

MATHEUS SANTOS RODRIGUES SILVA

**Interação dos inibidores de TNF e dos MMCD sintéticos com a
resposta vacinal contra o SARS-CoV-2 em pacientes com espondiloartrite
axial e artrite psoriásica**

São Paulo

2026

MATHEUS SANTOS RODRIGUES SILVA

**Interação dos inibidores de TNF e dos MMCD sintéticos com a
resposta vacinal contra o SARS-CoV-2 em pacientes com espondiloartrite
axial e artrite psoriásica**

Tese apresentada para obtenção do título de Doutor em
Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina de Medeiros Ribeiro

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Matheus Santos Rodrigues

Interação dos inibidores de TNF e dos MMCD sintéticos
com a resposta vacinal contra o SARS-CoV-2 em pacientes
com espondiloartrite axial e artrite psoriásica / Matheus Santos
Rodrigues Silva; Ana Cristina de Medeiros Ribeiro, orientador. -
- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, 2026.

1. Espondiloartrite axial 2. Artrite psoriásica 3. Vacinas
4. SARS-CoV-2 5. Reumatologia I. Ribeiro, Ana Cristina de
Medeiros, orient. II. Título

USP/FM/DBD-041/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

AGRADECIMENTOS

Chegar até aqui não seria possível sem o apoio incondicional das minhas orientadora e co-orientadora Profa. Dra. Ana Cristina de Medeiros Ribeiro e Dra. Carla Gonçalves Schahin Saad que atenderam a um antigo pedido por oportunidade. Obrigado pela confiança, apoio, paciência e conselhos.

Aos meus pais eu dedico um gigantesco obrigado pelo privilégio da educação em tempos tão incultos. Sei que fizeram tudo que esteve ao seu alcance para proporcionar a mim e ao meu irmão uma educação digna e condições materiais e emocionais de chegarmos mais longe. Vocês sempre consideraram a nossa educação como algo primordial e nunca nos deixaram perder o caminho certo.

Agradeço ao meu irmão pela paciência e coragem que muitas vezes me faltaram. Você era o mais esquentado e mais bravo da dupla e hoje você é uma gigantesca fonte de equilíbrio para todos que passam na sua vida. É um orgulho ver o homem que você se tornou!

Não poderia deixar de dedicar aqui um muito obrigado à minha esposa por essa parceria doce e serena que a cada dia constrói mais motivo e significado nas nossas vidas.

Aos meus pacientes e às suas famílias eu agradeço muito! Obrigado pela confiança, pela paciência, pela compreensão e por todos os ensinamentos de medicina e de vida. Essa profissão é de fato uma escola diária e eu me comprometi a ser sempre um bom aluno!

EPÍGRAFE

"O talento natural é como a força de um atleta. Pode-se nascer com mais ou menos faculdades, mas ninguém chega a ser um atleta apenas porque nasceu alto ou forte ou veloz. O que faz o atleta, ou o artista, é o trabalho, o ofício e a técnica. A inteligência com que nascemos constitui apenas as munições. Para conseguirmos fazer qualquer coisa com ela, é necessário transformarmos a nossa mente numa arma de precisão."

Carlos Ruiz Zafón

RESUMO

Silva MSR. Interação dos inibidores de TNF e dos MMCD sintéticos com a resposta vacinal contra o SARS-CoV-2 em pacientes com espondiloartrite axial e artrite psoriásica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introdução: A efetividade e segurança da vacina inativada Sinovac-CoronaVac foi demonstrada nos estudos populacionais pivotais. No entanto, pacientes com espondiloartrites (EpA) foram sub-representados nesses estudos, gerando dúvidas quanto à melhor forma de proteger essa população no contexto da pandemia de SARS-CoV-2. **Objetivos:** Avaliar a resposta imunológica humoral após duas e três doses da vacina inativada contra o SARS-CoV-2 Sinovac-CoronaVac em pacientes com espondiloartrites (EpA) e o efeito da terapia sobre essa resposta, comparado com um grupo controle (GC). **Métodos:** Coorte prospectiva de pacientes com espondiloartrite axial/artrite psoriásica em comparação a GC balanceado por idade e sexo, em um ensaio de fase 4 - CoronavRheum (NCT04754698). A vacina inativada Sinovac-CoronaVac foi administrada em duas doses (intervalo de 28 dias) com um reforço no dia 210. Amostras de sangue foram coletadas nos dias 0 (D0), 28 (D28), 69 (D69) e 240 (D240) para avaliar a soropositividade de IgG anti-SARS-CoV-2 (SP) e de anticorpos neutralizantes (AcN). **Resultados:** 194 pacientes com EpA foram incluídos e 183 controles foram pareados por idade e sexo. No D69, após duas doses de vacina, os pacientes com EpA mostraram uma alta soropositividade (SP) (80,2% vs. 95,7%, $p<0,001$) e positividade moderada de anticorpos neutralizantes (AcN) (61,6% vs. 82,7%, $p<0,001$), ambas inferiores às do GC. Os pacientes mais velhos ($p=0,038$), em uso de prednisona ($p<0,001$), de metotrexato (MTX) ($p<0,001$) e de inibidores de fator de necrose tumoral (iTNF) ($p<0,001$) foram independentemente associados com menor SP, enquanto raça caucasiana ($p=0,047$) e uso de prednisona ($p=0,008$) foram associadas com diminuição de AcN. Em contraste, o uso de sulfassalazina (SSZ) foi associado com a presença de AcN ($p=0,042$). Em monoterapia, apenas os iTNF foram associados com ausência de SP ($p=0,035$). Comparações adicionais com o GC revelaram que iTNF e/ou MTX impactaram negativamente a frequência de SP e a presença de AcN ($p<0,05$). Em contraste, pacientes sob monoterapia com SSZ alcançaram 100% de SP ($p>0,999$) e 83,3% de positividade de AcN ($p>0,999$). A combinação SSZ com iTNF resultou em uma resposta similar ao GC, tanto para SP ($p=0,153$), como para AcN ($p=0,715$). Em relação à terceira dose (D69 a D240), entre os pacientes, ocorreu um aumento significativo na taxa de SP (81,3% para 93,1%, $p<0,001$) e na frequência de AcN (63,2% para 86,1%, $p<0,001$), mas que ainda foram inferiores às do GC ($p<0,05$). Apenas o uso de iTNF prejudicou a SP ($p=0,016$) e a presença de AcN ($p=0,002$) após a terceira dose. **Conclusões:** Nosso estudo forneceu dados inéditos demonstrando que os iTNF reduzem a imunogenicidade em pacientes com EpA, enquanto SSZ tem um impacto positivo na resposta humoral à vacina entre esses pacientes. Estudos adicionais são necessários para confirmar se o uso concomitante de SSZ pode contrabalançar o efeito negativo dos iTNF. (CoronavRheum clinicaltrials.gov #NCT04754698).

Palavras-chave: Espondiloartrite axial. Artrite psoriásica. Vacinas. SARS-CoV-2. Reumatologia.

ABSTRACT

Silva MSR. Interaction of TNFi and conventional synthetic DMARD in SARS-CoV-2 vaccine response in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2026.

