



Segunda Atualização das Orientações para Reumatologistas acerca da Vacinação contra SARS-CoV-2 Baseada em Cenários para Pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM)

10.05.2021

***Uma iniciativa da Comissão de Doenças Infecciosas e Endêmicas
Sociedade Brasileira de Reumatologia***

À luz dos novos cenários atuais, surgidos após o início da vacinação contra SARS-CoV-2 em diversos países, incluindo o Brasil, com a aprovação de outras vacinas para uso no território nacional, além de Coronavac®/Sinovac/Butantan e vacina de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, e de algumas evidências já publicadas pela Sociedade Brasileira de Reumatologia e outras entidades internacionais, a Comissão de Doenças Endêmicas e Infecciosas propõe a segunda atualização das Orientações para Reumatologistas, com o intuito de orientar os reumatologistas na tomada de decisão sobre a vacinação de seus pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM). Essa atualização parte dos seguintes pressupostos:

1. a vacinação será gradativa, conforme a disponibilidade de vacinas e especificidades e particularidades regionais;
2. o tipo e a atividade da DRIM devem ser levados em consideração na tomada de decisão, partindo-se do pressuposto que pacientes com doenças reumáticas que estejam em uso de prednisona em doses maiores ou iguais a 10mg, pulsoterapia com metilprednisolona e/ou ciclofosfamida ou que estejam em moderado/alto grau de atividade de doença são considerados mais vulneráveis para evoluir com forma grave de COVID-19, tratando-se, portanto, do grupo de prioridade I entre os pacientes com DRIM;
3. o grau de imunossupressão relacionado ao tratamento utilizado pode interferir na resposta vacinal, mas ainda faltam dados robustos que corroborem com esta ideia para vacina contra SARS-CoV-2;
4. este documento considera DRIM: artrite reumatoide, espondiloartrites, artrite psoriásica, artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica (esclerodermia), Síndrome de Sjögren primária, miopatias inflamatórias e vasculites;
5. não são consideradas DRIM: osteoporose, osteoartrite, gota, fibromialgia, “reumatismos” de partes moles.

Considerando esses pressupostos, pontuamos o seguinte:

1. Vacinas contra COVID-19 liberadas para uso no Brasil:

Até o momento, temos 4 vacinas disponíveis para uso em território nacional, duas com registro definitivo e duas aprovadas para uso emergencial (Tabela 1). Ressalta-se que, até o momento, não há dados que assegurem a intercambialidade entre as vacinas, devendo os esquemas serem feitos com vacinas do mesmo fabricante.

Tabela 1. Vacinas COVID-19 no Brasil

Vacina	Fabricante	Eficácia Global	Tecnologia	Status	Intervalo entre as doses	Idade para uso
Coronovac	Sinovac/Butantan	50,38%	Vírus inativado	Aprovada para uso emergencial	2-4 semanas	>18 anos
AstraZeneca	AstraZeneca/Oxford/Fiocruz	62%	Vetor viral não replicante	Aprovação definitiva	4-12 semanas*	>18 anos
Pfizer	Pfizer/BioNtech	95%	RNA mensageiro	Aprovação definitiva	21 dias	>16 anos
Janssen	Johnson&Johnson	66%	Vetor viral não replicante	Aprovada para uso emergencial	Dose única	>18 anos

Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/covid-19-quadro-de-analises-de-vacinas-pela-anvisa?_authenticator=49168e13d276eeb6de2df4a423e2a4eee9c563bc

*[https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID-19%20\(RECOMBINANTE\)](https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID-19%20(RECOMBINANTE))

2. Trombocitopenia Trombótica Imune Induzida por Vacina (TTIIV)

Dados recentemente publicados mostram que eventos trombóticos podem acontecer após vacinação com vacina que utiliza plataforma de vetor viral (AstraZeneca e Janssen). Estes eventos ocorreram, em média, duas semanas após a primeira dose das vacinas, principalmente em mulheres menores de 60 anos. Houve ocorrência de fenômenos tromboembólicos (entre eles trombose de seio venoso, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, trombose de veia porta e esplênica, trombose de artéria carótida comum e femoral, infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos isquêmicos), alguns com desfechos fatais.

