Medicine*, v. 295, p. 532-543, 2024. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13752>. Acesso em: 28 dez. 2024.

CRUZ, R. S.; SILVA, L. M.; SOUZA, T. F. *et al.* Vacinas contra a COVID-19: um panorama dos imunizantes disponíveis e seus mecanismos de ação. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*, v. 22, p. 1-15, 2021. DOI: <10.1590/1809-68252021v22e59302>.

CRUZ, V. *et al.* Safety and immunogenicity of two heterologous vaccine schedules against SARS-CoV-2 in patients with rheumatoid arthritis: Brazilian multicenter study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2023. Disponível em DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.4213

CUTOLO, M. *et al.* Padrões videocapilares de prega ungueal e autoanticorpos séricos na esclerose sistêmica. *Rheumatology*, v. 43, n. 6, p. 719–726, 2004. DOI: <10.1093/rheumatology/keh156>.

DALAKAS, M.; HOHLFELD, R. Polymyositis and dermatomyositis. *The Lancet*, v. 362, p. 971-982, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14368-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14368-1). Acesso em: 18 dez. 2024.

DEL VALLE, D. D. *et al.* An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, 2020. DOI: <10.1038/s41591-020-1051-9>.

DING, Y. *et al.* Immunosuppressive therapy in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A systematic review. *International Journal of Rheumatic Diseases*, v. 25, n. 9, p. 982–990, 2022. DOI: <10.1111/1756-185X.14368>.

DISTLER, O. *et al.* Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 26, p. 2518–2528, jun. 2019.

DOBAÑO, C. *et al.* Eleven-month longitudinal study of antibodies in SARS-CoV-2 exposed and naïve primary health care workers upon COVID-19 vaccination. *Immunology*, v. 167, n. 4, p. 528-543, 2022. DOI: 10.1111/imm.13551.

DOBLOUG, C. *et al.* Prevalência e características clínicas de polimiosite e dermatomiosite em adultos: dados de uma coorte norueguesa grande e não

selecionada. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 74, p. 1551-1556, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205127>. Acesso em: 18 dez. 2024.

DOSKALIUK, B. *et al.* Long-term safety of COVID vaccination in individuals with idiopathic inflammatory myopathies: results from the COVAD study. *Rheumatology International*, v. 43, p. 1651-1664, 2023. DOI: <10.1007/s00296-023-05345-y>. Acesso em: 4 out. 2024.

D'SILVA, K. M.; SERLING-BOYD, N.; WALLWORK, R. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 79, p. 1156-1162, 2020. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/79/8/1156>. Acesso em: 28 dez. 2024.

ENGLERT, H. *et al.* A positividade do anticorpo antitopoisomerase é anterior às anormalidades da capilaroscopia da prega ungueal na esclerodermia: classificação postulada de "pré-esclerodermia". *Internal Medicine Journal*, v. 41, 2011. DOI: <10.1111/j.1445-5994.2010.02381.x>.

ESMER-VILOMARA, R.; DOLADER, P.; SABATÉ-ROTÉS, A. *et al.* Evolución del intervalo QTc en pacientes con infección SARS-CoV-2 tratados con fármacos antivirales. *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*, v. 96, p. 213-220, 2021. DOI: <10.1016/j.anpedi.2021.04.009>.

FAVALLI, E. G. *et al.* Impact of corticosteroids and immunosuppressive therapies on symptomatic SARS-CoV-2 infection in patients with chronic inflammatory arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy*, v. 22, n. 290, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02395-6>.

FERNANDES, V.; LIMA, V. P. D. S. E.; CESAR, L. C. S. I. S. *et al.* COVID-19 – Plano de Enfrentamento para Serviços de Terapia Assistida em Doenças Autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 24, p. 71-74, 2021. DOI: <10.17921/1415-5141.2020V24N1P71-74>.

FERRI, C.; URSINI, F.; GRAGNANI, L. *et al.* Immunogenicity of mRNA-based COVID-19 vaccines in patients with autoimmune systemic diseases: a multi-center study. *Journal of Autoimmunity*, v. 125, p. 102744, 2021. DOI: <10.1016/j.jaut.2021.102744>.

FLORES-VEGA, V. R.; SANTOS-PRECIADO, J. I.; MONROY-MOLINA, J. V. *et al.* SARS-CoV-2: evolution and emergence of new viral variants. *Viruses*, v. 14, n. 4, p. 653, 2022. DOI: <10.3390/v14040653>.

FRANCO, A.; MIOSSI, R. Doença mista do tecido conjuntivo – critérios classificatórios. *Revista Paulista de Reumatologia*, v. 21, n. 1, p. 72-76, 2022. DOI: <10.46833/reumatologiasp.2022.21.1.72-76>.

FREITES, D.; LEON, L.; MUCIENTES, A. *et al.* Risk factors for hospital admission related to COVID-19 in inflammatory rheumatic diseases. *medRxiv*, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20101584>.

FRIEDMAN, M. A.; WINTHROP, K. L. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and muFCuloskeletal diseases. *Rheumatic Disease Clinics*, v. 43, n. 1, p. 1-13, 2017. DOI<10.1136/annrheumdis-2021-221244>.

FURER, V.; EVIATAR, T.; ZISMAN, D. *et al.* Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2021. DOI: <10.1136/annrheumdis-2021-220647>.

GARCÍA-BELTRÁN, W.; ST. DENIS, K. S.; HOELZEMER, A. *et al.* mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Ômicron variant. *medRxiv*, 2021. DOI: <10.1101/2021.12.14.21267755>.

GRIFONI, A. *et al.* Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, v. 181, p. 1489-1501.e15, 2020. DOI: <10.1016/j.cell.2020.05.015>.

GUIMARÃES, R. Vacinas anticovid: um olhar da saúde coletiva. Núcleo de Bioética e Ética Aplicada, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.24542020>. Acesso em: 18 dez. 2024.

HABER, J. S.; VALDES-RODRIGUEZ, R.; YOSIPOVITCH, G. Chronic pruritus and connective tissue disorders: Review, gaps, and future directions. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 17, n. 5, p. 445–449, 2016. DOI: <10.1007/s40257-016-0201>.

HILLUS, D. *et al.* Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 9, p. 1255-1265, 2021. Disponível em DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00357-X.

HITCHON, Carol A.; MARRIE, Ruth Ann. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccines in individuals with immune-mediated inflammatory diseases: a prospective cohort study. *BMJ Open*, v. 13, e071397, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-071397>.

HOTEIT, R.; YASSINE, H. M. Biological properties of SARS-CoV-2 variants: epidemiological impact and clinical consequences. *Vaccines*, v. 10, n. 6, p. 919, 2022. DOI: <10.3390/vaccines10060919>.

HUANG, L.-M. *et al.* SARS-CoV-2 variants: evolution, spike protein. *Biomedical Journal*, v. 45, p. 573-579, 2022. DOI: <10.1016/j.bj.2022.04.006>.

HYSA, E. *et al.* Autoanticorpos específicos e progressão de danos microvasculares avaliados por videocapilaroscopia de prega ungueal na esclerose sistêmica: existem associações peculiares? Uma atualização. *Anticorpos*, v. 12, 2023. DOI: <10.3390/antib12010003>.

IACCARINO, L. *et al.* Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmunity Reviews*, v. 12, n. 3, p. 363-373, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.004>. Acesso em: 20 dez. 2024.

JARA, A.; UNDURRAGA, E. A.; ZUBIZARETA, J. R. *et al.* Effectiveness of homologous and heterologous booster doses for an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a large-scale prospective cohort study. *The Lancet Global Health*, v. 10, n. 6, p. e798-e806, jun. 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00112-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00112-7). Acesso em: 9 dez. 2024.

JIA, Z.; GONG, W. Will mutations in the spike protein of SARS-CoV-2 lead to the failure of COVID-19 vaccines? *Journal of Korean Medical Science*, v. 36, n. 18, 2021. DOI: <10.3346/jkms.2021.36.e124>.

JOHN, K. J.; SADIQ, M.; GEORGE, T. *et al.* Clinical and immunological profile of mixed connective tissue disease. *International Journal of Rheumatology*, v. 2020, p. 1-6, 2020. DOI: <10.1155/2020/9692030>.

JÚNIOR, J. G. *et al.* Miopatias inflamatórias que se sobrepõem à esclerose sistêmica: uma revisão sistemática. *Clinical Rheumatology*, v. 41, n. 7, p. 1951-1963, jul. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06115-0>. Acesso em: 20 dez. 2024.

KASUKAWA, R. *et al.* Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: KASUKAWA, R.; SHARP, G. C. (eds.). *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1987. p. 41-47.

KAWASAKI, Y.; ABE, H.; YASUDA, J. Comparison of genome replication fidelity between SARS-CoV-2 and influenza A virus in cell culture. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, 2023. DOI: <10.1038/s41598-023-40463-4>.

KHANNA, D. *et al.* The American College of Rheumatology Provisional Composite Response Index for Clinical Trials in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Care & Research*, v. 68, 2016. DOI: <10.1002/acr.22804>.

KRASSELT, M. *et al.* Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions. *Rheumatology*, v. 00, p. 1-9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac089>. Acesso em: 15 out. 2024.

KUCHARZ, E. *et al.* Esclerose sistêmica sine esclerodermia. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, v. 26, n. 5, p. 875–880, 2017. DOI: <10.17219/acem/64334>.

KURKOWIAK, M.; FLETCHER, S.; DANIELS, A. *et al.* Differential RNA editing landFCapes in host cell versus the SARS-CoV-2 genome. *iFCience*, v. 26, n. 11, p. 108031, 2023. DOI: <10.1016/j.iFCi.2023.108031>.

KYAW, M. H. *et al.* Immunogenicity, effectiveness, and safety of inactivated virus (CoronaVac) vaccine in a two-dose primary protocol and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) heterologous booster in Brazil (Immunita-001): a one-year period follow-up phase 4 study. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 918896, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2139/ssrn.4070408>. Acesso em: 18 dez. 2024.

LAM, C.; DWYER, D. E.; GRAY, K. *et al.* SARS-CoV-2 genome sequencing methods differ in their abilities to detect variants from low-viral-load samples. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 59, n. 11, 2021. DOI: <10.1128/jcm.01046-21>.