Introduction: The effectiveness and safety of the inactivated vaccine Sinovac-CoronaVac was demonstrated in pivotal population studies. However, patients with spondyloarthritis (SpA) were underrepresented in these studies, raising doubts about the best way to protect this population in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. **Objectives:** To evaluate humoral immune responses to two and three doses of the homologous inactivated SARS-CoV-2 Sinovac-CoronaVac vaccine in patients with spondyloarthritis (SpA) and the effect of therapy, compared with a control group (CG). **Methods:** Prospective cohort of axial SpA/psoriatic arthritis patients and age/sex-balanced CG from the CoronavRheum phase 4 trial (NCT04754698). The inactivated vaccine Sinovac-CoronaVac was given in two doses (28-days interval) with a booster at day 210. Blood samples were collected in the days 0 / 28 (D28)/ 69 (D69) and 240 (D240) to evaluate anti-SARS-CoV-2 IgG seropositivity (SP) and neutralising antibodies (NAb). **Results:** 194 SpA patients were enrolled and 183 patients were age/sex-balanced with 183 CG. At D69, SpA patients showed a high SP (80.2% vs. 95.7%, $p<0.001$) and moderate NAb positivity (61.6% vs. 82.7%, $p<0.001$), but lower than CG. In patients, older age ($p=0.038$), prednisone ($p<0.001$), methotrexate ($p<0.001$) and iTNF ($p<0.001$) were independently associated with lower SP, while Caucasian race ($p=0.047$) and prednisone ($p=0.008$) were associated with diminished NAb. In contrast, sulfasalazine (SSZ) use was associated with NAb presence ($p=0.042$). In monotherapy, only iTNF was also associated with absence of SP ($p=0.035$). Further comparison with CG revealed that iTNF and/or MTX negatively affected SP/NAb ($p<0.05$). In contrast, patients under SSZ monotherapy achieved 100% SP ($p>0.999$) and 83.3% NAb positivity ($p>0.999$). SSZ + iTNF combination resulted in a similar response than CG [SP ($p=0.153$) and Nab ($p=0.715$)]. Regarding third dose (D69 to D240), a major increment occurred for SP (81.3% to 93.1%, $p<0.001$) and Nab (63.2% to 86.1%, $p<0.001$), but still lower than CG ($p<0.05$). Only iTNF impaired SP ($p=0.016$) / NAb ($p=0.002$) after third dose. **Conclusions:** We provided novel data demonstrating that iTNF reduces immunogenicity in SpA patients while SSZ has a positive impact on vaccine antibody response. Further studies are necessary to confirm whether the concomitant use of SSZ may counterbalance the negative effect of iTNF. (CoronavRheum clinicaltrials.gov #NCT04754698).

Keywords: Axial spondyloarthritis. Psoriatic arthritis. Vaccines. SARS-CoV-2. Rheumatology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama de fluxo – CONSORT modificado	27
Figura 2.	Imunogenicidade no D69, de acordo com o tratamento para espondiloartrite (EpA) em comparação ao grupo controle (GC).....	37
Figura 3.	Títulos de IgG anti-SARS-CoV-2 S1/S2 transformados em logaritmo de base neperiana no D69 em pacientes com espondiloartrites (EpA), de acordo com o tratamento em comparação ao grupo controle (GC).....	38

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características demográficas na linha de base de pacientes com espondiloartrites (EpA) e grupo controle (GC) não imunossuprimido27
- Tabela 2.** Dados de anti-S1/S2 IgG e frequência de anticorpos neutralizantes e percentual mediano de atividade neutralizante em pacientes com espondiloartrite e controles após a primeira e segunda doses da vacinação com a vacina inativada Sinovac-CoronaVac30
- Tabela 3.** Modelos de regressão logística não ajustados examinando os fatores associados com anticorpos IgG anti-S1/S2 positivos e AcN após duas doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac (no D69) em pacientes com Espondiloartrite (EpA) (n=194)32
- Tabela 4.** Modelos de regressão logística não ajustados examinando os fatores associados com soropositividade de anticorpos IgG anti-S1/S2 (SP) e à presença de AcN após 2 doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac (em D69) em pacientes com Espondiloartrite (EpA) sem MMCD (n=28) ou com monoterapia com MMCD (n=86)34
- Tabela 5.** Imunogenicidade de duas doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac em pacientes com EpA de acordo com o uso de MMCD em comparação com o grupo controle (GC) no D6936
- Tabela 6.** Comparação da soropositividade de IgG anti-SARS-CoV-2 S1/S2, médias geométricas dos títulos (MGT), positividade de anticorpos neutralizantes (AcN) e porcentagem média de atividade após a segunda dose (D69) e 30 dias após a terceira dose (D240)40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcN	- Anticorpos neutralizantes
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APs	- Artrite psoriásica
ASDAS-CRP	- <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> com Proteína C reativa
BASDAI	- <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
COVID-19	- Doença causada pelo vírus SARS-CoV-2
DAPSA	- <i>Disease Activity in Psoriatic Arthritis</i>
DRA	- Doenças reumáticas autoimunes
EpA	- Espondiloartrite
EpAax	- Espondiloartrite axial
EULAR	- <i>European League Against Rheumatism</i>
FI-MGT	- Fator Incremental da Média Geométrica dos Títulos
GC	- Grupo Controle
IC	- Intervalo de Confiança
MGT	- Média Geométrica dos Títulos
MMCD	- Medicamento(s) Modificador(es) do Curso de Doença
MMCDb	- Medicamento(s) Modificador(es) do Curso de Doença Biológico(s)
MMCDsc	- Medicamento(s) Modificador(es) do Curso de Doença Sintético(s) Convencional(is)

MTX	- Metotrexato
PASI	- <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
RC	- Razão de Chances
RT-PCR	- Reação em Cadeia da Polimerase de Transcriptase Reversa
SC	- Soroconversão
SSZ	- Sulfassalazina
TNF	- Fator de necrose tumoral
iTNF	- Inibidor(es) do fator de necrose tumoral
UA	- Unidades aleatórias

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas e Siglas

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS.....	19
2.1. Objetivo primário.....	19
2.2. Objetivos secundários	19
3. MÉTODOS.....	21
3.1. Desenho do estudo	21
3.2. Desfechos.....	22
3.2.1. Desfechos de Imunogenicidade	22
3.2.2. Desfechos de Segurança	22
3.3. Participantes.....	22
3.3.1. Critérios de inclusão	22
3.3.2. Critérios de exclusão.....	22
3.4. Análise laboratorial.....	23
3.5. Análise estatística	24
4. RESULTADOS	26
4.1. Desfechos de imunogenicidade	29

4.2. Fatores associados à imunogenicidade	31
4.2.1. Avaliação dos fatores associados à imunogenicidade em pacientes com EpA sob monoterapia ou sem MMCD ou prednisona.....	33
4.2.2. Fatores associados à imunogenicidade em pacientes com EpA em combinação ou monoterapia após duas doses da vacina inativada SARS-CoV-2 de esquema homólogo comparado ao GC	35
4.2.3. Imunogenicidade comparativa em pacientes com EpA em comparação ao GC após a terceira dose (D69 a D240).....	39
4.2.4. Análise dos modelos de regressão de pacientes com EpA após a terceira dose.	41
4.3. Desfechos de segurança	41
4.3.1. Atividade de doença	41
5. DISCUSSÃO	43
6. CONCLUSÕES.....	47
7. ANEXOS.....	49
7.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	49
7.2. Aprovação Comissão de Ética	55
7.3. Diário de sintomas pós-vacinais	56
8. REFERÊNCIAS	59
9. APÊNDICE	66
9.1. Publicação do artigo.....	66