Algumas hipóteses foram estudadas para tentar explicar a possível associação de eventos tromboembólicos com trombocitopenia após vacinas de vetores virais. Estudos iniciais sugerem que a fisiopatologia da TTIIV é semelhante à encontrada na trombocitopenia induzida por heparina (HIT), com produção de anticorpos contra o fator plaquetário 4 (anti-PF4). Além disso, tais eventos estariam relacionados à interação do adenovírus com o endotélio, situação que já é descrita em infecções por este tipo de vírus e que não requer replicação viral para ocorrer. Ocorreria ligação do adenovírus às plaquetas causando ativação plaquetária e



trombose; ligação do adenovírus com o endotélio, levando à sua ativação; síndrome de resposta inflamatória sistêmica; e na trombocitopenia induzida por heparina (HIT)-símile (conhecida atualmente pelo nome de *vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia*, ou TTIIV, nos casos induzidos pela vacinação).

Importante ressaltar que as variações entre os indivíduos, manifestas por polimorfismos gênicos relacionados às integrinas e receptores Fc de membrana plaquetária, também podem estar relacionadas à predisposição ao desenvolvimento de tais eventos.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), assim como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e o *Food and Drug Administration (FDA)*, ressaltam que, devido à baixa incidência destes eventos (0,5-1,0 por 1.000 pessoas/ano), os benefícios com a vacinação são maiores que os riscos.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia ressalta que, devido à escassez de dados acerca da segurança destas vacinas na população de pacientes reumáticos, especialmente aqueles sob maior risco de eventos trombóticos, não há motivos, neste momento, para contraindicar o uso desta plataforma nos pacientes em questão.

3. Imunogenicidade das vacinas contra SARS-CoV-2 em pacientes imunocomprometidos

Os dados disponíveis até o momento são limitados. Existem poucos estudos disponíveis na população imunossuprimida, e particularmente nas DRIM. As publicações se restringem às vacinas de RNA mensageiro (mRNA), em populações dos Estados Unidos, Europa e Israel. De forma geral, os estudos apontam uma imunogenicidade significativamente menor em indivíduos em uso de imunossupressores.

Geisen e colaboradores avaliaram 42 controles hígidos e 26 pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM), analisando a segurança e eficácia da plataforma vacinal com tecnologia mRNA no cenário de imunossupressão. Empregou-se, majoritariamente, o produto da Pfizer/BioNtech. Foram incluídos pacientes com artrite reumatoide, psoríase e artrite psoriásica, doença mista do tecido conjuntivo, espondiloartrites, sarcoidose, arterite de células gigantes, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla. Medicamentos imunobiológicos foram prescritos em 19 pacientes. A presença de anticorpos totais e neutralizantes foi identificada nos dois grupos, porém os títulos de IgG, assim como a atividade neutralizante, foram significativamente menores nos pacientes com DIIM quando comparados aos indivíduos saudáveis. Os efeitos colaterais foram semelhantes em todos os participantes, não sendo relatados eventos adversos graves assim como reativação da doença de base.

Outras populações imunossuprimidas têm sido estudadas, como indivíduos transplantados e pacientes oncológicos. Coorte francesa analisou os resultados da vacina Pfizer/BioNtech em 122 pacientes em tratamento de tumores sólidos e controles. Observou-se níveis de anticorpos anti-proteína S (anti-spike),