LEE, S. L. *et al.* Anticorpos anticentrômeros em indivíduos sem doença aparente do tecido conjuntivo. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 52, p. 586–589, 1993. DOI: <10.1136/ard.52.8.586>.

LIAKOULI, V. *et al.* Systemic FClerosis interstitial lung disease: unmet needs and potential solutions. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 20, n. 1, p. 21–32, 2023. DOI: <10.1038/s41584-023-01044-x>. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01044-x>. Acesso em: 26 dez. 2024.

LUNDBERG, I. E. *et al.* 2017 Critérios de classificação da Liga Europeia Contra o Reumatismo/Colégio Americano de Reumatologia para miopatias inflamatórias idiopáticas adultas e juvenis e seus principais subgrupos. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017. DOI: <10.1136/annrheumdis-2017-211468>.

MACHADO, K. L. L. L. *et al.* Immunogenicity and safety according to immunosuppressive drugs and different COVID-19 vaccine platforms in immune-mediated disease: data from Safer Cohort. *Vaccines*, v. 12, p. 19, 2024.

MACHADO, K. L. L. L. *et al.* POS0271: Heterologous COVID-19 booster vaccination produced greater antibody titers in autoimmune disease patients: data from multicentric prospective phase IV SAFER study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2023. Disponível em DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.2023pos0271.

MAGAZINE, N.; ZHANG, T.; HUANG, W.; MCGEE, M. C.; WU, Y.; VEGGIANI, G. Mutations and evolution of the SARS-CoV-2 spike protein. *Viruses*, v. 14, n. 3, p. 640, 2022. DOI: <10.3390/v14030640>.

MAIKAP, D. A. *et al.* Um estudo comparativo de doença mista do tecido conjuntivo e síndromes de sobreposição – Um estudo de centro único da Índia. *Jornal Indiano de Reumatologia*, [s.l.], 2022.

MODERBACHER, C. R. *et al.* Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*, v. 183, p. 996-1012.e19, 2020. DOI: <10.1016/j.cell.2020.09.038>.

MOGA, E.; LYNTON-PONS, E.; DOMINGO, P. The robustness of cellular immunity determines the fate of SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. DOI: <10.3389/fimmu.2022.904686>.

MOINZADEH, P. *et al.* A progressão da doença na síndrome de superposição de esclerose sistêmica é significativamente diferente da esclerose sistêmica cutânea limitada e difusa. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 74, p. 730-737, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204487>. Acesso em: 18 dez. 2024.

MRAK, D.; HEINZ, L. X.; BONELLI, M. *et al.* Accelerated waning of immune responses to a third COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Journal of Autoimmunity*, v. 135, p. 102981, 2023. DOI: <10.1016/j.jaut.2022.102981>.

OLBEI, M. *et al.* SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 2020. DOI: <10.3389/fimmu.2021.629193>.

PARK, J. K. *et al.* COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: clinical guidance. *Journal of Korean Medical Science*, v. 36, n. 6, p. e95, 2021. DOI: <10.3346/jkms.2021.36.e95>.

PELLICANO, C. *et al.* Antibody response to BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA vaccine in adult patients with systemic Scleroderma. *Clinical Rheumatology*, v. 41, n. 9, p. 2755-2763, 2022. DOI: <10.1007/s10067-022-06219-7>.

RACHDI, I. *et al.* Hipertensão pulmonar na síndrome de superposição esclerose sistêmica-lúpus eritematoso. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2019. DOI: <10.1016/j.ancard.2018.10.012>.

RAMAZZOTTI, D.; D'ALIBERTI, D.; MAURI, M. *et al.* Large-scale analysis of SARS-CoV-2 synonymous mutations reveals the adaptation to the human codon usage during the virus evolution. *Virus Evolution*, v. 8, n. 1, 2022. DOI: <10.1093/ve/veac026>.

RAMYA, R.; SWARNALAKSHMI, R.; PREETHI, A.; PRADEEP, R. A case of progressive systemic Scleroderma/lupus overlap syndrome: Presenting with parotid swelling. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, v. 25, n. 2, p. 372, maio/ago. 2021. DOI: <10.4103/0973-029X.325259>.

REINIG, S.; SHIH, S. R. Funções não neutralizantes em anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2. *Biomed Journal*, v. 47, n. 1, 2024. DOI: <10.1016/j.bj.2023.100666>.

SAKETKOO, L. A.; RUSSELL, A.-M.; LAMMI, M. R.; FCHOLAND, M. B. Patient-reported outcome measures in systemic Scleroderma-related interstitial lung disease for clinical practice and clinical trials. *Journal of Scleroderma and Related*

Disorders, v. 5, supl. 2, p. 48–60, 2020. DOI: <10.1177/2397198320904178>. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2397198320904178>. Acesso em: 26 dez. 2024.

SAKURABA, A.; LUNA, A.; MICIC, D. Serologic response to coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, v. 162, n. 1, p. 1340-1343, 2022. DOI: <10.1053/j.gastro.2021.09.055>.

SAMPAIO-BARROS, P. D. *et al.* Vacina SARS-CoV-2 em pacientes com esclerose sistêmica: impacto do subtipo da doença e terapia. *Rheumatology (Oxford)*, v. 61, SI2, p. SI169-SI174, 2022. DOI: <10.1093/rheumatology/keab886>. Disponível em: https://academic.oup.com/rheumatology/article/61/Supplement_2/SI169/6513455.

SEIBOLD, J. R. *et al.* Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic FClerosis-associated interstitial lung disease: Data from the SENFCIS trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 79, n. 11, p. 1478–1484, nov. 2020.

SELVA-O'CALLAGHAN, A. *et al.* Classificação e manejo das miopatias inflamatórias em adultos. *The Lancet Neurology*, v. 17, p. 816-828, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30254-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30254-0). Acesso em: 18 dez. 2024.

SETTE, A.; SIDNEY, J.; CROTTY, S. T cell responses to SARS-CoV-2. *Annual Review of Immunology*, 2022. DOI: <10.1146/annurev-immunol-101721-061120>.

SOBOLEWSKI, P.; ŁAGUN, Z. *et al.* Systemic FClerosis - multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia*, v. 57, n. 4, p. 221–233, 2019. DOI: <10.5114/reum.2019.87619>.

SONAGLIA, A.; COMORETTO, R.; PASUT, E. *et al.* Safety of biologic-DMARDs during COVID-19 outbreak: follow-up study in 1051 rheumatic patients over the first two waves. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2022. DOI: <10.1136/annrhumdis-2022-eular.3067>.

SOUZA, E. J. R.; DANTAS, A. T.; CAPOBIANCO, K. G. Esclerose sistêmica. In: MOREIRA, C.; SHINJO, S. K. (org.). *Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia*. 3. ed. Barueri: Manole, 2023. p. 427.

SOY, M.; KESER, G.; ATAGUNDUZ, P. *et al.* A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases: a non-systematic review. *Clinical Rheumatology*, v. 40, p. 3533-3545, 2021. DOI: <10.1007/s10067-021-05700-z>.

SYVERSEN, Silje W. *et al.* Immunogenicity and Safety of Standard and Third-Dose COVID-19 Vaccination in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Norwegian Study. *Arthritis & Rheumatology*, v. 74, n. 8, p. 1321–1332, 2022. DOI: 10.1002/art.42153. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42153>

TANAKA, Y. *et al.* Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Modern Rheumatology*, v. 31, n. 1, p. 29-33, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1709944>.

TEIXEIRA, M. C. B.; SOUSA, L. M.; SILVA, T. C. R. Prognóstico de pacientes com doenças crônicas não transmissíveis infectados pela COVID-19: revisão integrativa. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, v. 68, 2023. DOI: <10.26432/1809-3019.2023.68.015>.

TIRELLI, C. *et al.* Exploring the role of immune system and inflammatory cytokines in SARS-CoV-2 induced lung disease: a narrative review. *Biology*, v. 12, 2023. DOI: <10.3390/biology12020177>.

TZIOUFAS, A. G. *et al.* A prospective multicenter study assessing humoral immunogenicity and safety of the mRNA SARS-CoV-2 vaccines in Greek patients with systemic autoimmune and autoinflammatory rheumatic diseases. *Journal of Autoimmunity*, v. 125, p. 102743, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102743>. Acesso em: 5 dez. 2024.

VAN DEN HOOGEN, F.; KHANNA, D.; FRANSEN, J.; *et al.*; Critérios de classificação de 2013 para esclerose sistêmica: uma iniciativa colaborativa do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 72, n. 11, p. 1747-1755, nov. 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424. PMID: 24092682.

VAN DER MEER, J. W.; HULSEN, M.; KLOMPENHOUWER, M. *et al.* Recent advancements in the pathophysiology and treatment of dermatomyositis and immune-mediated necrotizing myopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 4301, p. 1-25, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23084301>.

VENKAT, S.; WANG, L. *et al.* Associations of DMARDs with post-acute sequelae of COVID-19: a retrospective cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2023. DOI: <10.1136/annrheumdis-2023-224189>.

WISEMAN, A. C. Medicamentos imunossupressores. *Revista Clínica da Sociedade Americana de Nefrologia*, v. 11, n. 2, p. 332-343, fev. 2016. DOI: <10.2215/CJN.08570814>.

YAP, R. X. L. *et al.* Impact of immunomodulatory therapy on COVID-19 vaccine response in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Vaccines*, v. 12, n. 3, p. 274, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines12030274>. Acesso em: 20 dez. 2024.

YUKI, E. F. N. *et al.* Impacto de terapias distintas na resposta de anticorpos à vacina SARS-CoV-2 no LES. *Arthritis Care & Research*, v. 74, n. 4, p. 562-571, abr. 2022.

ZHENG, M. *et al.* TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nature Immunology*, v. 22, p. 829-838, 2021. DOI: <10.1038/s41590-021-00937-x>

APÊNDICE 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 contato: Escola de Enfermagem de Manaus – Sala 07 Rua Teresina, 495 – Adrianópolis – Manaus – AM, através do telefone (92) 3305-1181 Ramal 2004 e email: cep@ufam.edu.br.