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A pandemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi responsável pela morte de mais de 7 milhões de pessoas ao redor do mundo nos seus mais de 3 anos de duração quando da declaração do fim da emergência global em maio de 2023 [1]. No Brasil, foram 37.625.916 casos registrados com 703.921 óbitos no mesmo período [2], fazendo do país o segundo do mundo em número de mortes, atrás apenas dos Estados Unidos da América, mesmo com uma população inferior a países como Índia, China, Indonésia e Paquistão [3]. No entanto é possível que estes números não reflitam a verdadeira realidade nacional na medida que diversos casos não foram notificados pois diversos óbitos aconteceram antes mesmo da realização dos testes confirmatórios, com alguns grupos etários com possíveis subnotificações de até 550% [3-8]. Alguns trabalhos revelaram ainda uma grande disparidade regional relacionada à notificação dos casos, com maiores taxas de subnotificação nas regiões norte e nordeste do Brasil em comparação às demais, bem como maior subnotificação nas regiões rurais do país em relação às urbanas [8-9]. Dessa forma, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz tornou-se uma prioridade global com destacada importância na realidade brasileira.

A vacinação no mundo se iniciou em 8 de dezembro de 2020, mas no Brasil só iria se iniciar em 17 de janeiro de 2021, após a aprovação emergencial pela ANVISA das vacinas Sinovac-CoronaVac e Oxford/Astrazeneca, tendo como grupos prioritários os idosos (acima de 85 anos), profissionais de saúde e populações vulneráveis como indígenas e pessoas institucionalizadas [4, 10]. No Brasil, o Instituto Butantan e a Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz) foram fundamentais em estabelecer acordos internacionais para produção dessas vacinas em solo nacional [10]. O grupo de pacientes com comorbidades foi incluído como prioritário a partir de maio de 2021 [4, 10,11] e neste grupo estavam incluídos os pacientes com doenças reumáticas autoimunes (DRA), cuja conhecida maior susceptibilidade infecciosa gerava grande ansiedade entre os mesmos e entre os profissionais de saúde que os assistiam. Dessa forma, a inclusão desses pacientes no presente estudo permitiu que o seu processo de imunização fosse adiantado, contribuindo para a proteção desse grupo particularmente vulnerável em várias semanas epidemiológicas durante a pandemia [11,12].

Pacientes com doenças reumáticas autoimunes (DRA) têm um alto risco de infecção e infecção grave por SARS-CoV-2 [12]. Vários relatórios demonstraram a segurança e a eficácia

da vacina contra SARS-CoV-2 em pacientes com DRA em diferentes plataformas [12-15]. Em relação à vacina inativada Sinovac-CoronaVac, sua eficácia foi demonstrada em um elegante estudo chileno com 10,2 milhões de pessoas [16]. Nosso grupo demonstrou em 910 pacientes com DRA uma imunogenicidade moderada com uma redução significativa nos casos incidentes e um excelente perfil de segurança [13]. Observamos ainda nesta população uma queda de aproximadamente 24% na soropositividade após 6 meses do regime regular de 2 doses [17], e uma resposta marcante após a dose de reforço [18].

Muitos estudos mostraram que a imunogenicidade induzida por vacinas anti-SARS-CoV-2 em pacientes com DRA foi influenciada pela idade e por alguns medicamentos modificadores da doença reumática (MMCD) [13,14,17-21]. Trabalhos advindos da COVID-19 *Global Rheumatology Alliance*, grupo que consolidou bancos de dados de diversos locais do mundo sobre a infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes reumatológicos, produziu vasta literatura internacional sobre o tema, mas sem uma análise específica sobre pacientes com espondiloartrites [22]. No Brasil, foi estabelecido o registro RheumaCov Brasil, iniciativa da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) que também produziu uma ampla literatura sobre o tema com alguns trabalhos específicos sobre essa população com avaliações sobre atividade de doença no contexto da infecção por SARS-CoV-2 e sobre o papel do HLA-B27 no curso da patologia [23,24]. No entanto, até então, nenhum estudo tinha se concentrado especificamente na resposta vacinal em pacientes com espondiloartrites (EpA). Tais pacientes usam mais frequentemente medicamentos em monoterapia ou sem associação com corticosteroides, evitando a interferência dessas variáveis na imunogenicidade [14,19,25-28]. Além disso, o perfil de MMCD na população com EpA é mais específico. Uma quantidade significativa de indivíduos faz uso de sulfassalazina, que foi previamente relatada como benéfica em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII) vacinados com vacinas de mRNA ou vetor viral contra SARS-CoV-2 [29], e foram sub-representados em estudos de vacinas para DRA. Em relação aos MMCD biológicos (MMCDb), os dados sobre inibidores do fator de necrose tumoral (iTNF) ainda são controversos, já que alguns estudos demonstraram um comprometimento da resposta vacinal em DII [29,30], enquanto, na população geral de DRA, esse efeito é considerado menor quando comparado a outros MMCDb, como rituximabe e abatacepte [13,14,31]. Além disso, MMCDb anti-IL17 também foram sub-representados em estudos de vacinas.

A hipótese deste estudo é que os MMCD sintéticos convencionais e biológicos em pacientes com EpA reduzem a resposta imunológica humoral de formas distintas a sucessivas doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

- Comparar a frequência de soropositividade (SP), ou seja, da presença de anticorpos IgG contra as proteínas S1/S2 do SARS-CoV-2 após 2 doses da vacina inativada anti-SARS-CoV-2 Sinovac-CoronaVac em pacientes com EpA e um grupo controle (GC) não imunossuprimido.

2.2. Objetivos secundários

- Comparar a frequência de positividade de anticorpos neutralizantes (AcN) após 2 doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac em pacientes com EpA e controles.
- Comparar a frequência de SP após 1 e 3 doses vacina inativada Sinovac-CoronaVac em pacientes com EpA e controles.
- Comparar a frequência de positividade de AcN após 1 e 3 doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac em pacientes com EpA e controles.
- Comparar as médias geométricas dos títulos (MGT) de IgG anti-S1/S2 e a atividade neutralizante de AcN após 1, 2 e 3 doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac em pacientes com EpA e controles.
- Comparar os fatores de incremento nas médias geométricas (FI-MGT) de IgG anti-S1/S2 após 1 e 2 doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac em pacientes com EpA e controles.
- Avaliar a influência dos dados demográficos, diagnóstico de EpA e terapia atual na SP e positividade de AcN em paciente com EpA após 2 e 3 doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Este estudo de coorte observacional prospectivo foi conduzido em um único centro terciário no Brasil. Pacientes com EpA foram pareados por sexo e idade com um GC sem DRA ou imunossupressão, e ambos os grupos foram vacinados com a vacina inativada contra SARS-CoV-2 Sinovac-CoronaVac. A vacina inativada foi escolhida para o estudo, pois, a mesma estava sendo produzida no Brasil, pelo Instituto Butantan, e iria ser amplamente usada em território nacional e em outros países como uma das principais estratégias de primovacinação, em caráter emergencial. Na ocasião, não havia dados específicos dessa plataforma em pacientes imunossuprimidos reumatológicos.