significativamente menores nos pacientes, em comparação aos voluntários hígidos. Marinak e colaboradores acompanharam 34 indivíduos transplantados (10 renais e 24 cardíacos), pareados com 116 voluntários, vacinados com a plataforma mRNA da Pfizer/BioNtech, monitorizando-se a concentração de anticorpos totais e neutralizantes. Após a segunda dose do imunizante, os anticorpos anti-SARS-CoV-2 foram identificados em 58,8% dos pacientes e em 100% dos controles. O principal fator associado à menor detecção de anticorpos foi o uso de medicações imunossupressoras. Estudo israelense com 80 pacientes com histórico de transplante hepático, pareados com 25 controles, acompanhou a formação de anticorpos após a segunda dose da vacina da Pfizer/BioNtec, nos dois grupos. Os anticorpos anti-SARS-CoV-2 foram observados em 47.5% dos pacientes e em 100% dos controles. O principal medicamento associado ao menor nível de anticorpos foi o micofenolato de mofetila.

Embora a imunogenicidade das vacinas contra o SARS-CoV-2 tenha se revelado, nos trabalhos preliminares, significativamente menor nos pacientes imunossuprimidos imunizados com plataforma de mRNA, não existem dados suficientes em relação as vacinas mais utilizadas no Brasil, com vírus inativados e vetores virais. O impacto dos menores níveis de anticorpos neutralizantes em desfechos como internação, necessidade de ventilação mecânica e óbito ainda não foram adequadamente estudados. É necessária a realização de estudos, com seguimento de longo prazo, na população com DRIM, para a definição do real papel da imunossupressão na resposta vacinal a médio e longo prazo, com os diferentes tipos de imunizantes.

4. Recomendações de Entidades Internacionais

4.1 *American College of Rheumatology (ACR)*

As recomendações incluíram 9 reumatologistas, 2 infectologistas e 2 especialistas em saúde pública. A força-tarefa propôs várias questões clínicas relacionadas à vacinação contra a COVID-19 em pacientes com doenças reumáticas, as quais foram avaliadas usando um método bem estabelecido de construção de consensos, o processo Delphi modificado.

Deste novo documento, o principal tópico a ser discutido encontra-se na tabela abaixo, em que os especialistas orientam acerca de medicamentos imunomoduladores e intervalo da vacinação contra a COVID-19 em pacientes com DRIM.

Vale ressaltar que os autores atestam que a orientação foi baseada em evidências fracas e/ou indiretas e exigiu extrapolação substancial por uma força-tarefa especializada.

Outra questão a ser discutida, e o *ACR* incluiu em sua revisão, é a questão de vacinas com vetores virais, como segue: “dadas as preocupações de segurança levantadas pelo *FDA* e pelo *CDC* nas primeiras semanas de abril de 2021, a decisão de classificar a preferência por mRNA versus vacinas de vetor viral foi suspensa

pela força-tarefa. Outras deliberações ocorrerão à medida que novas informações forem disponibilizadas”.

Tabela 2. Orientação relacionada ao uso e tempo de vacinação e terapias imunomoduladoras em relação à administração de vacinação COVID-19 em pacientes com DRIM*