Este estudo também foi analisado pela Comissão Nacional de ética em pesquisa (CONEP), órgão responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo ou se estiver insatisfeito com a maneira como o estudo está sendo realizado, entre em contato com o CONEP, no endereço SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte. CEP: 70719-040, Brasília-DF. Fone: (61) 3315-2150/ 3821 E-mail: cns@saude.gov.br; imprensacns@saude.gov.br

Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado). Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Após ser apresentado(a) e esclarecido(a) sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte como voluntário(a), você deverá rubricar todas as páginas e assinar e datar ao final deste documento elaborado em duas vias. Cada via também será rubricada em todas as páginas e assinada pelo pesquisador responsável, devendo uma via ficar com você, para que possa consultá-la sempre que necessário.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

As principais doenças imunomediadas 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 devacinação 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 duranteo 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 vacinarecebida.

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), UniversidadeFederal 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.

Preteende-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, semDIMIC, que aceitem participar e também estejam incluídos no PNO por serem grupos prioritários como profissionais da saúde,segurança etc.

Procedimentos aos quais será submetido(a):

Os pacientes que receberão vacina COVID-19 pela campanha Nacional, e aceitarem participar do estudo, serão divididos

em dois grupos:

Coorte 1: prospectiva, realizaremos coleta de sangue, através de punção venosa periférica, coletados 10 ml, antes da vacinação e em 5 outros momentos 4 semanas, 3, 6 e 12 meses após a segunda dose da vacina. Além disso, antes de cada doseda vacina você terá uma avaliação clínica, com exame clínico completo e questionários sobre atividade de doença com um dosmédicos da pesquisa, além de responder questionários sobre possíveis eventos adversos locais e sistêmicos pós vacina. Será solicitado que você preencha um diário de registro de eventos adversos durante 42 dias após cada dose da vacina a ser devolvidona visita médica consecutiva. Poderão ser incluídos pacientes vacinados com qualquer uma das vacinas disponíveis e aprovadaspelos órgãos regulatórios do País, desde que não tenha componentes vivos atenuados.

coorte 2: retrospectiva, realizaremos coletas de sangue, através de punção venosa periférica, coletados 10ml, no dia da inclusão dos participantes e nos momentos seguintes a partir da inclusão seguindo o protocolo do estuo. Poderão ser incluídos pacientes vacinados com qualquer uma das vacinas disponíveis e aprovadas pelos órgãos regulatórios do País, desde que não tenha componentes vivos atenuados.

Para todos os grupos: Serão coletadas informações médicas do prontuário, faremos perguntas adicionais relacionadas à suasituação 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 qualquermomento 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 duranteessa pesquisa será armazenado por 10 anos em biorrepositório (conservado em freezer) para processamento posterior. Esclarece-se que, em caso de utilização das amostras em pesquisas futuras, a utilização da amostra será novamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital (e, se for o caso, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, a CONEP) e o participante será contatado novamente para autorizar o novo uso dessa amostra, sendo assinado um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O pesquisador é responsável por coletar, armazenar adequadamente e descartar quando for de vontade do paciente, por inadequação por critérios de qualidade, por iniciativa da instituição ou dissolução do biorrepositório. O gerenciamento do biorrepositório está previsto em regulamento específico. O CEP será informado quando houver descarte.() Autorizo que o material biológico humano coletado durante esta pesquisa seja armazenado e

utilizado para pesquisas futuras. Entretanto, serei comunicado sobre novo uso da amostra e estudo, assim como autorizarei através de um novo Termode Consentimento Livre e Esclarecido.

Você será contatado para fornecer um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido cada vez que uma nova pesquisa venha a ser realizada com suas amostras armazenada nesse estudo.

() Não autorizo a utilização do material biológico coletado nesta pesquisa em pesquisas futuras.

No entanto, toda pesquisa desenvolvida com material armazenado deverá ser submetida ao comitê de ética em pesquisa (CEP) para nova apreciação. O material biológico humano coletado ficará sob responsabilidade da instituição e gerenciamento pelo pesquisador, sem fins comerciais.

A retirada do consentimento de guarda das amostras biológicas humanas armazenadas em banco deverá ser realizada por escrito e assinada, podendo dar-se a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data da comunicação da decisão.

Riscos em participar da pesquisa:

Durante sua participação neste estudo você tem o risco de ser constrangido (envergonhado) por conta da entrevista ou pela demora durante a realização dos procedimentos da pesquisa. Para evitar que isso aconteça você será atendido em uma sala fechada, com ar-condicionado, com a presença apenas do pesquisador que irá realizar a entrevista, e seu atendimento e coleta de sangue serão priorizados.

Este não é um estudo de intervenção. A responsabilidade de indicar a vacinação será do seu médico assistente. A coleta de sangue é um procedimento de rotina realizado nos laboratórios da universidade e apresenta baixo risco para o paciente. Eventualmente alguns participantes podem sentir certo desconforto durante a coleta e hematoma local (mancha 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 (projeto safer@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 outraserá 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. Vocênão será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

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

Acesso a resultados parciais ou finais da pesquisa:

Custos envolvidos pela participação da pesquisa:

Se existir qualquer despesa adicional do participante ou de seu acompanhante com transporte e alimentação em decorrência de sua participação na pesquisa, ela será ressarcida.

Não haverá ônus ao SUS em nenhum procedimento relacionado à esta pesquisa, **tais como insumos e reagentes relacionados às coletas e análises das amostras.**

Danos e indenizações:

Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante ou após os procedimentos aos quais o Sr. (Sra.) será submetido(a), entre imediatamente em contato com o pesquisador e/ou equipe do estudo para que você possa receber 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

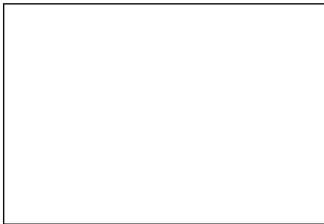
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimentos Livre e Esclarecido deste participante (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

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 (...)

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

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

Pesquisador: Edgard Torres dos Reis Neto

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 14

CAAE: 43479221.0.1001.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo

Patrocinador Principal: SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.004.010

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1829169_E8.pdf de 20/09/2021.

INTRODUÇÃO

O número de pacientes com diagnósticos de Doenças imunomediadas inflamatórias crônicas (DIMIC) aumenta substancialmente todos os anos. As DIMIC são caracterizadas por processo inflamatório crônico e incluem doenças como a artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren (SS), esclerose sistêmica (ES), miopatias inflamatórias, doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), síndrome de sobreposição, vasculites (VASC), espondiloartrites (EA), artrite idiopática juvenil (AIJ), Psoríase (Pso) e Doenças inflamatórias intestinais (DII), dentre outras condições. A AR, doença mais prevalente, acomete cerca de 0,5-1% da população e possui impacto socioeconômico, com importante prejuízo à qualidade de vida e custos diretos e indiretos associados, principalmente após o início do tratamento com medicações biológicas. Estima-se que atualmente, cerca de 53.000 pacientes fazem uso de biológicos distintos adquiridos pelo Ministério da Saúde (MS), o que representa um gasto aproximado de oitocentos milhões de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

reais/ano. Já as espondiloartrites, incluindo espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reativa e artropatia enteropática, acometem cerca de 1% da população brasileira e estima-se um custo anual por paciente em torno de cinquenta mil reais. Além dos altos custos associados ao tratamento das DIMIC, há ainda altos índices de gastos relacionados a hospitalizações (1, 2), aposentadorias precoces e afastamento de jovens do mercado de trabalho. As DIIs, mais precisamente a doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa, são desordens que apresentam elevada morbidade e que afetam indivíduos em idade produtiva. Os pacientes são expostos a sintomas incapacitantes, múltiplas cirurgias, hospitalizações prolongadas, ao risco aumentado de câncer de cólon, entre outras complicações, com impacto importante na saúde pública e sistema previdenciário. Em estudo publicado em 2017, do total de contribuintes, 0,01% são pacientes com DII entretanto os gastos com a seguridade social nesse subgrupo de pacientes gira em torno de 1%. As internações estão associadas principalmente a desfechos infecciosos e suas complicações. Em pacientes com DIMIC, as infecções são responsáveis por elevada morbimortalidade, sendo 10 vezes maior quando comparado com a população em geral (2-6). Diversos são os fatores associados ao aumento da susceptibilidade a infecções em pessoas com DIMIC, destacando-se: (i) alterações imunológicas inerentes à própria doença de base; (ii) gravidade da doença; (iii) associação a comorbidades e (iv) à terapêutica empregada, constituída em grande parte por medicamentos imunomoduladores e/ou imunossuppressores, incluindo os medicamentos imunobiológicos, cuja indicação é cada vez mais frequente e precoce (7-9). A terapêutica indicada para o tratamento das DIMIC, em geral, inclui drogas imunomoduladoras, imunossuppressores e imunobiológicos capazes de interferirem na resposta imunológica (www.anvisa.com.br/definicao de imunomoduladores, acesso agosto 2019) (8, 10, 11). Os imunobiológicos possuem como alvo de ação o bloqueio da atividade de citocinas associadas à inflamação, tais como, fator de necrose tumoral (TNF)-, interleucina (IL)-6, IL-12 e IL-23, receptores de IL-1 e IL-1, assim como o bloqueio de integrinas (47), impedindo a adesão de células inflamatórias ao endotélio. Esses medicamentos são cada vez mais utilizados, inclusive em combinação com outros agentes imunossuppressores, como corticosteroides, azatioprina, 6- mercaptopurina e metotrexato (12-15). Os imunossuppressores e imunobiológicos, contudo, conforme dados nacionais e internacionais, apresentam como eventos adversos quadros infecciosos que acometem, principalmente, o sistema respiratório (3-5, 9, 15-20). De acordo com o risco de eventos infecciosos conferido por esses medicamentos, os pacientes são classificados em “não imunossuprimidos”, com “baixo grau de imunossupressão” e “alto grau de imunossupressão” (quadro 1 e posicionamento do GEDIIB) (24). Quadro 1. Posicionamento da Sociedade Brasileira de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