O protocolo de vacinação consistiu em um esquema de duas doses da vacina inativada contra SARS-CoV-2 Sinovac-CoronaVac (lote #20200412; Sinovac Life Sciences, Pequim, China) com intervalo de 28 dias. Ambas as doses foram aplicadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os indivíduos vacinados foram designados para coleta de sangue no momento zero (D0), imediatamente antes da segunda dose (D28), e 69 dias (D69) a partir do momento D0.

Os participantes também foram convidados para uma fase estendida do estudo e receberam uma terceira dose homóloga da vacina inativada Sinovac-CoronaVac no D210 (210 dias a partir do momento zero ou data da primeira dose vacinal) e tiveram sua resposta humoral reavaliada 240 dias a partir do D0 (D240).

O presente estudo foi conduzido em conformidade com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque. O projeto foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sob o número de CAAE 42566621.0.0000.0068.

Todos os participantes foram devidamente informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de sua inclusão na pesquisa.

3.2. Desfechos

3.2.1. Desfechos de Imunogenicidade

O desfecho primário foi a presença de anticorpos IgG contra as proteínas S1/S2 do SARS-CoV-2, após 2 doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac.

Os desfechos secundários foram a presença de anticorpos IgG contra as proteínas S1/S2 do SARS-CoV-2 nos D28 e D240, após 1 e 3 doses da vacina, a presença de AcN nos D28, D69 e D240, após 1, 2 e 3 doses da vacina, as médias geométricas dos títulos (MGT) de IgG anti-S1/S2 e a atividade neutralizante de AcN nos D28, D69 e D240, e o fator de incremento das médias geométricas dos títulos (FI-MGT) nos D28 e D69. A influência dos dados demográficos, diagnóstico de EpA e terapia atual também foi avaliada.

3.2.2. Desfechos de Segurança

Pacientes e controles foram orientados sobre possíveis efeitos colaterais da vacina. O diário padrão de efeitos colaterais foi avaliado pelos pesquisadores após a primeira, segunda e terceira doses. Este diário incluía orientações sobre comunicação telefônica em caso de quaisquer efeitos que demandassem atendimento médico. Se o atendimento terciário fosse necessário, o participante seria transferido para o Hospital das Clínicas pelo controle de vagas. Efeitos adversos graves foram definidos como aqueles que resultaram em hospitalização ou morte.

3.3. Participantes

3.3.1. Critérios de inclusão

Pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com diagnóstico de EpA, incluindo EpAax (EpAax não radiográfica e EpAax radiográfica) e artrite psoriásica, com acompanhamento regular no Ambulatório da Divisão de Reumatologia (Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil).

3.3.2. Critérios de exclusão

Pacientes com qualquer um dos seguintes critérios foram excluídos: histórico de reação anafilática aos componentes da vacina, doença febril aguda, síndrome de Guillain-Barré,

doença desmielinizante, insuficiência cardíaca (classes III/IV), histórico de vacinação com vírus vivo 4 semanas antes do estudo, ou vacinação com vírus inativado 2 semanas antes do estudo, histórico de transfusão de hemoderivados 6 meses antes do estudo, indivíduos que se recusaram a participar, pacientes hospitalizados, e pacientes com sorologia positiva ou presença de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 pré-vacinação.

3.4. Análise laboratorial

Amostras de sangue (30 mL) foram coletadas momentos antes da aplicação da primeira e da segunda dose da vacina (D0 e D28), 6 semanas após a segunda dose (D69) e 4 semanas após a terceira dose (D240). O material foi guardado em refrigeração a -70°C .

Anticorpos IgG contra as proteínas S1/S2 do SARS-CoV-2 foram verificados por um imunoenensaio de quimioluminescência (ELISA indireto; equipamento ETI-MAX 3000, Kit LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, DiaSorin, Itália) e são apresentados em unidades aleatórias/mililitro (UA/mL). Soropositividade (SP) foi definida como sorologia positiva ($\geq 15,0$ UA/mL). Soroconversão (SC) foi definida como sorologia positiva, medida em unidades arbitrárias por mililitro (UA/mL) ($\geq 15,0$ UA/mL) [32, 33] em pacientes com sorologia de base negativa. As médias geométricas dos títulos (MGT) e o intervalo de confiança 95% (IC 95%) foram calculados atribuindo o valor de 1,9 UA/mL (metade do limite inferior de quantificação 3,8 UA/mL) para níveis indetectáveis ($< 3,8$ UA/mL). O fator de incremento das médias geométricas dos títulos (FI-MGT) foi calculado como a razão do título de IgG após a dose de vacina sobre o título de IgG antes da dose da vacina.

Anticorpos neutralizantes (AcN) circulantes foram detectados pelo Kit SARS-CoV-2 sVNT (*GenScript, Piscataway, New Jersey, EUA*) [LIAISON®, 2020]. A atividade de AcN foi definida como a porcentagem da inibição da interação entre o domínio de ligação do receptor da glicoproteína *spike* viral com o receptor de superfície celular ACE-2. A positividade foi definida como $\geq 30\%$ de inibição da ligação entre o domínio de ligação ao receptor da glicoproteína *spike* viral com o receptor de superfície celular ACE2. As médias com desvio-padrão (DP) da porcentagem de atividade neutralizante foi calculada apenas considerando amostras positivas no D28, D69 e D240.

3.5. Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na redução anterior de 16% na taxa de soroconversão após a vacinação contra influenza A/H1N1 em uma grande coorte de pacientes com doenças reumatológicas autoimunes [27]. Soroconversão foi definida da seguinte forma por teste de inibição de hemaglutinação: títulos pós-vacinais de pelo menos 1:40 para quem tem títulos pré-vacinais <1:10 ou aumento de títulos pós-vacinais de pelo menos 4 vezes para aqueles com títulos pré-vacinais maiores que 1:40 [34].

Considerando um erro alfa de 5%, com poder de 80%, e esperando uma taxa de soroconversão de 58% em pacientes com EpA e 74% no GC [27] o tamanho mínimo da amostra necessário foi de 136 pacientes com EpA e 136 controles, pareados por idade e sexo. Considerando a possibilidade de perda de seguimento, o benefício da vacinação e o fato de que estes pacientes já seriam vacinados pelo programa nacional de vacinação posteriormente, incluímos mais do que o número de pacientes necessários pelo cálculo amostral na nossa amostra final sem prejuízos estatísticos ou éticos.

Foram incluídos nas análises de imunogenicidade todos os sujeitos que compareceram à coleta de exames nos dias pré-determinados (D28, D69, D240) excluídos os pacientes que porventura tenham sido infectados entre estes períodos. Com relação às análises de segurança, foram incluídos todos os sujeitos que compareceram nos dias pré-determinados (D28, D69, D240). O instrumento utilizado para avaliação dos dados foi um diário físico preenchido pelos pacientes.