Medicação	Intervalo entre a vacina e a terapia imunomoduladora	Nível de Consenso da Força-Tarefa
Hidroxicloroquina Apremilast IGIV Glicocorticoides (dose equivalente a prednisona < 20mg/dia)	Nenhuma modificação para a terapia imunomoduladora ou intervalo para a vacinação	Forte-moderada
Sulfasalazina Leflunomida Azatioprina Ciclofosfamida oral iTNF, iIL-6R, iIL-1, iIL-17, iIL-12/23, iIL-23, belimumabe Inibidores de calcineurina orais Glicocorticoides (dose equivalente a prednisona ≥20mg/dia)**	Nenhuma modificação para a terapia imunomoduladora ou intervalo para a vacinação	Forte-moderada
Micofenolato	Assumindo que a doença está estável, suspender por 1 semana após cada dose da vacina	Moderada
Metotrexate	Manter suspenso por 1 semana após cada uma das 2 doses da vacina de mRNA, para aqueles com doença bem controlada; sem modificações no calendário de vacinação	Moderada
Metotrexate	Manter suspenso por 2 semanas após a vacinação de dose única de vacina contra COVID, para aqueles com doença bem controlada	Moderada
iJAK	Manter suspenso por 1 semana após cada dose da vacina, nenhuma modificação no intervalo de vacinação	Moderada
Abatacepte SC	Manter suspenso uma semana antes e uma semana após a primeira dose da vacina COVID-19 (apenas); sem interrupção em torno da segunda dose da vacina	Moderada
Abatacepte IV	Programar a administração da vacina de modo que a primeira vacinação ocorra quatro semanas após a infusão (ou seja, todo o intervalo de dosagem) e adie a infusão subsequente em uma semana (ou seja, um intervalo de 5 semanas no total); nenhum ajuste de medicação para a segunda dose de vacina	Moderada
Ciclofosfamida IV	Programar o tempo de administração para que ocorra aproximadamente 1 semana após cada dose da vacina, quando viável	Moderada
Rituximabe	Assumindo que o risco de COVID-19 do paciente é baixo ou pode ser mitigado por medidas preventivas de saúde (por exemplo, auto-isolamento), programe a vacinação de modo que a série de vacinas seja iniciada aproximadamente 4 semanas antes do próximo ciclo de rituximabe programado; após a vacinação, retarde o RTX 2-4 semanas após a dose final da vacina, se a atividade da doença permitir	Moderada

Acetaminofeno, AINEs	Assumindo que a doença é estável, espere 24 horas antes da vacinação (sem restrições sobre o uso pós-vacinação para tratar os sintomas)	Moderada
----------------------	--	-----------------

* a orientação para "manter" uma terapia foi feita com base na suposição de que o paciente tinha doença controlada o suficiente para permitir uma interrupção temporária; caso contrário, a tomada de decisão deve ser determinada caso a caso, considerando as circunstâncias envolvidas

** não foi alcançado consenso para o momento da vacinação em pacientes recebendo doses equivalentes a prednisona \geq 20mg/dia; veja o documento de orientação completo, quando for publicado, para informações adicionais.

4.2 European League Against Rheumatology (EULAR)

O EULAR formou uma força-tarefa que envolveu representantes de pacientes, profissionais de saúde e reumatologistas com experiência na área para orientar a vacinação nesse grupo de pacientes.

Essas recomendações baseiam-se nos conhecimentos disponíveis no momento, percebendo-se que ainda não existem dados específicos sobre o desempenho das vacinas emergentes para COVID em pacientes com DRIM e em pacientes tratados com medicamentos que influenciam o sistema imunológico.

Em relação às vacinas disponíveis, todas que estão atualmente em desenvolvimento para COVID-19 são vacinas não vivas, que não transmitem a doença viral e nem alteram o material genético. Essas vacinas podem ser usadas com segurança em pacientes com DRIMs, bem como em pacientes recebendo medicamentos que influenciam o sistema imunológico. Além disso, não há razão para contraindicar essas vacinas em pacientes com DRIMs e pacientes tratados com medicamentos imunossupressores. Pacientes que já tiveram COVID, podem receber a vacina pois potencialmente confere proteção adicional.

A vacinação é esperada ser mais eficaz quando o paciente está sem atividade e em baixa imunossupressão; no entanto, o risco de atividade doença reumatológica é real e, portanto, não é aconselhável diminuir a medicação.

Em relação aos medicamentos, a maioria das drogas usadas nas DRIM não foi associada a pior evolução no COVID. Até o momento, os tratamentos que mostraram estar associados a um resultado pior de COVID-19 são o uso de mais de 10 mg de glicocorticoides por dia ou o tratamento com rituximabe. Nesses casos, o reumatologista deve ser consultado para definir melhor momento da vacinação. A decisão final deve ser individualizada e compartilhada entre o médico e o paciente.

Vale ressaltar que independente da vacinação contra SARS-CoV-2, a vacinação contra pneumococo e influenza é altamente recomendada em pacientes com DRIMs.