Reumatologia (SBR)/GEDIIB quanto ao grau de imunossupressão conferido pelo tratamento com drogas imunomoduladores, imunossupressores ou imunobiológico (24). A resposta imune a Covid-19 ainda é cercada de muitas dúvidas, dentre elas, o comportamento de populações específicas com doenças autoimunes, como as DIMIC, as quais possuem características muito peculiares que podem influenciar na resposta vacinal e na resistência a infecções. Por exemplo, as doenças autoimunes estão geralmente associadas com determinados HLAs, moléculas importantes na apresentação de peptídeos antigênicos para ativação da resposta imune adaptativa celular. Dessa forma, estudos prévios identificaram que pacientes com espondilite anquilosante apresentam maior frequência de falha vacinal a febre amarela, provavelmente uma característica associada com desequilíbrio genético do repertório de HLA, uma hipótese que está sendo atualmente explorada por grupos que compõem essa proposta. Além disso, os dados de imunogenicidade de indivíduos imunossuprimidos vacinados têm demonstrado menores taxas de soroconversão e dos títulos de anticorpos neutralizantes contra a Covid-19 variando conforme os diferentes graus de imunossupressão (33,34). Embora os correlatos de proteção ainda não estejam bem estabelecidos é possível que a efetividade esperada seja menor nessa população, especialmente associado a menor duração de resposta. Com base nesses dados, recentemente o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos e o PNO/MS atualizaram suas recomendações para incluir a (terceira dose) em pessoas com alto grau de imunossupressão (35). A demais, a resposta vacinal e a resistência a infecções estão associadas diretamente ao repertório de HLA de um indivíduo, embora os dados dessa associação em Covid ainda sejam fracos e precisam de melhores estudos. Dessa forma, dentre os objetivos dessa proposta está o estudo do repertório de HLA de pacientes com doenças autoimunes que apresentaram falha vacinal para verificar se a influência do desequilíbrio genético nessa população pode explicar essa falha. Para isso, após a análise de HLAs de falhas vacinais, pretendemos fazer estudos *in silico* para verificar a capacidade dos HLAs tipados em apresentarem peptídeos de Covid-19. Com tais dados, poderemos estimar a capacidade do repertório de apresentação dos HLAs e fazer associações com a resposta imune celular e humoral e com casos de falhas vacinais nessas populações específicas.

HIPÓTESE

A vacinação constitui uma estratégia eficiente para redução da morbimortalidade relacionada aos desfechos infecciosos em pacientes com DIMIC (10, 12-14, 21), sendo uma medida preventiva com impacto importante na redução da ocorrência das doenças infecciosas em indivíduos saudáveis de qualquer faixa etária e, especialmente, em grupos de pessoas vulneráveis com

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

condições que comprometam o sistema imune (22). Entretanto, diversos estudos têm demonstrado que, em todo o mundo, a cobertura vacinal de pacientes com DIMIC não é adequada (23). Além disto, ainda não há recomendações definitivas e genéricas para o manejo das drogas na programação de vacinação, já que as terapias imunomoduladoras sistêmicas para tratamento das DIMIC, que empregam combinações de fármacos sintéticos e biológicos, podem promover alterações importantes no sistema imune, cruciais para a geração de resposta e manutenção da memória humoral e celular de proteção a diferentes patógenos. Desta forma, conhecer o impacto seletivo das diferentes terapias imunomoduladoras no padrão de resposta imune às vacinas contra Sars-Cov-2 representa uma abordagem importante para auxiliar o manejo clínico e orientação dos pacientes. Os resultados a serem obtidos pelo projeto proposto são altamente relevantes para ampliar o conhecimento sobre a efetividade e segurança das vacinas aprovadas contra Sars-Cov-2, até o momento, Coronavac, Pfizer, Bio-Manguinhos/Fiocruz e Janssen em pacientes com DIMIC, uma vez que indivíduos com doenças sistêmicas imunomediadas não foram incluídos, até o momento, nos ensaios de fase 3 das vacinas contra Sars-Cov-2 e frente à inexistência de estudos que respaldem a indicação destas vacinas neste grupo especial de pacientes. 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. Existe ainda a necessidade premente de produção de evidências que possam subsidiar e orientar a vacinação nessa população, em situações de risco. Os resultados obtidos contribuirão sobremaneira para auxiliar no aumento da credibilidade das vacinas contra Sars-Cov-2 entre estes pacientes e os especialistas, permitindo a melhoria das diretrizes brasileiras de tratamento e imunização da população, com aumento das taxas de coberturas vacinais com conseqüente redução de casos de morbimortalidade e gastos associados a internações hospitalares. Além disso, este projeto se alinha à agenda de prioridades em pesquisas do SUS (http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf) no eixo temático VIII (CIÊNCIA E TECNOLOGIA E A SAÚDE) e está de acordo com as dez prioridades de saúde da Organização Mundial da Saúde, que incluem o aumento da cobertura vacinal. As abordagens propostas são pioneiras e fornecerão instrumentos para melhoria das estratégias de vacinação nesta população. A hipótese desse estudo é de que a vacina contra Sars-Cov-2 será segura e induzirá imunogenicidade.

METODOLOGIA

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.004.010

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 2000 pacientes, com distribuição aleatória, conforme a disponibilidade do centro local. Os pacientes vacinados com cada uma das vacinas em estudo serão divididos em 2 coortes:

Coorte 1 (prospectiva): aqueles que serão vacinados a partir de aconselhamento médico sobre o melhor momento para vacinação, segundo critérios de inclusão, exclusão e adiamento descritos abaixo, que serão acompanhados desde o dia da primeira dose da vacinação, cumprindo todo protocolo proposto.

Coorte 2 (retrospectiva): aqueles pacientes que foram vacinados previamente à inclusão no estudo, de acordo com as recomendações locais à ocasião da vacinação, que forem identificados durante os atendimentos de rotina nos serviços de DIMIC; envolvidos no estudo, como também aqueles que fizeram busca espontaneamente e manifestarem desejo de participar do estudo por estarem interessados em saber sobre sua real proteção a vacina recebida em momento anterior. Haverá ainda um grupo controle composto por 150 indivíduos saudáveis, com idade igual ou maior a 12 anos que não tenham DIMIC, e que também tenham a indicação de vacinação pelo Plano nacional de Operacionalização vacina COVID-19 (PNO), pareados por sexo, faixa etária e exposição epidemiológica. A plataforma Redcap será utilizada para armazenamento destes dados (<https://projectredcap.org/>), hospedada no servidor da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Critérios de inclusão da coorte 1:

Diagnóstico pregresso de DIMIC de acordo com critérios de classificação internacionais Idade: igual ou maior que 12 anos;

Conseguir compreender e ler o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (participantes maiores de 18 anos e responsáveis legais dos participantes entre 12 e 17 anos);

Assentir na presença de responsável legal o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido tendo o consentimento do responsável legal através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

Responsável Legal (participantes entre 12 e 17 anos);

Não ter nenhum dos critérios de exclusão ou adiamento

Critérios de inclusão da coorte 2:

Diagnóstico pregresso de DIMIC de acordo com critérios de classificação internacionais

Idade: igual ou maior que 12 anos;

Conseguir compreender e ler o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (participantes maiores de 18 anos e responsáveis legais dos participantes entre 12 e 17 anos);

Assentir na presença de responsável legal o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido tendo o consentimento do responsável legal através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Responsável Legal (participantes entre 12 e 17 anos);

Sem história prévia de infecção pelo Sars-Cov-2

Em tratamento com medicamentos que induzam maior grau de imunossupressão:

1. pulso de corticoide (dexta ou Metilprednisolona)
2. corticoide oral dose acima de 20mg/dia de prednisona ou equivalente
3. Rituximabe última dose há menos de 6 meses
4. micofenolato ou ciclofosfamida ou azatioprina oral
5. pulso de ciclofosfamida
6. abatacepte ou belimumabe
7. combinação terapêutica, marcar pelo menos 2 dos seguintes:
 - prednisona oral menor 20mg/dia
 - inibidores de Jack
 - metotrexato em dose maior que 15mg/semana
 - ciclosporina
 - sulfassalazina
 - 6-mercaptopurina
 - biológicos em geral (anti-citocinas)

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Imunossuprimidos por outras causas, tais como, convivendo com o HIV, CD4 <200 células/mm³, transplante de órgãos, imunodeficiência primária, neoplasia, história pregressa de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica); Gestantes; História de reação adversa grave a qualquer vacina previamente administrada.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO (S) PRIMÁRIO (S)

Avaliar a segurança, efetividade e duração da imunidade em curto e longo prazos, após vacinação contra Sars-Cov-2, em uma coorte de pacientes com doenças imunomediadas inflamatórias crônicas (DIMIC).

OBJETIVO (S) SECUNDÁRIO (S)

Verificar a ocorrência e frequência de eventos adversos após vacinação contra Sars-Cov-2 (inicialmente Coronavac, Pfizer, Janssen e Bio-Manguinhos/Fiocruz), incluindo os eventos adversos de interesse especial (EAIE), ou seja, qualquer evento grave ou não grave, que causa preocupação do ponto de vista científico e médico e que requer mais investigação para sua caracterização, neste grupo de pacientes, considerando as peculiaridades de cada uma das DIMIC. Verificar a influência destas vacinas aprovadas e disponíveis no momento, na atividade de doença de pacientes com DIMIC, considerando as particularidades e instrumentos de avaliação para cada uma delas; poderão ser incluídas outras vacinas que venham a ser aprovadas pela ANVISA

e que estejam disponíveis a estes pacientes.