As variáveis categóricas foram apresentadas como número (porcentagem) e comparadas usando os testes χ^2 ou exato de Fisher, conforme apropriado. Dados contínuos gerais foram apresentados como média ($\pm$ desvio padrão-DP) e comparados usando o teste t de Student, teste U de Mann-Whitney (dois grupos) ou análise de variância unidirecional ou teste de Kruskal-Wallis, conforme apropriado. Para pacientes com EpA, análises de regressão logística multivariada foram realizadas com SP ou a presença de AcN no D69 como variáveis dependentes, e variáveis com $p < 0,200$ em cada análise univariada como variáveis independentes. Análises de subgrupos, incluindo apenas pacientes sem MMCD ou em uso monoterapia com MMCD, também foram realizadas com os mesmos parâmetros. Comparações de títulos de IgG foram avaliadas como dados transformados em logaritmo neperiano (ln), usando equações de estimativa generalizadas (GEE) com distribuição marginal normal e

distribuição gama, respectivamente, e função de ligação de identidade, assumindo matriz de correlação autorregressiva de primeira ordem entre momentos, seguida por comparações múltiplas de Bonferroni entre grupos (pacientes com EpA e GC) e pontos no tempo (D0, D28 e D69 para o esquema regular de 2 doses, ou D69 e D240 para pacientes que receberam a 3ª dose). A significância estatística foi definida como $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando SPSS, V.20.0 (IBM-SPSS para Windows V.20.0)

4. RESULTADOS

Este trabalho foi uma subanálise de um estudo prospectivo, de fase 4, controlado e realizado em um único centro (CoronavRheum, clinicaltrials.gov). Para o estudo original, um total de 315 pacientes com EpA foram convidados a participar. Quarenta e oito pacientes foram excluídos: não aceitaram participar (n=34), já haviam sido previamente vacinados no protocolo nacional (n=9), tinham histórico de anafilaxia a componentes de vacina (n=4) ou estavam hospitalizados (n=1). Os 267 pacientes restantes com EpA foram vacinados no estudo. Sessenta e quatro pacientes foram excluídos da análise de imunogenicidade devido à apresentarem positividade basal de IgG e/ou AcN contra SARS-CoV-2. Um GC com frequência de sexo e idade comparáveis (diferença ≤ 5 anos) foi selecionado aleatoriamente da amostra original de controles do estudo maior, usando um programa Excel (1:1), compreendendo um total de 183 pacientes pareados com 183 controles (Figura 1).

Pacientes com EpA e o GC eram comparáveis em relação à idade [51,2 ($\pm 12,0$) vs. 51,2 ($\pm 12,3$) anos, $p=0,928$] e ao sexo masculino (74% vs. 74%, $p>0,999$). Foram incluídos mais pacientes caucasianos no grupo EpA em comparação ao GC (62,3% vs. 43,7%, $p<0,001$). Algumas comorbidades e fatores de risco para COVID-19 grave foram mais comuns em pacientes com EpA do que no GC ($p<0,05$) (Tabela 1).

Figura 1. Diagrama de fluxo – CONSORT modificado

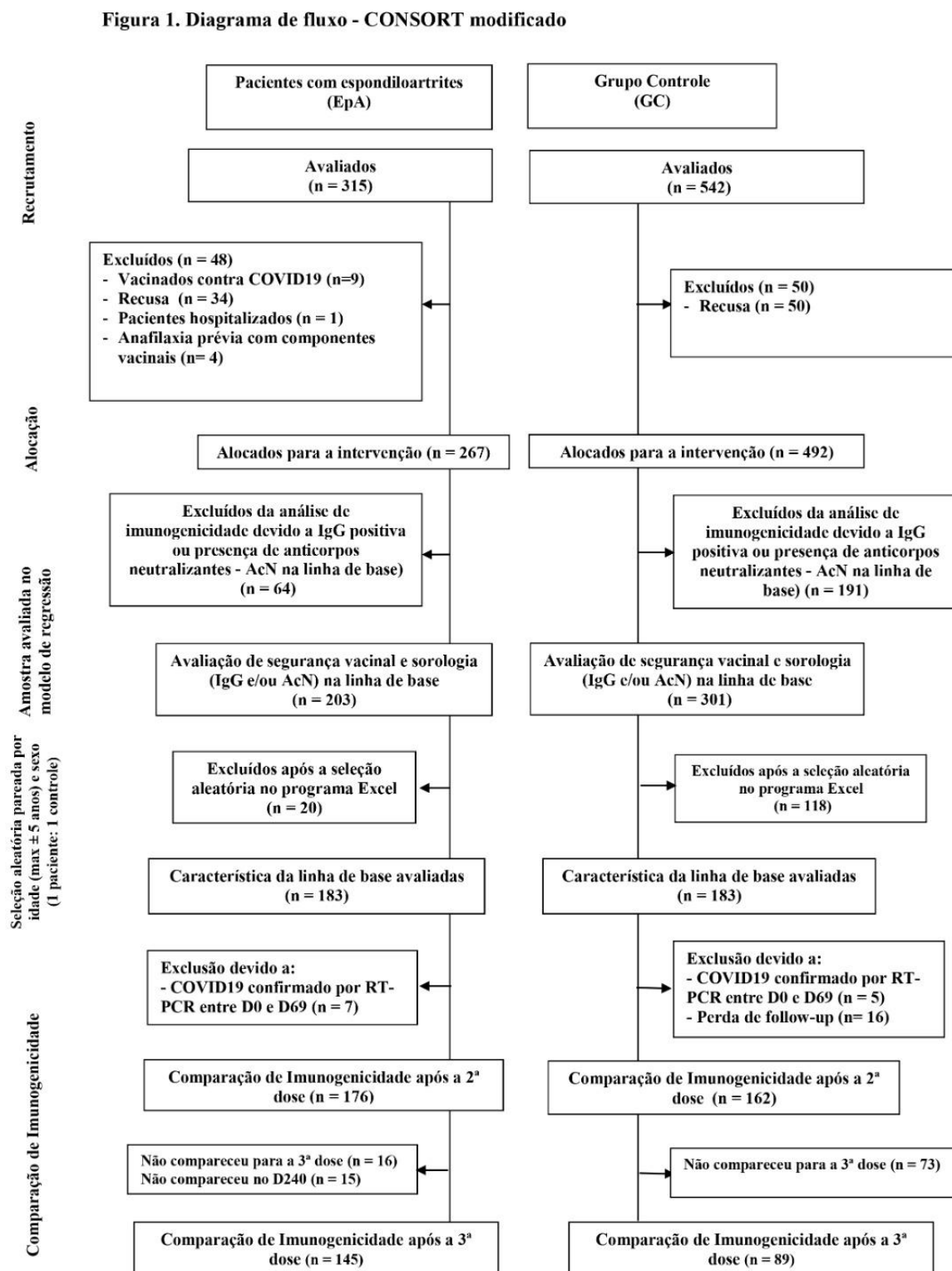


Tabela 1. Características demográficas na linha de base de pacientes com espondiloartrites (EpA) e grupo controle (GC) não imunossuprimido