4.3 Canadian Rheumatology Association (CRA)

Existem atualmente quatro vacinas contra a COVID-19 aprovadas para uso no Canadá: Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca e Johnson & Johnson. Em 16 de abril de 2021, a *Canadian Rheumatology Association* publicou um documento com as seguintes recomendações atualizadas sobre a vacina COVID-19 para pacientes com doenças reumáticas:

1. Indivíduos considerados elegíveis pela priorização da *Health Canada* para receber a vacina COVID-19 e que têm uma doença reumática imunomediada, ou estão imunossuprimidos devido ao tratamento, devem receber qualquer uma das vacinas disponibilizadas. Os pacientes devem ser aconselhados sobre o perfil de segurança e possibilidade de menor resposta da vacina nos pacientes imunocomprometidos. Mesmo após a vacinação, os pacientes, particularmente aqueles que são imunossuprimidos, precisarão continuar a seguir todas as diretrizes atuais de saúde pública para se protegerem contra a COVID-19.

2. Indivíduos entre 16 e 18 anos de idade somente serão elegíveis para a vacina Pfizer/BioNTech. Crianças com DRIM entre 12-15 anos de idade podem ser imunizadas com essa plataforma vacinal, se forem consideradas de alto risco para exposição ou COVID-19 grave, desde que haja consentimento informado sobre a ausência de dados nessa faixa etária.

3. Atualmente, não há dados para fazer uma recomendação sobre a suspensão dos DMARDs durante o esquema de vacinação COVID-19. Estudos sobre a vacinação contra a gripe sugeriram que a suspensão de 2 doses do metotrexato após a vacinação melhorou a resposta à vacina. Não se sabe se isso é verdadeiro para a vacina COVID-19 ou para outros DMARDs. As preocupações com o potencial agravamento da doença de base devem ser consideradas na tomada de decisão.

Por fim, o *CRA* defende a priorização da vacinação contra a COVID-19 para indivíduos recebendo tratamentos imunossuppressores e reconhece evidências emergentes que apontam para uma resposta subótima de anticorpos após a primeira dose da vacina COVID-19 nesses pacientes. A fim de otimizar o benefício da vacinação, o *CRA* defende que a segunda dose da vacina COVID-19 não seja adiada para pacientes imunossuprimidos.

4.4 British Society for Rheumatology (BRS)

Os pacientes não devem interromper seu tratamento imunossupressor.

Sabe-se que alguns medicamentos, como o rituximabe, reduzem a resposta a algumas vacinas, como a gripe sazonal. Prevê-se que os pacientes que recebem rituximabe podem ter uma resposta reduzida às vacinas contra a COVID-19. Em muitas situações não é possível sincronizar a administração da vacina com o curso

ou início do tratamento imunossupressor. Os benefícios *versus* riscos precisam ser considerados e discutidos com o paciente em uma decisão compartilhada. Sempre que possível, seria preferível concluir as duas doses da vacina antes do início da imunossupressão. Qualquer decisão de adiar a terapia imunossupressora ou atrasar o possível benefício da vacinação até depois da terapia não deve ser tomada sem a devida consideração dos riscos de COVID-19 e da DRIM subjacente. Embora a imunogenicidade à vacina COVID-19 ainda não seja completamente conhecida, o teste pós-vacinação pode ser considerado nessa subpopulação de pacientes.

Sobre o rituximabe:

Em pacientes que iniciarão o tratamento com rituximabe, pode-se considerar que a segunda dose seja administrada no intervalo mínimo recomendado para essa vacina (três semanas para a Pfizer/BioNTech, ou quatro semanas para a Oxford/AstraZeneca a partir da primeira dose) ao invés do intervalo habitual de 12 semanas. As discussões locais deverão ocorrer para explorar ações logísticas para operacionalização. Após 2 semanas da segunda dose da vacina, o rituximabe poderá ser administrado.