Imunogenicidade/efetividade

Avaliar a taxa de soropositividade e os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes, a curto e longo prazo, às vacinas, vacinas para COVID-19;

Avaliar o perfil fenotípico e funcional da resposta imune celular de curto e longo prazo, após às vacinas contra COVID-19 em um subgrupo dos participantes;

Avaliar qual a cinética de resposta imune humoral (reatividade específica de imunoglobulinas e anticorpos neutralizantes) e imunidade celular (aspectos fenotípicos e funcionais de células T e B de memória), após a primeira e segunda doses das vacinas para COVID-19;

Caracterizar a cinética temporal de biomarcadores de resposta inflamatória, anti-inflamatória e fatores de crescimento celular, a curto prazo, resposta imune humoral (reatividade específica de imunoglobulinas e anticorpos neutralizantes) e imunidade celular (aspectos fenotípicos e funcionais de células T e B de memória), após a primeira e segunda doses das vacinas para COVID-19;

Determinar a duração da imunidade humoral e celular após a vacinação contra Sars-Cov-2 Avaliar a incidência de casos sintomáticos compatíveis com Sars-Cov-2, a partir do sétimo dia após a segunda dose das vacinas para COVID-19;

Avaliar a incidência de casos de Sars-Cov-2 no geral, com especial atenção aos moderados a

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.004.010

graves, internação hospitalar e de óbitos por Sars-Cov -2 a partir do sétimo dia após a administração de cada dose vacinas contra Sars-Cov-2;

Verificar a influência dos medicamentos imunossupressores e imunobiológicos na resposta imune humoral e celular após a vacinação vacinas contra Sars-Cov-2;

Avaliar a influência da sorologia positiva para adenovírus na resposta vacinas contra Sars-Cov-2;

Avaliar a influência da aplicação simultânea de vacina influenza e/ou pneumocócicas na resposta às vacinas contra Sars-Cov-2 e vice-versa;

Avaliar a segurança de vacinas contra Sars-Cov-2 em pacientes com DIMIC por meio da monitoração da ocorrência de eventos adversos pós-vacinais;

Determinar frequência e desfechos de casos de COVID em geral, com atenção especial aos moderados e graves, com internação hospitalar nos pacientes vacinados;

Verificar a influência da medicação imunossupressora e/ou imunomoduladora específicas na segurança e resposta à vacinação contra Sars-Cov-2 em pacientes com DIMIC;

Verificar a influência de vacinas contra Sars-Cov-2 na atividade de doença de pacientes com DIMIC;

Analisar a imunogenicidade de vacinas contra Sars-Cov-2 em pacientes com DIMIC por meio da avaliação da taxa de soropositividade da resposta imune humoral, perfil de imunoglobulinas específicas e quantificação de anticorpos neutralizantes;

Avaliar mediadores sistêmicos da resposta imune por meio da quantificação de biomarcadores solúveis inflamatórios, anti-inflamatórios e fatores de crescimento, após a primeira e segunda doses de vacinas contra Sars-Cov-2 em pacientes com DIMIC;

Avaliar a imunidade celular por meio da quantificação de subpopulações de células T foliculares, após a primeira e segunda doses de vacinas contra Sars-Cov-2 em pacientes com DIMIC;

Caracterizar a imunidade celular por meio da quantificação de aspectos fenotípicos e funcionais de célula.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Este estudo possui dois braços: Coorte 1 e Coorte 2. Todos os pacientes que irão participar desse estudo serão liberados para vacinação por seus médicos assistentes ou foram vacinados previamente. Este não é um estudo de intervenção e a decisão sobre a indicação e riscos deve ser tomada pelo médico em decisão compartilhada com o paciente. Este é um estudo observacional. Apesar disso, importante informar ao participante sobre a chance da ocorrência de possíveis eventos adversos inerentes a aplicação de uma vacina, conforme descrito no diário que será

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.004.010

entregue a cada dose da vacina, assim como TCLE, TCLE-Responsável Legal e TALE e da chance de não alcançar a resposta esperada, devido ao uso de medicações que interferem na resposta imune.

- Riscos e possíveis efeitos adversos de vacinas em geral. Serão orientados sobre riscos gerais das vacinas como: ardência, coceira, desconforto no braço, dor, sensibilidade, vermelhidão, rigidez, hematomas (lesão na pele) e edema local. Além de febre e calafrios; Erupção cutânea; Prurido em outras áreas do seu corpo; Dores; Mialgia e artralgias; Vômito e náusea; Cefaleia; Tontura; Fadiga; Síncope. Esses efeitos adversos, em geral, duram por 2 a 3 dias. Em casos raros, as pessoas podem apresentar efeitos adversos mais graves.- Reações alérgicasPode ocorrer reação alérgica à vacina, incluindo erupção cutânea, urticária ou dispneia. Algumas reações alérgicas podem causar risco à vida. A equipe da pesquisa irá monitorar o paciente por pelo menos 15-30 minutos depois de cada aplicação. - Coleta de amostra de material biológicoA coleta de sangue é um procedimento de rotina realizado nos laboratórios das universidades e hospitais 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).

BENEFÍCIOS

O principal benefício do estudo é receber acompanhamento e tratamento para possíveis eventos adversos da vacina e conhecer se houve soroconversão conferindo proteção após a vacina. Também saberá se após 12 meses houve perda da proteção com necessidade de revacinação. As amostras serão analisadas em laboratório de pesquisa. De um modo geral, os resultados também terão implicação nos protocolos de imunização atuais no que se refere aos pacientes com DIMIC em tratamento com imunomoduladores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda E8:

Constam as seguintes informações no documento “CartaCEP_Emenda_Safer_V10”:

“Referente ao Estudo clínico supracitado, gostaríamos de apresentar os seguintes documentos para apreciação e aprovação.

1. V10_Protocolo_SAFER_V10_20_Set21_alteracoes_destacadas_figuras_atualizadas;
2. TCLE_V9_Safer_20_set21_alteracoes_destacadas;
3. Carta_Submissao_emenda_V10_SAFER.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.004.010

Com o objetivo de seguir em consonância com o PNI, SECOVID e Ministério da saúde, nesta emenda constam modificações no projeto de pesquisa (V9), devidamente grafadas em amarelo para melhor identificação, relacionadas à:

1. Atualização da recomendação para incluir a terceira dose de vacina em pessoas com alto grau de imunossupressão que receberam Coronavac, Pfizer ou AstraZeneca nas duas primeiras doses do esquema vacinal;
2. Atualização da recomendação para incluir a segunda dose de vacina em pessoas com alto grau de imunossupressão que receberam Janssen em primeiro momento;
3. Diferenciação dos critérios de inclusão dos grupos coorte 1 e coorte 2, já previstos no estudo;
4. Atualização das “timelines” para adequação à inclusão da dose adicional para complemento do esquema vacinal;
5. Inclusão dos grupos controle das vacinas Janssen e Pfizer, proporcional ao número de participantes incluídos que receberam estas vacinas.

Essas alterações serão encontradas no texto nas seções:

Introdução: Adição de um parágrafo;

Desenho do estudo: Adição da condição “alto grau de imunossupressão”;

Objetivos específicos: adequação;

Crítérios de inclusão: Detalhamento por grupo;

Seguimento do estudo: adequação considerando a inclusão da dose adicional e em suas respectivas figuras;

Cronograma de atividades: com a inclusão de mais uma dose o seguimento passa a ser feito a partir da terceira e não mais da segunda dose.

Reiteramos aqui nosso compromisso em seguir as alterações preconizadas pelo PNI.

Os demais documentos do projeto não sofrerão alterações, portanto, não serão submetidos novamente, uma vez que a versão vigente é a que seguirá sendo utilizada.”

Os documentos alterados na presente emenda foram:

1. PROJETO DETALHADO – versão 10 de 20/09/2021

1.1. Página 8 de 87:

Dados de imunogenicidade de indivíduos imunossuprimidos vacinados têm demonstrado menores taxas de soroconversão e dos títulos de anticorpos neutralizantes contra a Covid-19 variando

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.004.010

conforme os diferentes graus de imunossupressão (33,34). Embora os correlatos de proteção ainda não estejam bem estabelecidos é possível que a efetividade esperada seja menor nessa população, especialmente associado a menor duração de resposta. Com base nesses dados, recentemente o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos e o PNO/MS atualizaram suas recomendações para incluir a (terceira dose) em pessoas com alto grau de imunossupressão (35).

1.2. Página 13 de 87, Item “3.2 Objetivos específicos”:

- Avaliar segurança, efetividade e resposta em pacientes com DIMIC, com esquema de 3ª dose de vacina covid-19 heterólogo.
- Avaliar segurança, efetividade e resposta a vacinas COVID-19 em pacientes com DIMIC que receberam a vacina em situação de alta imunossupressão.
- Avaliar se a resposta vacinal aumenta após terceira dose da vacina.
- Acompanhar e registrar os casos de COVID-19 em pacientes com doenças imunomediadas crônicas que ocorrerem após a vacinação.

1.3. Página 13 de 87, item “4.1 Desenho do estudo”:

Coorte 2 (retrospectiva): aqueles pacientes, COM ALTO GRAU DE IMUNOSSUPRESSÃO, que foram vacinados previamente à inclusão no estudo, de acordo com as recomendações locais à ocasião da vacinação, que forem identificados durante os atendimentos de rotina nos serviços de DIMIC; envolvidos no estudo, como também aqueles que fizeram busca espontaneamente e manifestarem desejo de participar do estudo por estarem interessados em saber sobre sua real proteção a vacina recebida em momento anterior.

1.4. Página 16 de 87, item “4.2.2 Critérios de elegibilidade”:

Critérios de inclusão da coorte 2:

Diagnóstico prévio de DIMIC de acordo com critérios de classificação internacionais

Idade: igual ou maior que 12 anos;

Conseguir compreender e ler o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (participantes maiores de 18 anos e responsáveis legais dos participantes entre 12 e 17 anos);

Assentir na presença de responsável legal o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido tendo o consentimento do responsável legal através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Responsável Legal (participantes entre 12 e 17 anos);

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.004.010

Sem história prévia de infecção pelo Sars-Cov-2

Em tratamento com medicamentos que induzam maior grau de imunossupressão:

1. pulso de corticoide (dexa ou Metilprednisolona)
2. corticoide oral dose acima de 20mg/dia de prednisona ou equivalente
3. Rituximabe última dose há menos de 6 meses
4. micofenolato ou ciclofosfamida ou azatioprina oral
5. pulso de ciclofosfamida
6. abatacepte ou belimumabe
7. combinação terapêutica, marcar pelo menos 2 dos seguintes:
 - prednisona oral menor 20mg/dia
 - inibidores de Jack
 - metotrexato em dose maior que 15mg/semana
 - ciclosporina
 - sulfassalazina
 - 6-mercaptopurina
 - biológicos em geral (anti-citocinas)

1.5. Páginas 17 e 18 de 87, item “4.2.3 Seguimento”

O seguimento dos pacientes incluídos no braço coorte 1 será realizado com visitas ao hospital/ambulatório nos tempos ABAIXO ESPECIFICADOS, PARA AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA, ATIVIDADE DE DOENÇA, CINÉTICA E ANÁLISE DE ANTICORPOS TOTAIS E ANTICORPOS NEUTRALIZANTES, DE ACORDO COM A VACINA ADMINISTRADA:

T1 (antes da primeira dose)

*Pré-T2 (4 semanas após a primeira dose)

T2 (antes da segunda dose)

*Pré- T3 (4 semanas após a segunda dose)

T3 (antes da terceira dose)

T4 (4 semanas após a terceira dose)

T5 (3meses após a terceira dose)

T6 (6 meses após a terceira dose)

T7 (1 ano após a terceira dose)

*Para as vacinas com intervalo de 8 semanas entre as 2 primeiras doses (Astrazeneca e Pfizer)

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

haverá uma visita a mais denominada pré-t2. Esta será uma coleta de sangue 4 semanas após a primeira dose, que não coincide com a visita para aplicação da segunda dose. Nesta, não serão necessárias avaliações e ocorrerá apenas a coleta de sangue. Da mesma forma, haverá a visita denominada pré T3 para todos aqueles participantes que tiverem a coleta de 4 semanas após a segunda dose que não coincida com a visita para aplicação da terceira dose. Caso a coleta pré T3 ocorra até 4 semanas antes da visita para aplicação da terceira dose (T3) não será necessário coletar novamente a amostra de sangue na visita T3.