	EpA (n=183)	GC (n=183)	p
Dados demográficos			
Idade atual, anos	51,2 (12,0)	51,2 (12,3)	0,928
Sexo masculino	74 (40,4)	74 (40,4)	>0,999
Etnia caucasiana	114 (62,3)	80 (43,7)	<0,001
Comorbidades			
Hipertensão Arterial Sistêmica	80 (43,7)	53 (29,0)	0,003
Diabetes mellitus	27 (14,8)	29 (15,8)	0,770
Dislipidemia	60 (32,8)	9 (4,9)	<0,001
Obesidade	58 (31,7)	44 (23,3)	0,100
Cardiomiopatia crônica	6 (3,3)	3 (1,6)	0,300
Doença Renal Crônica	14 (7,7)	0	<0,001
Tabagismo atual	9 (4,9)	24 (13,1)	0,006
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	1 (0,5)	2 (1,1)	0,560
Asma	5 (2,7)	6 (3,3)	0,750
Doença pulmonar intersticial	1 (0,5)	0	0,300
Hipertensão pulmonar	2 (1,1)	0	0,150
Doença hematológica	0	0	>0,999
Doença hepática	15 (8,6)	1 (0,5)	<0,001
Câncer atual	1 (0,5)	0	0,300
Acidente Vascular Encefálica	1 (0,5)	0	0,300
Tuberculose atual	1 (0,5)	0	0,300
HIV	0	0	-
EpA			
EpAax	100 (54,6)	-	-
APs	83 (45,4)		
Atividade de doença			
ASDAS-PCR	2,0 (1,1)		
BASDAI	2,3 (2,0)		
DAPSA	13,9 (14,5)		
PASI	2,9 (4,5)		
Terapia atual			
Prednisona	15 (8,2)	-	-
Dose de prednisona, mg/dia	8 (6,0)	-	-
AINE	74 (40,4)		

Sulfassalazina	41 (22,4)		
			continua
continuação			
	EpA (n=183)	GC (n=183)	p
Terapia atual			
Drogas imunossupressoras	74 (40,4)	-	-
Metotrexato	53 (29,0)		
Leflunomida	29 (15,8)		
Terapia biológica	106 (57,9)	-	-
iTNF	73 (39,9)		
Adalimumabe	29 (15,3)		
Infliximabe	26 (14,2)		
Etanercepte	12 (6,6)		
Golimumabe	8 (4,4)		
Certolizumabe	2 (1,1)		
Secuquinumabe	27 (14,8)		
Ustequinumabe	3 (1,6)		

Valores expressos como média ($\pm$ SD) e n (%). **HIV**: vírus da Imunodeficiência Humana; **EpA**: Espondiloartrites; **GC**: grupo controle; **EpAax**: espondiloartrites axiais; **APs**: artrite psoriásica; **ASDAS-PCR**: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP*; **BASDAI**: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; **DAPSA**: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis*; **PAI**: *Psoriasis Activity and Severity Index*; **AINE**: anti-inflamatório não esteroide; **iTNF**: inibidor de fator de necrose tumoral.

4.1. Desfechos de imunogenicidade

Dos 183 pacientes em cada grupo, 7 pacientes com EpA e 21 do GC foram excluídos da análise de imunogenicidade por COVID-19 confirmada por RT-PCR entre as duas doses da vacina (7 pacientes/5 controles) ou por não comparecerem à visita final (16 controles). A análise de imunogenicidade de 176 pacientes com EpA e 162 do GC após a primeira dose da vacina (D28) demonstrou que tanto a taxa de SP de IgG (19,9% vs. 30,2%, $p=0,032$) quanto a positividade de AcN (21,0% vs. 35,2%, $p=0,005$) foram reduzidas em pacientes com EpA comparados ao GC. No D69, os pacientes com EpA mostraram uma alta SP de IgG (80,2% vs. 95,7%, $p<0,001$) e uma taxa moderada de AcN positiva (61,6% vs. 82,7%, $p<0,001$), mas inferiores ao GC. Além disso, a análise das MGT de IgG anti-S1/S2 (IC95%) evidenciou títulos mais baixos em EpA [34,4 (29,4-40,2) AU/mL vs. 68,9 (60,9-78,0) AU/mL, $p<0,001$] em comparação ao GC. A atividade média de AcN ($\pm$ DP) foi moderada, mas também reduzida

entre pacientes com EpA comparados ao GC [61,4 ($\pm 15,2$)% vs. 66,7 ($\pm 16,1$)%, $p=0,023$] (Tabela 2).

Tabela 2. Dados de anti-S1/S2 IgG e frequência de anticorpos neutralizantes e percentual mediano de atividade neutralizante em pacientes com espondiloartrite e controles após a primeira e segunda doses da vacinação com a vacina inativada Sinovac-CoronaVac

Anti-S1/S2 IgG	Após 1ª dose			Após 2 doses		
	EpA (n = 176)	GC (n = 162)	P	EpA (n = 176)	GC (n = 162)	P
SP, n (%)	35 (19,9)	49 (30,2)	0,032	141 (80,2)	155 (95,7)	<0,001
MGT (IC 95%)	5,6 (4,7 - 6,6)	9,7 (7,9 - 12,0)	<0,001	34,4 (29,4-40,2)	68,9 (60,9-78,0)	<0,001
FI-MGT (IC 95%)	1,7 (1,5-1,9)	4,1 (3,4-5,1)	<0,001	9,2 (7,7-11,0)	27,5 (23,3-32,4)	<0,001

Anticorpos neutralizantes (AcN)	Após 1ª dose			Após 2 doses		
	EpA (n = 176)	GC (n = 162)	P	EpA (n = 176)	GC (n = 162)	P
Presença de AcN, n (%)	37 (21,0)	57 (35,2)	0,005	108 (61,6)	134 (82,7)	<0,001
Atividade neutralizante média (SD)%	51,1 (16,4)	57,4 (21,4)	0,282	61,4 (15,2)	66,7 (16,1)	0,023

A soropositividade (SP) é definida como título de IgG contra SARS-CoV-2 S1/S2 pós-vacinação ≥ 15 AU/ml, medido por ELISA indireto, LIAISON. As frequências de SP são apresentadas como número (%) e foram comparadas usando o teste qui-quadrado bilateral entre pacientes com Espondiloartrite (EpA) e o grupo controle (GC) em pontos de tempo pré-especificados (D28 e D69). Os títulos de anticorpos IgG e FI-MGT são expressos como médias geométricas (MGT) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os dados relativos aos títulos de IgG foram analisados usando equações de estimativa generalizada (GEE) com distribuição marginal normal e distribuição gama, respectivamente, e função de ligação identidade, assumindo matriz de correlação autorregressiva de primeira ordem entre os momentos (D0, D28 e D69) na comparação dos 2 grupos (EpA vs. GC), seguido de comparações múltiplas de Bonferroni. O comportamento dos títulos de IgG foi diferente para os grupos EpA e GC entre D28 e D69: os títulos médios aumentaram em cada ponto de tempo para EpA e GC ($P < 0,001$). Os valores de FI-MGT foram comparados usando o teste de Mann-Whitney U para comparações intergrupos em dados transformados em ln nos pontos de tempo pré-especificados (D28 e D69). Todas as análises foram bilaterais. As frequências de indivíduos com AcN positivo são expressas como número (%). A positividade para AcN foi definida como atividade neutralizante $\geq 30\%$ (Kit cPass sVNT). Os dados foram comparados usando o teste qui-quadrado bilateral entre pacientes com EpA e GC em pontos de tempo pré-especificados (D28 e D69). As porcentagens de atividade neutralizante entre indivíduos com AcN positivo são expressas como média ($\pm$ desvio padrão - DP). Os dados foram comparados usando o teste de Mann-Whitney U bilateral para comparação entre pacientes com EpA e GC, em pontos de tempo pré-especificados (D28 e D69). **FI:** fator Incremental; **MGT:** médias geométricas dos títulos; **AcN:** anticorpos neutralizantes; **D28:** primeira dose; **D69:** segunda dose.