O rituximabe não deve ser adiado em pacientes com doença multissistêmica grave. Neste cenário, o tratamento com rituximabe e a administração simultânea da vacinação devem prosseguir de forma independente e de acordo com a disponibilidade local.

Se um paciente precisar iniciar um novo DMARD biológico e ainda não foi imunizado contra a COVID-19, pode ser apropriado considerar a seleção de um biológico alternativo ao rituximabe, se disponível e apropriado, por exemplo, em pacientes com artrite reumatoide.

Para pacientes que recebem rituximabe como tratamento de manutenção, considere adiar um curso de rituximabe até 2 semanas após completar um curso da vacina COVID-19.

Sobre corticosteroide (CE):

Princípios gerais devem ser recomendados em um contexto de decisão compartilhada:

- É seguro receber a vacina COVID-19 durante o tratamento com esteroides, mas pode não haver resposta imunológica satisfatória.
- Não adiar a vacinação do paciente em uso de CE, ou que fez uso ou que esteja prestes a receber CE.
- Pode ser apropriado adiar uma infusão de CE, em uma decisão compartilhada, para que a resposta à vacina seja mais eficaz. Duas semanas após a vacina, a infusão de CE poderá retomada.

Cirurgia eletiva: Recomenda-se um intervalo de 7 dias entre a vacinação e a cirurgia eletiva. Isso se aplica a ambas as doses da vacina. A justificativa para separar a data da cirurgia da vacinação é que quaisquer sintomas, como febre pós-vacinação, possam ser corretamente atribuídos às consequências da vacinação ou

da própria intervenção cirúrgica. Pessoas que farão cirurgia eletiva e foram vacinadas contra a COVID-19 devem se isolar antes da cirurgia e fazer um teste COVID antes da cirurgia.

A vacina Pfizer/BioNTech COVID-19 contém polietilenoglicol (PEG). Alergia ao PEG é extremamente rara, mas contraindicaria o recebimento desta vacina. Pacientes que tiveram uma reação alérgica ao certolizumabe pegol não devem receber a vacina Pfizer/BioNTech.

Sabe-se que pacientes com imunossupressão grave são mais susceptíveis a piores desfechos após a infecção pelo SARS-CoV-2 e podem ter menor resposta vacinal. Portanto, admite-se que os contatos domiciliares com mais de 16 anos de idade de adultos com imunossupressão grave devem receber a vacina COVID-19 como grupo prioritário, como uma medida potencial para redução da transmissão do vírus.

Tabela 3. Sumário das Recomendações das Principais Entidades Internacionais

Recomendações / Sociedades	ACR	EULAR	CRA	BSR
Plataforma vacinal preferencial nos pacientes com DRIM	Não define plataforma para uso preferencial	Não define plataforma para uso preferencial	Não define plataforma para uso preferencial	Não define plataforma para uso preferencial
Vacinar preferencialmente com a doença controlada e em baixo grau de imunossupressão	Sim	Sim	Sim	Sim
Reduzir ou espaçar as doses dos imunossupressores, nos pacientes com a doença ativa	Não	Não	Não	Não
Considerar redução ou espaçamento de dose, em pacientes com doença controlada	Sim	Não definido	Ausência de dados para estabelecer esta recomendação	Não interromper o tratamento
Decisão de vacinar deve ser compartilhada entre o paciente e o médico	Sim	Sim	Sim	Sim
Hidroxicloroquina e Sulfassalazina	Nenhuma modificação para a terapia imunomoduladora ou intervalo para a vacinação	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta
Prednisona < 20 mg / dia	Nenhuma modificação para a terapia imunomoduladora ou intervalo para a vacinação	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta
Prednisona > 20 mg / dia	Não foi alcançado consenso	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta
Leflunomida, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus e ciclofosfamida oral	Nenhuma modificação para a terapia imunomoduladora ou intervalo para a vacinação	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta

Anti-TNF, Anti-IL6r, Anti-IL17, Anti-IL12/23 e Belimumabe	Nenhuma modificação para a terapia imunomoduladora ou intervalo para a vacinação	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Pacientes com alergia ao PEG (CZP) não devem receber o imunizante da Pfizer/BioNtech
Micofenolato	Suspender por uma semana após cada dose da vacina	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta
Metotrexato	Suspender por uma semana após cada dose da vacina ou por duas semanas após a vacinação de dose única	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta
iJAK	Suspender por uma semana após cada dose da vacina	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta
Abatacepte SC	Suspender uma semana antes e uma semana após a primeira dose, sem modificações em relação a segunda dose	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta
Abatacepte IV	Programar vacinação 4 semanas após a última infusão e adiar a infusão subsequente por no mínimo uma semana após a imunização	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta
Ciclofosfamida IV	Adiar a dose por uma semana após cada dose da vacina	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta
Rituximabe	Programar a vacinação para 4 semanas antes do próximo ciclo, adiando a próxima dose em 2 a 4 semanas após a última dose do imunizante	Vacinação após 6 meses da última infusão	Vacinação após 6 meses da última infusão	Adiar a infusão em duas semanas após a segunda dose da vacina. Utilizar o menor intervalo possível entre as duas doses do imunizante
Paracetamol e AINES	Suspender 24 h antes da vacinação	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta	Nenhuma modificação proposta

PEG: polietilenoglicol; CZP: certolizumabe pegol; iJAK: inibidor de Janus Kinase; TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina; SC: subcutâneo; IV: intravenoso;



5. Conclusão

Ainda faltam dados acerca da imunogenicidade das vacinas contra SARS-CoV-2, especialmente as mais amplamente disponíveis no Brasil (Butantan e Focruz). Em consonância com diversas outras entidades internacionais, é recomendado manter o tratamento do paciente a despeito de sua vacinação, à exceção do rituximabe, que segue critérios particulares de espaçamento de dose.

Cada entidade leva em consideração sua realidade local, no que tange a população estudada e a disponibilidade de vacinas, para gerar suas recomendações.

Recomendamos, ainda, a vacinação dos pacientes com DRIM contra SARS-CoV-2, influenza sazonal e pneumocócica, respeitando o intervalo de 14 dias entre a primeira e as duas últimas.

É papel do reumatologista, de forma compartilhada e individualizada, decidir junto ao seu paciente o melhor momento para sua vacinação.

Referências Bibliográficas:

1. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [10 May 2021]. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219498
2. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, Silva CR, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: first results of ReumaCoV Brasil registry. *RMD Open*. 2021;7(1): e001461
3. Disponível em:
https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/covid-19-quadro-de-analises-de-vacinas-pela-anvisa?_authenticator=49168e13d276eeb6de2df4a423e2a4eee9c563bc
4. Disponível em:
[https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID-19%20\(RECOMBINANTE\)](https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID-19%20(RECOMBINANTE))
5. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
6. Canada - Use of AstraZeneca COVID-19 vaccine in younger adults: <https://www.canada.ca/en/public-health/news/2021/03/use-of-astrazeneca-covid-19-vaccine.html>
7. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Risk of thrombocytopenia and coagulation disorders: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca_en.pdf
8. Declaración del GACVS: [https://www.who.int/news/item/19-03-2021-statement-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-covid-19-subcommittee-on-safety-signals-related-to-the-astrazeneca-covid-19-vaccine](https://www.who.int/news/item/19-03-2021-statement-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-covid-19-subcommittee-on-safety-signals-related-to-the-astrazeneca-covid-19-vaccine)