RETIRADO: T1 (antes da primeira dose), T2 (antes da segunda dose) 4 semanas após primeira dose), pré-T2 (antes da 2 dose 4 semanas após primeira dose, para as vacinas com intervalo 3 meses entre as 2 doses); T3 (4 semanas após a segunda dose), T4 (3 meses após a segunda dose), T5 (6 meses após a segunda dose) e T6 (1 ano após a segunda dose) para avaliação da segurança, atividade de doença, cinética e análise de anticorpos totais e anticorpos neutralizantes, de acordo com a vacina administrada.

ALTERADO:

O estudo da imunidade celular será realizado em um subgrupo de 30-50 pacientes por doença, OCORRERÁ EM 6 tempos: T1 (antes da primeira dose), T2 (antes da segunda dose), PRÉ-T3 (30 DIAS APÓS A SEGUNDA DOSE PARA AQUELES EM QUE A T3 NÃO COINCIDE COM D3), T3 (ANTES DA TERCEIRA DOSE), T4 (4 semanas após a TERCEIRA dose), T6 (6meses após a TERCEIRA dose) e T7 (12 meses após a TERCEIRA) (Figura 1).

Para o braço coorte 2, poderão ser incluídos pacientes a partir do T2 e até no máximo no T4, ou seja, em qualquer momento antes da segunda dose ou até 90 dias após a segunda dose. Será realizado estudo comparativo de anticorpos totais e anticorpos neutralizantes nos tempos T2 (antes da segunda dose), PRÉ-T3 (30 DIAS APÓS A SEGUNDA DOSE), T3 (ANTES DA TERCEIRA DOSE), T4 (30 dias após a TERCEIRA dose), T6 (180 dias após a TERCEIRA dose) e T7 (360 dias após a TERCEIRA dose), de acordo com a vacina administrada (Figura 1- ALTERAÇÕES DAS IMAGENS DESTACADAS EM VERDE).

1.6. Página 19 de 87 (nota da figura):

*A visita T3 é a visita em que ocorrerá a aplicação da terceira dose. O ideal é que a visita T3 ocorra

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.004.010

4 semanas após a segunda dose, para que nela já seja feita a aplicação da 3ª dose juntamente com a coleta de 4 semanas após a segunda dose – neste caso não existirá coleta pré-T3. Prevendo a situação em que a coleta de 4 semanas após a segunda dose não coincide com a visita para aplicação da terceira dose, haverá uma visita do participante para a coleta denominada “pré-T3”, para que não percamos a coleta importante de 4 semanas após a D2. Caso a coleta pré T3 ocorra até 4 semanas antes da visita para aplicação da terceira dose (T3) não será necessário coletar novamente a amostra de sangue na visita T3.

1.7. Página 20 de 87 (nota da figura):

*Haverá uma coleta de sangue extra 4 semanas após a primeira dose, que não coincide com a visita para aplicação da segunda dose, denominada pré-T2. Nesta, não serão necessárias avaliações e ocorrerá apenas a coleta de sangue

**A visita T3 é a visita em que ocorrerá a aplicação da terceira dose. O ideal é que a visita T3 ocorra 4 semanas após a segunda dose, para que nela já seja feita a aplicação da 3ª dose juntamente com a coleta de 4 semanas após a segunda dose – neste caso não existirá coleta pré-T3. Prevendo a situação em que a coleta de 4 semanas após a segunda dose não coincide com a visita para aplicação da terceira dose, haverá uma visita do participante para a coleta denominada “pré-T3”, para que não percamos a coleta importante de 4 semanas após a D2. Caso a coleta pré T3 ocorra até 4 semanas antes da visita para aplicação da terceira dose (T3) não será necessário coletar novamente a amostra de sangue na visita T3.

1.8. Página 21 de 87 (nota da figura):

*A visita T2 é a visita em que ocorrerá a aplicação da segunda dose. O ideal é que a visita T2 ocorra 4 semanas após a primeira dose, para que nela já seja feita a aplicação da 2ª dose juntamente com a coleta de 4 semanas após a primeira dose – neste caso não existirá coleta pré-T2. Prevendo a situação em que a coleta de 4 semanas após a primeira dose não coincide com a visita para aplicação da segunda dose, haverá uma visita do participante para a coleta denominada “pré-T2”, para que não percamos a coleta importante de 4 semanas após a D1. Caso a coleta pré T2 ocorra até 4 semanas antes da visita para aplicação da segunda dose (T2) não será necessário coletar novamente a amostra de sangue na visita T2. RETIRADO: da terceira dose (no final da nota da figura).

1.9. Página 21 de 87, item “4.2.4 Vacinas contra Sars-Cov-2 a serem utilizadas.”:

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.004.010

Para compor a coorte 1, pretende-se vacinar 1000 pacientes e 50 controles saudáveis com a vacina Coronavac, produzida pelo Instituto Butantã (IB) e 500-1000 pacientes e 50 controles saudáveis com a vacinaBio-Manguinhos/Fiocruz, e 200 PACIENTES E 10 A 20 CONTROLES SAUDÁVEIS COM A VACINA PFIZER, E 100 PACIENTES E 10 A 20 CONTROLES SAUDÁVEIS COM A VACINA JANSSEN, no total em torno de 2100-2300 voluntários, porém a quantidade de vacinados com cada vacina poderá variar conforme a disponibilidade local do centro participante e acompanhar visitas e coletas descritas na Figura 2.

1.10. Página 21 de 87 (observação da figura):

Observação: a terceira dose não se aplica à vacina Jansen, portanto, neste caso, haverá somente 6 tempos de análises das imunidades celular e humoral.

1.11. Página 31 de 87, item “4.4 Cronograma de atividades”:

Foi apresentado novo cronograma da pesquisa.

2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - versao 9.0 de 13 de setembro de 2021:

2.1. Página 1 de 9:

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, GOTA, E OUTRAS DOENÇAS REUMÁTICAS MAIS RARAS ou doença intestinal inflamatória. Sua contribuição é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.

2.2. Página 2 de 9, item “INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA”:

As principais doenças imunomediadas crônicas inflamatóriasdoenças 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, GOTA, E OUTRAS DOENÇAS REUMÁTICAS MAIS RARAS ou doença intestinal inflamatória.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

O tratamento dessas doenças, em geral, inclui medicamentos que atuam no sistema imunológico, podendo reduzir a atividade ou eficiência do sistema de defesa do organismo contra infecções em até mesmo interferir na eficácia a determinadas vacinas, incluindo aquelas COVID-19.

A vacinação é uma estratégia eficiente para redução de doenças infecciosas na população geral e nos pacientes reumáticos, entretanto, em todo o mundo, a cobertura vacinal nesses pacientes não é adequada. Sabendo que os pacientes com DIMIC apresentam maior risco a infecções e que todas as vacinas disponíveis pelo PNI atualmente não possuem componentes do vírus vivo atenuado (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 e vacinação COVID-19.

As evidências para efetividade e segurança das vacinas Coronavac, Pfizer, Bio-Manguinhos/FiocruzE JANSSEN E OUTRAS VACINAS CONTRA A COVID-19 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, Bio-Manguinhos/FiocruzOU JANSSEN, disponíveis atualmente no BRASIL, OU OUTRAS VACINAS CONTRA A COVID-19 QUE VENHAM A SER DISPONÍVEIS 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 E, CONFORME NOVAS DIRETRIZES NACIONAIS, VOCÊS DEVERÃO TOMAR UMA TERCEIRA DOSE DE VACINA (PARA AQUELES QUE TOMARAM CORONAVAC, ASTRAZENECA OU PFIZER) OU SEGUNDA DOSE (PARA AQUELES QUE TOMARAM JANSSEN). SERÁ FEITO, DURANTE ESSA PESQUISA, 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 para garantir sua proteção. ESSA PESQUISA SE FAZ NECESSÁRIA, POIS VOCÊ FAZ parte de um grupo de maior risco a infecção, E O CONHECIMENTO QUE VIRÁ DELA auxiliará em ajustes nos protocolos de imunização atuais para casos especiais.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

2.3. Página 3 de 9, item “Objetivos da pesquisa”:

6) Acompanhar e registrar os casos de COVID-19 em pacientes com doenças imunomediadas crônicas que ocorrerem após a vacinação

2.4. Páginas 3 e 4 de 9, item “População da pesquisa”:

Pacientes adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico e DIMIC realizado por médico de acordo com os critérios específicos de classificação internacional, que receberem a vacinas Coronavac, Pfizer, Bio-Manguinhos/Fiocruz JANSSEN OU OUTRAS VACINAS QUE VIEREM A SER DISPONIBILIZADAS NO BRASIL, durante a campanha de vacinação contra a COVID-19 em 2021.

OS PACIENTES INCLUÍDOS NO DIA DA VACINAÇÃO PELO SUS FARÃO PARTE DO GRUPO CHAMADO “COORTE 1” E AQUELES QUE TIVEREM SIDO VACINADOS DURANTE O TRATAMENTO EM QUALQUER TEMPO NO GRUPO DENOMINADO “COORTE 2”.