4.2. Fatores associados à imunogenicidade

Entre todos os 267 pacientes com EpA que foram vacinados, 194 completaram o protocolo no D69 (64 pacientes foram excluídos da análise de imunogenicidade por positividade de IgG e/ou AcN na linha de base e 9 pacientes foram excluídos por infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR entre as duas doses) e foram avaliados em modelos de regressão logística. A análise univariada demonstrou que idade avançada (OR=0,82, IC95% 0,70 a 0,97, $p=0,020$), raça caucasiana (OR=0,42, IC95% 0,18 a 0,98, $p=0,045$), uso de prednisona (OR=0,16, IC95% 0,06 a 0,45, $p<0,001$), uso de metotrexato (OR=0,25, IC95% 0,12 a 0,54, $p<0,001$), uso de leflunomida (OR=0,40, IC95% 0,17 a 0,94, $p=0,036$) e uso de iTNF (OR=0,31, IC95% 0,15 a 0,66, $p=0,002$) foram associados à ausência de SP para IgG anti-S1/S2. Para AcN, apenas raça caucasiana (OR=0,48, IC95% 0,26 a 0,91, $p=0,025$), uso de prednisona (OR=0,21, IC95% 0,07 a 0,62, $p=0,005$), uso de metotrexato (OR=0,51, IC95% 0,27 a 0,97, $p=0,040$) e uso de iTNF (OR=0,52, IC95% 0,29 a 0,95, $p=0,035$) foram associados à ausência de AcN. O uso de sulfassalazina foi associado à SP de IgG (OR=3,98, IC95% 1,16 a 13,67, $p=0,028$) e positividade de AcN (OR=2,85, IC95% 1,28 a 6,34, $p=0,010$). Não houve diferença para SP ($p=0,06$) e positividade de AcN ($p=0,098$) entre pacientes com EpAax e APs (Tabela 3).

Tabela 3. Modelos de regressão logística não ajustados examinando os fatores associados com anticorpos IgG anti-S1/S2 positivos e AcN após duas doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac (no D69) em pacientes com Espondiloartrite (EpA) (n=194)

	SP para IgG anti-SARS-CoV-2 S1/S2			Anticorpos neutralizantes (AcN)		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
Dados demográficos						
Idade atual (intervalos de 5 anos)	0,82	(0,70-0,97)	0,020	0,92	(0,82-1,05)	0,220
Idade atual ≥ 60 anos, n=59	0,63	(0,29-1,33)	0,223	0,63	(0,34-1,19)	0,155
Sexo feminino, n=71	0,89	(0,42-1,88)	0,752	0,82	(0,45-1,51)	0,533
Caucasianos, n=122	0,42	(0,18-0,98)	0,045	0,48	(0,26-0,91)	0,025
Tipo de EpA (n=194)						
EpAax, n=108	2,00	(0,96-4,17)	0,064	1,64	(0,91-2,96)	0,098
APs, n=86	0,50	(0,24-1,04)		0,61	(0,34-1,10)	
Atividade de doença						
ASDAS-PCR	0,81	(0,52-1,26)	0,347	0,96	(0,66-1,38)	0,808
BASDAI	1,09	(0,82-1,45)	0,543	1,02	(0,82-1,27)	0,893
DAPSA	1,03	(0,98-1,08)	0,271	1,02	(0,98-1,06)	0,303
PASI	1,13	(0,90-1,42)	0,284	0,96	(0,85-1,09)	0,541
Terapias atuais						
Sem medicamentos, n=28	15,94	(0,95-267,48)	0,054	2,36	(0,91-6,13)	0,078
Prednisona, n=17	0,16	(0,06-0,45)	<0,001	0,21	(0,07-0,62)	0,005
Dose de prednisona, mg/dia	1,06	(0,88-1,28)	0,546	1,07	(0,89-1,30)	0,466
Sulfassalazina, n=45	3,98	(1,16-13,67)	0,028	2,85	(1,28-6,34)	0,010
Imunossupressores						
Metotrexato, n=54	0,25	(0,12-0,54)	<0,001	0,51	(0,27-0,97)	0,040
Leflunomida, n=31	0,40	(0,17-0,94)	0,036	0,90	(0,41-1,98)	0,790
Terapia biológica						
iTNF, n=74	0,31	(0,15-0,66)	0,002	0,52	(0,29-0,95)	0,035
Secuquinumabe, n=28	3,35	(0,76-14,81)	0,111	1,88	(0,76-4,68)	0,173
Ustequinumabe, n=3	1,64	(0,08-32,51)	0,744	1,75	(0,18-17,15)	0,631

SP: soropositividade definida como sorologia positiva (título de IgG $\geq$ 15 AU/ml) para anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 S1/S2 após vacinação (ELISA indireto, LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, DiaSorin, Itália). A positividade para AcNs foi definida como atividade neutralizante $\geq$ 30% (Kit cPass sVNT, GenScript, Piscataway, EUA). **EpA:** espondiloartrites; **GC:** grupo controle; **EpAax:** espondiloartrites axiais; **APs:** artrite psoriásica; **ASDAS-PCR:** Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP; **BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; **DAPSA:** Disease Activity in Psoriatic Arthritis; **PAI:** Psoriasis Activity and Severity Index; **AINE:** anti-inflamatório não esteroide; **iTNF:** inibidor de fator de necrose tumoral.

As análises de regressão logística multivariada de pacientes com EpA confirmaram que idade avançada (OR=0,80, IC95% 0,65 a 0,99, $p=0,038$), prednisona (OR 0,06; IC95% 0,01 a 0,29; $p<0,001$), metotrexato (OR=0,06, IC95% 0,01 a 0,26, $p<0,001$) e iTNF (OR=0,05, IC95% 0,01 a 0,25, $p<0,001$) foram independentemente associados à ausência de SP de IgG. Raça caucasiana (OR 0,49; IC95% 0,24 a 0,99; $p=0,047$) e prednisona (OR=0,19, IC95% 0,06 a 0,65, $p=0,008$) foram independentemente associados à ausência de AcN. O uso de SSZ se associou à positividade de AcN (OR=2,86, IC95% 1,04 a 7,86, $p=0,042$).

4.2.1. Avaliação dos fatores associados à imunogenicidade em pacientes com EpA sob monoterapia ou sem MMCD ou prednisona

Uma análise de subgrupo incluindo apenas pacientes sob monoterapia ($n=93$) ou sem uso MMCD ou prednisona ($n=28$) foi realizada e apontou o uso de iTNF como associado à ausência de SP de IgG ($p=0,006$) e à ausência de AcN ($p=0,016$) (Tabela 4). Após análise multivariada, o uso de iTNF persistiu associado apenas à ausência de SP de IgG.