9. Informe del PRAC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf
10. Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety: <https://www.who.int/news/item/07-04-2021-interim-statement-of-the-covid-19-subcommittee-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety>
11. Web official European Medicines Agency (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
12. Web oficial Organización Mundial de la Salud (OMS): <https://www.who.int/news/item/17-03-2021-who-statement-on-astrazeneca-covid-19-vaccine-safety-signals>
13. Web oficial Organización Panamericana de la Salud (OPS): www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19
14. Atualização da bula a pedido da ANVISA em 07/04/2021: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-solicita-alteracao-de-bula-da-vacina-de-oxford>
15. Andreas Greinacher et al. A prothrombotic thrombocytopenic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia following coronavirus-19 vaccination, preprint DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-362354/v1>.
16. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;doi:10.1056/NEJMoa2104840.
17. Web site oficial A NVISA: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-solicita-alteracao-de-bula-da-vacina-de-oxford>
18. Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand (THANZ). Suspected Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT): THANZ Advisory Statement. Disponível em: <https://www.thanz.org.au/documents/item/577>. Acesso em: 08/01/2021.
19. Pai M, Grill A, Ivers N, et al. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table*. 2021;1(17). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>
20. Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Mar. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220272.
21. Jérôme B, Emmanuel C, Zoubir A, Olivier C, Abakar M, Sabine M, Emmanuel P, Axel L, Vincent R, Michel C. Impaired immunogenicity of BNT162b2 anti SARS-CoV-2 vaccine in patients treated for solid tumors. *Ann Oncol*. 2021 Apr 28:S0923-7534(21)01183-2. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.019. Epub ahead of print. PMID: 33932508; PMCID: PMC8080507.
22. Marinaki S, Adamopoulos S, Degiannis D, Roussos S, Pavlopoulou ID, Hatzakis A, Boletis IN. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021 Apr 17. doi: 10.1111/ajt.16607. Epub ahead of print. PMID: 33864722.
23. Rabinowich, Liane et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*, Volume 0, Issue 0. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.020>
24. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, Blom M, Risselada AP, de Haan A, Westra J et al: Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis & Rheumatism* 2010, 62(1):75-81.
25. Bingham CO, 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, Trzaskoma B, Martin F, Agarwal S, Kelman A: Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010, 62(1):64-74.

26. Westra J, van Assen S, Wilting KR, Land J, Horst G, de Haan A, Bijl M: Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol* 2014, 178(1):40-47.
27. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI: Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2010, 12(3):R111.
28. Aikawa NE, Campos LM, Silva CA, Carvalho JF, Saad CG, Trudes G, Duarte A, Miraglia JL, Timenetsky Mdo C, Viana VS *et al*: Glucocorticoid: major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol* 2012, 39(1):167-173.
29. Kim EY, Lim JE, Jung JY, Son JY, Lee KJ, Yoon YW, Park BH, Moon JW, Park MS, Kim YS *et al*: Performance of the tuberculin skin test and interferon- γ release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9(1):207.
30. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha Y-J, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, Lee EB: Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018,77(6):898-904.
31. Park JK, Choi Y, Winthrop KL, Song YW, Lee EB: Optimal time between the last methotrexate administration and seasonal influenza vaccination in rheumatoid arthritis: post hoc analysis of a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2019, 78(9):1283-1284.
32. Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, Lee EB: Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2017, 76(9):1559- 1565.
33. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, Guillevin L, Villiger PM: Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease—a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2011, 51(4):695-700.
34. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, Bonfa E: Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013, 65(3):476-480.
35. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, Baum A, Pascal K, Quandt J, Maurus D *et al*: COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2020, 586(7830):594-599.
36. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM *et al*: Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 2019, 5(2):e001035.
37. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, Guillevin L, Villiger PM: Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease—a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2011, 51(4):695-700.
38. EULAR View-points on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs. EULAR. Uptodate December 2020. Disponível em <https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm>. Acesso em 10 de maio de 2021. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>
39. Green book chapter 14a COVID-19- SARS-CoV-2: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a>
40. Disponível em: [assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads ... Information_for_Healthcare_Professionals_on_Pfizer_BioNTech.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/.../Information_for_Healthcare_Professionals_on_Pfizer_BioNTech.pdf)
41. Disponível em: BSR website: [rheumatology.org.uk/covid-19/](https://www.rheumatology.org.uk/covid-19/)