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. OS PACIENTES QUE APRESENTAREM A COVID-19 APÓS A VACINAÇÃO SERÃO MONITORADOS QUANTO À APRESENTAÇÃO CLÍNICA E GRAVIDADE DA DOENÇA E SUA RELAÇÃO TEMPORAL COM A VACINAÇÃO E O NÚMERO DE DOSES RECEBIDAS. OS DADOS DA COVID-19 APÓS VACINAÇÃO E AS CARACTERÍSTICAS DE SUA DOENÇA REUMÁTICA IMUNOMEDIADAS E SEU TRATAMENTO SERÃO REGISTRADOS RESGUARDADA A PROTEÇÃO DE SUA IDENTIDADE, QUE NÃO SERÁ REVELADA DE FORMA ALGUMA.

As instituições responsáveis pelo recrutamento e avaliações do estudo são: Universidade Federal Fluminense (UFF), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 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 Ceara (UFCE), Universidade Federal de Brasília (UnB), Centro EDUMED de pesquisa de Curitiba em conjunto com Universidade Federal do Paraná (UFPR), FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (UNESP), HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO (UERJ), UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ), INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA (IPPMG), HOSPITAL INFANTIL

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.004.010

ALBERT SABIN (HIAS), HOSPITAL INFANTIL JOÃO PAULO II (HIJPII), INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO (REDE D'OR), IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO (HOSPITAL CENTRAL), HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO (HCFMRP-USP), E CENTROS DE REFERÊNCIA EM GASTROENTEROLOGIA COM PESQUISADORES CADASTRADOS DO GEDIIB.

2.5. Página 4 de 9, item "Procedimentos aos quais será submetido(a)":

COORTE 1: PROSPECTIVA, REALIZAREMOS COLETA DE SANGUE, ATRAVÉS DE PUNÇÃO VENOSA PERIFÉRICA, COLETADOS 10 ML DE SANGUE, ANTES DA APLICAÇÃO DE CADA UMA DAS 3 DOSES DE VACINA (PARA CORONAVAC, ASTRAZENECA E PFIZER) OU 2 DOSES DE VACINA (PARA JANSSEN) E EM 4 OUTROS MOMENTOS: 1 MÊS, 3 MESES, 6 MESES E 12 MESES APÓS A TERCEIRA (PARA CORONAVAC, ASTRAZENECA E PFIZER) OU SEGUNDA DOSE (PARA JANSSEN) 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 acompanhados durante toda a duração da pesquisa para casos suspeitas de COVID-19 e de eventos adversos. Todos os centros terão número para ser contatos Whatsapp a qualquer momento do estudo. OS PACIENTES QUE APRESENTAREM A COVID-19 APÓS A VACINA SERÃO ACOMPANHADOS QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS DA MESMA E TERÃO OS DADOS ACERCA DE SUA DOENÇA IMUNOMEDIADA, COMORBIDADES E SEU TRATAMENTO, BEM COMO DETALHES DA VACINAÇÃO (DATA, NÚMERO DE DOSES, QUAL FOI A VACINA RECEBIDA) E DA COVID-19 (SINTOMAS, TRATAMENTO E EVOLUÇÃO) REGISTRADOS.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

2.6. Página 5 de 9, item “Riscos em participar da pesquisa”:

Em caso de reações a vacina ou se apresentar sintomas suspeitos de COVID-19, entre em contato com o pesquisador ou por email (projetosafer@gmail.com) para orientação, avaliação de necessidade de coletar PCR por swab nasal feito de rotina em casos suspeitos de COVID-19, E ACOMPANHAMENTO DE SUA DOENÇA.

2.7. Página 6 de 9, item “Benefícios em participar da pesquisa”:

Se você tiver sintomas sugestivos da COVID-19 após a vacinação, você poderá ser acompanhado remotamente pelos pesquisadores, que poderão orientá-lo quanto a essa doença.

LISTA ATUALIZADA DE CENTROS:

- Centro: Universidade Federal de São Paulo – Centro coordenador
Pesquisador(a) responsável: Edgard Torres dos Reis Neto

- Centro: Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
Pesquisador(a) responsável: Ana Karla Guedes de Melo

- Centro: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ
Pesquisador(a) responsável: Marta Cristine Felix Rodrigues

- Centro: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSERH
Pesquisador(a) responsável: Ciro Martins Gomes

- Centro: Hospital Geral de Fortaleza/SUS
Pesquisador(a) responsável: Rejane Maria Rodrigues de Abreu Vieira

- Centro: Hospital Universitário - UFRJ
Pesquisador(a) responsável: Blanca Elena Rios Gomes Bica

- Centro: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais
Pesquisador(a) responsável: Adriana Maria Kakehasi

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

- Centro: Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

Pesquisador(a) responsável: Valéria Valim

- Centro: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Pesquisador(a) responsável: Andrea Vieira

- Centro: Sociedade Anônima Hospital Aliança

Pesquisador(a) responsável: Adriana Ribas Andrade

- Centro: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Pesquisador(a) responsável: Flavio Roberto Sztajnbok

- Centro: Universidade Federal de Juiz de Fora UFJF

Pesquisador(a) responsável: Viviane Angelina de Souza

- Centro: Departamento de Pediatria

Pesquisador(a) responsável: Claudia Saad Magalhães

- Centro: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

Pesquisador(a) responsável: Ana Luiza Garcia Cunha

- Centro: Fundação Universidade do Amazonas

Pesquisador(a) responsável: Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro

- Centro: Edumed Educação em Saúde S/S LTDA

Pesquisador(a) responsável: Valderilio Feijó Azevedo

- Centro: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisador(a) responsável: Odirlei Andre Monticielo

- Centro: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP

Pesquisador(a) responsável: Sandro da Costa Ferreira

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

- Centro: Faculdade de Medicina

Pesquisador(a) responsável: Rodrigo Poubel Vieira de Rezende

- Centro: Secretaria da Saúde do Estado do Ceará

Pesquisador(a) responsável: Carlos Nobre Rabelo Júnior

- Centro: Universidade Federal de Goiás

Pesquisador(a) responsável: Vitor Alves Cruz

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificados óbices éticos nesta emenda.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1829169_E8.pdf	20/09/2021 11:54:32		Aceito
Outros	CartaCEP_Emenda_Safer_V10.pdf	20/09/2021 11:51:21	Luciana Domênico Queiroz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V9_Safer_20_set21_alteracoes_destacadas.docx	20/09/2021 11:50:50	Luciana Domênico Queiroz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	V10_Protocolo_SAFER_V10_20_Set21_alteracoes_destacadas_figuras_atualiza das.docx	20/09/2021 11:50:32	Luciana Domênico Queiroz	Aceito
Outros	Carta_submissao_emenda_7_26Ago2	26/08/2021	Luciana Domênico	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

Outros	1.pdf	11:02:22	Queiroz	Aceito
Outros	I_Lista_Centros_Participantes_SAFER_v5_26Ago21.pdf	26/08/2021 11:01:40	Luciana Domênico Queiroz	Aceito
Outros	Carta_resposta_CONEP_emendaV8_12Ago21.pdf	12/08/2021 16:00:28	PATRICIA DIAS CABRAL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_SAFER_V9_12Ago21.docx	12/08/2021 15:59:32	PATRICIA DIAS CABRAL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_V2_Paciente_SAFER_12Ago2021.docx	12/08/2021 15:59:13	PATRICIA DIAS CABRAL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_V2_Grupo_Controlado_SAFER_12Ago2021.docx	12/08/2021 15:58:52	PATRICIA DIAS CABRAL	Aceito
Outros	Formulario_pre_cadastro_ProjetoSAFE R.pdf	29/07/2021 02:09:32	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Questionarios_especificos_DIMIC_avaliacaoenfermagem.pdf	29/07/2021 02:09:06	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_submissao_emenda_6_Julho_v8_assinada.pdf	29/07/2021 02:08:29	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_submissao_emenda_6_Julho_v8.docx	29/07/2021 02:08:10	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_anuencia_UNESP_ClaudiaSaad.pdf	29/07/2021 02:07:28	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_anuencia_UFRJ_BlancaElena.pdf	29/07/2021 02:06:37	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_anuencia_UERJ_FlavioRoberto.pdf	29/07/2021 02:06:23	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_anuencia_rede_dor_AdrianaRibas.pdf	29/07/2021 02:05:58	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_anuencia_Irmandade_Santa_Casa_de_Misericordia_SP_AndreaVieira.pdf	29/07/2021 02:05:47	ISABELLA CASTOLDI MIRANDA	Aceito
Outros	Carta_anuencia_IPPMG_MartaCristineFelix.pdf	29/07/2021 02:05:11	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_anuencia_HIJPII_fhemig_AnaLuizaCunha.pdf	29/07/2021 02:04:51	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_anuencia_HCFMRP_USP_Sandro.pdf	29/07/2021 02:04:38	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_anuencia_CentroColaborador_DarcyVargas_Melissa.pdf	29/07/2021 02:04:28	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_anuencia_AlbertSabin_CarlosRabeloJunior.pdf	29/07/2021 02:04:16	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_RepresentanteLegalControle_SAFER_28Julho2021.docx	29/07/2021 02:01:58	ISABELLA CASTOLDI	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

Justificativa de Ausência	TCLE_RepresentanteLegalControle_SAFER_28Julho2021.docx	29/07/2021 02:01:58	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RepresentanteLegal_SAFER_28Julho2021.docx	29/07/2021 02:01:48	ISABELLA CASTOLDI MIRANDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Paciente_SAFER_V8_28Julho2021_alteracoes_destacadas.docx	29/07/2021 02:01:35	ISABELLA CASTOLDI MIRANDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Paciente_SAFER_V8_28Julho2021.docx	29/07/2021 02:01:24	ISABELLA CASTOLDI MIRANDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Grupo_Control_SAFER_V8_28Julho2021_alteracoes_destacadas.docx	29/07/2021 02:01:10	ISABELLA CASTOLDI MIRANDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Grupo_Control_SAFER_V8_28Julho2021.docx	29/07/2021 02:00:58	ISABELLA CASTOLDI MIRANDA	Aceito
Outros	Lista_Centros_Participantes_SAFER_v4.pdf	29/07/2021 01:59:26	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_SAFER_V8_28Julho21_alteracoes_destacadas.docx	29/07/2021 01:58:31	ISABELLA CASTOLDI MIRANDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_SAFER_V8_28Julho21.docx	29/07/2021 01:57:56	ISABELLA CASTOLDI MIRANDA	Aceito
Outros	Carta_submissao_emenda_alteracao_centros_participantesassinada.pdf	15/06/2021 19:26:25	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Carta_submissao_emenda_alteracao_centros_participantes.docx	15/06/2021 19:26:14	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Solicitacao_Conep.pdf	31/05/2021 08:52:41	Edgard Torres dos Reis Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Grupo_Control_SAFER_V7_27Maio2021.doc	28/05/2021 19:08:21	FERNANDA MUNARI MENEGUIM	Aceito
Outros	Diario_Saferr_27052021.pdf	28/05/2021 18:01:20	FERNANDA MUNARI	Aceito
Brochura Pesquisa	Protocolo_SAFERR_V7_27Maio21.docx	28/05/2021 18:00:19	FERNANDA MUNARI	Aceito
Outros	Anuencia_Valderilio_Curitiba_2705.pdf	28/05/2021 17:58:03	FERNANDA MUNARI	Aceito
Outros	Emenda3_SAFERR_27maio2021.pdf	28/05/2021	FERNANDA	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

Outros	Emenda3_SAFERR_27maio2021.pdf	17:57:26	MENEGUIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Paciente_SAFERR_V7_27Maio2021.doc	28/05/2021 17:53:02	FERNANDA MUNARI MENEGUIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Paciente_SAFER_V7_27Maio2021.doc	27/05/2021 18:01:49	Gecilmara Salviato Pileggi	Aceito
Outros	Diario_Safer_27052021.pdf	27/05/2021 17:36:12	Gecilmara Salviato Pileggi	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Emenda3_SAFER_27maio2021.pdf	27/05/2021 17:35:53	Gecilmara Salviato Pileggi	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_Valderilio_Curitiba_2705.pdf	27/05/2021 17:32:59	Gecilmara Salviato Pileggi	Aceito
Brochura Pesquisa	Protocolo_SAFER_V7_27Maio21.docx	27/05/2021 17:32:35	Gecilmara Salviato Pileggi	Aceito
Outros	Resposta_pendencias_CONEP_20_05_21.docx	20/05/2021 11:54:34	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
Outros	Resposta_pendencias_CONEP_20_05_21.pdf	20/05/2021 11:54:02	ISABELLA CASTOLDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Paciente_SAFER_V6_20Maio2021.doc	20/05/2021 11:51:02	ISABELLA CASTOLDI MIRANDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Grupo_Control_SAFER_V2_20Maio2021.doc	20/05/2021 11:50:28	ISABELLA CASTOLDI MIRANDA	Aceito
Outros	Carta_Submissao_Emenda2.docx	16/05/2021 23:07:36	FERNANDA MUNARI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Paciente_SAFER_V5_16Maio2021.doc	16/05/2021 23:05:56	FERNANDA MUNARI MENEGUIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Grupo_Control_SAFER_V1_16Maio2021.doc	16/05/2021 23:05:42	FERNANDA MUNARI MENEGUIM	Aceito
Outros	Lista_Centros_Participantes_SAFER_v3.pdf	16/05/2021 21:40:09	FERNANDA MUNARI	Aceito
Outros	Lista_Centros_Participantes_SAFER_v3.docx	16/05/2021 21:39:45	FERNANDA MUNARI	Aceito
Outros	HU_UNB_Carta_Anuencia.pdf	16/05/2021 21:37:56	FERNANDA MUNARI	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

Outros	resposta_pendencias_conep_1305.docx	13/05/2021 14:16:47	Gecilmara Salviato Pileggi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcle_safer_V4_conep_1305.docx	13/05/2021 14:13:39	Gecilmara Salviato Pileggi	Aceito
Outros	RespostasPendenciaCONEP_Emenda1.docx	07/05/2021 11:46:31	FERNANDA MUNARI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_UnifespSAFER_V4_07Maio2021.doc	07/05/2021 11:45:54	FERNANDA MUNARI MENEGUIM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SAFER_Projeto_V4_07Maio21.docx	07/05/2021 11:43:14	FERNANDA MUNARI MENEGUIM	Aceito
Outros	29Abril2021_SAFER_CartaSubmissao_Emenda1_CEP_CONEP.pdf	29/04/2021 23:32:08	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	29Abril2021_SAFER_CartaSubmissao_Emenda1_CEP_CONEP.doc	29/04/2021 23:31:38	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_UnifespSAFER_V3_29Abril2021.pdf	29/04/2021 23:31:13	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_UnifespSAFER_V3_29Abril2021.doc	29/04/2021 23:31:00	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SAFER_Projeto_V3_29Abril2021.docx	29/04/2021 23:30:46	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	CARTARESPOSTApend.doc	09/04/2021 09:39:02	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	CartaSubmissao.docx	09/04/2021 09:37:44	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Cronograma	Cronograma_SAFER_v2.pdf	07/04/2021 21:38:50	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SAFER_Projeto_V2_07Abril2021.docx	07/04/2021 21:38:23	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_UnifespSAFER_V2.pdf	07/04/2021 21:37:58	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	CentrosParticipantes.pdf	07/04/2021 20:11:39	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Declaração de Pesquisadores	HGF_Carta_Anuencia.pdf	07/04/2021 20:11:10	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

Declaração de Pesquisadores	UFAM_Carta_Anuencia.pdf	07/04/2021 20:10:34	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Declaração de Pesquisadores	HUAP_Carta_Anuencia.pdf	07/04/2021 20:03:16	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Normativa_Biorrepositorio_GIPB_FIOCRUZ.pdf	07/04/2021 20:02:43	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Normativa_Biorrepositorio_UNIFESP.pdf	07/04/2021 20:02:19	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	DeclaracaAnuenciaCentroApoio_GIPB_IRR.pdf	07/04/2021 20:01:21	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	CartaApoioSBR.pdf	07/04/2021 19:59:57	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Declaração de concordância	CartaApoioPNI.pdf	07/04/2021 19:59:03	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	Orcamento_SAFERV2.pdf	07/04/2021 19:51:59	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	SAFER_Respostas_Pendencias_06Abril21.pdf	07/04/2021 19:46:21	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	CartaSubmissao_Pendencias.pdf	07/04/2021 19:44:54	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	CartaSubmissao_CEP.pdf	19/02/2021 15:48:25	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	CadastroCEP_UNIFESP.pdf	19/02/2021 15:47:09	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	Lista_Centros_Participantes_SAFER_v11.pdf	12/02/2021 15:12:19	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.pdf	12/02/2021 15:09:31	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	UFRS_HCPA_Carta_Anuencia.pdf	12/02/2021 09:09:36	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	HGV_PE_Carta_Anuencia.pdf	11/02/2021 19:57:54	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	UFES_Carta_Anuencia.pdf	11/02/2021 16:45:47	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	FIOCRUZ_Carta_anuencia.pdf	11/02/2021 16:45:33	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	UFPB_Carta_Anuencia.pdf	11/02/2021 13:57:52	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Orçamento	Orcamento_SAFER.pdf	11/02/2021 13:57:38	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Cronograma	Cronograma_SAFER.pdf	11/02/2021	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.004.010

Cronograma	Cronograma_SAFER.pdf	13:54:58	Lorencini	Aceito
Outros	UFMG_Carta_Anuencia.pdf	11/02/2021 12:10:55	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	UFJ_Carta_Anuencia.pdf	11/02/2021 12:10:43	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	UFG_Carta_Anuencia.pdf	11/02/2021 12:10:26	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Outros	Anuencia_ComitePesquisaExtensao_UNIFESP.pdf	11/02/2021 12:10:06	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SAFER_TCLE_v1_1_11fev2021.pdf	11/02/2021 12:09:04	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SAFER_TCLE_v1_1_11fev2021.docx	11/02/2021 12:08:54	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SAFER_Projeto_v1_1_11fev2021.pdf	11/02/2021 11:47:41	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SAFER_Projeto_v1_1_11fev2021.docx	11/02/2021 11:47:26	Daniela Aparecida Lorencini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 28 de Setembro de 2021

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

ANEXO 1

QUADRO 7: Distribuição detalhada do uso de medicamentos entre os participantes

Grupo	Medicamentos	N = 69 ¹
DMARDs Convencionais Sintéticos	Hidroxicloroquina (HCQ)	16 / 69
DMARDs Convencionais Sintéticos	Metotrexato	14 / 69
DMARDs Convencionais Sintéticos	Micofelonato	14 / 69
DMARDs Convencionais Sintéticos	Azatioprina	12 / 69
DMARDs Convencionais Sintéticos	Leflunomida	2 / 69 (2.9%)
DMARDs Convencionais Sintéticos	Ciclosporina	1 / 69 (1.4%)
DMARDs Convencionais Sintéticos	Ciclofosfamida oral	1 / 69 (1.4%)
Terapia com Corticoide	Corticoide oral - Qualquer dose	9 / 69 (13%)
Terapia com Corticoide	Pulsoterapia com ciclofosfamida	3 / 69 (4.3%)
DDMARDs Biológicos (bDMARDs)	Rítuximabe (uso regular)	3 / 69 (4.3%)
DDMARDs Biológicos (bDMARDs)	Abatacepte	1 / 69 (1.4%)
DDMARDs Biológicos (bDMARDs)	Tocilizumabe	1 / 69 (1.4%)
Sem medicamento		22 / 69

¹n / N (%)

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.

ANEXO 2

QUADRO 8: Distribuição do Uso de csDMARDs entre Pacientes com Doenças Reumáticas

Medicamentos	N = 42 ¹
csDMARDs	
Azatioprina	7 (17%)
Azatioprina + Cloroquina	3
Azatioprina + Metotrexato	2
Ciclofosfamida oral + Micofenolato	1
Ciclosporina	1
Cloroquina	4
Cloroquina + Leflunomida	1
Cloroquina + Leflunomida + Metotrexato	1
Cloroquina + Metotrexato	3
Cloroquina + Micofenolato	3
Cloroquina + Micofenolato + Metotrexato	1
Metotrexato	6 (14%)
Micofenolato	8 (19%)
Micofenolato + Metotrexato	1
¹ n / N (%)	

Fonte: Dados do estudo SAFER, 2024.