Tabela 4. Modelos de regressão logística não ajustados examinando os fatores associados com soropositividade de anticorpos IgG anti-S1/S2 (SP) e à presença de AcN após 2 doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac (em D69) em pacientes com Espondiloartrite (EpA) sem MMCD (n=28) ou com monoterapia com MMCD (n=86)

	SP IgG anti-SARS-CoV-2 S1/S2			Anticorpos neutralizantes (AcN)		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
Dados demográficos						
Idade atual (intervalos de 5 anos)	0,75	(0,54-1,04)	0,080	0,93	(0,78-1,12)	0,445
Idade atual > 60 anos, n=41	1,91	(0,57-6,38)	0,290	0,77	(0,35-1,69)	0,510
Sexo feminino, n=36	0,42	(0,12-1,40)	0,156	0,66	(0,29-1,50)	0,320
Caucasianos, n=69	0,74	(0,21-2,63)	0,646	0,63	(0,28-1,41)	0,264
EpA						
EpAax, n=75	2,09	(0,63-6,98)	0,230	1,75	(0,78-3,89)	0,172
APs, n=39	0,48	(0,14-1,60)		0,57	(0,26-1,28)	
Atividade de doença						
ASDAS-PCR	0,96	(0,43-2,12)	0,913	1,18	(0,65-2,12)	0,588
BASDAI	1,12	(0,65-1,94)	0,689	0,86	(0,58-1,25)	0,421
DAPSA	1,02	(0,89-1,17)	0,764	1,02	(0,92-1,13)	0,754
PASI	1,95	(0,46-8,28)	0,367	0,86	(0,62-1,19)	0,355
Terapia atual						
Sem MMCD ou Prednisona, n=28	9,56	(0,55-166,92)	0,122	2,40	(0,88-6,52)	0,087
Sulfassalazina, n=19	5,84	(0,33-102,91)	0,228	3,40	(0,93-12,49)	0,065
Imunossuppressores						
Metotrexato, n=16	0,44	(0,10-1,83)	0,258	0,65	(0,22-1,91)	0,436
Leflunomida, n=2	0,62	(0,03-13,71)	0,763	0,53	(0,03-8,78)	0,660
Terapia biológica						
iTNF, n=40	0,15	(0,04-0,57)	0,006	0,37	(0,17-0,83)	0,016
Secuquinumab, n=8	2,25	(0,12-41,39)	0,586	0,89	(0,20-3,95)	0,882

SP: soropositividade definida como uma sorologia positiva (título de IgG ≥ 15 AU/ml) para anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 S1/S2 após a vacinação (ELISA indireto, LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, DiaSorin, Itália). Positividade para AcN definida como uma atividade neutralizante $\geq 30\%$ (Kit cPass sVNT, GenScript, Piscataway, EUA). **MMCD:** medicamento Modificador do Curso de Doença; **EpA:** espondiloartrites; **GC:** grupo controle; **EpAax:** espondiloartrites axiais; **APs:** artrite psoriásica; **ASDAS-PCR:** *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP*; **BASDAI:** *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; **DAPSA:** *Disease Activity in Psoriatic Arthritis*; **PAI:** *Psoriasis Activity and Severity Index*; **AINE:** anti-inflamatório não esteroide; **iTNF:** inibidor de fator de necrose tumoral.

4.2.2. Fatores associados à imunogenicidade em pacientes com EpA em combinação ou monoterapia após duas doses da vacina inativada SARS-CoV-2 de esquema homólogo comparado ao GC

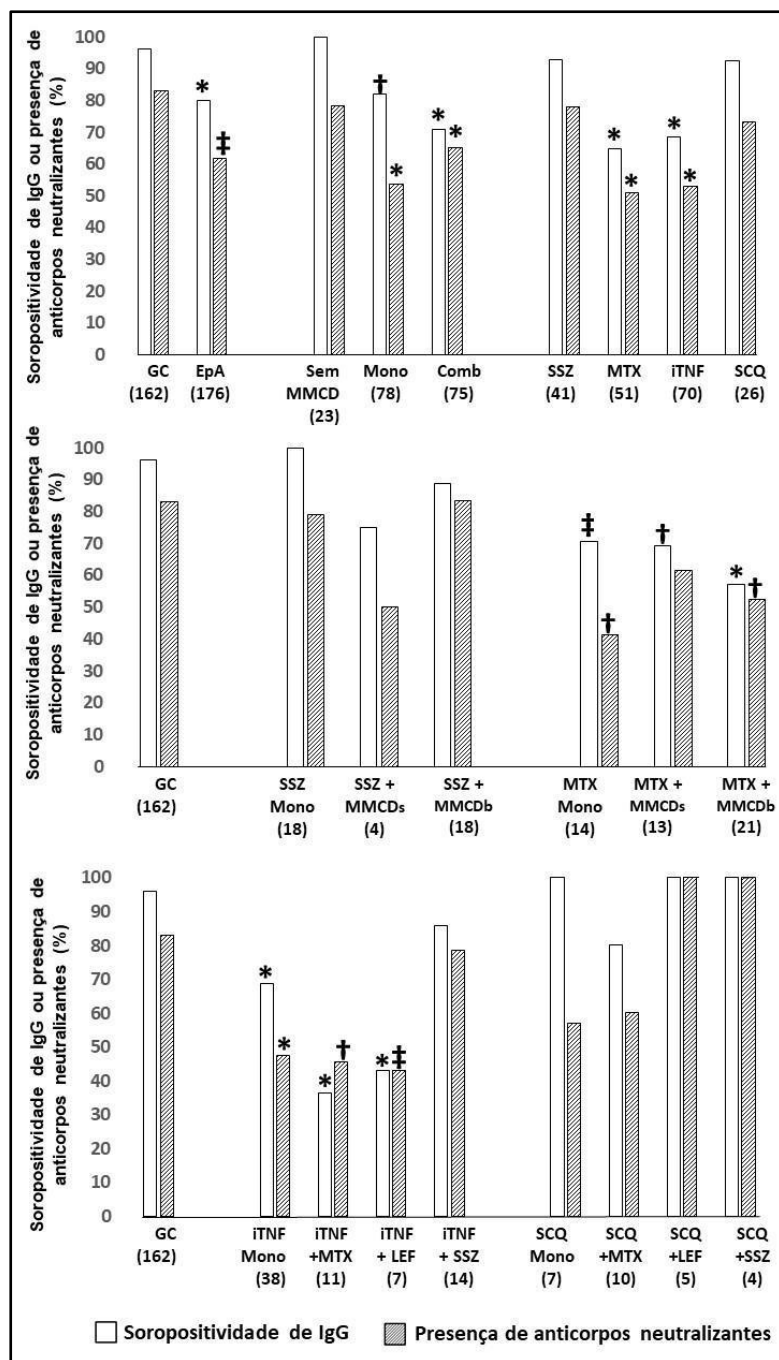
Comparações de pacientes com EpA sob vários subgrupos de terapias e GC também foram realizadas e são apresentadas nas Figuras 2 e 3 e na Tabela 5. Pacientes com EpA sem MMCD atual ou prednisona apresentaram taxas de SP de IgG (100% vs. 96%, $p=0,599$) e positividade de AcN (78,3% vs. 83%, $p=0,602$) semelhantes ao GC. Metotrexato em monoterapia ou em combinação com MMCDb impactou tanto na SP de IgG quanto na presença de AcN ($p<0,05$). Os iTNF também reduziram a SP de IgG e a positividade de AcN em monoterapia (SP: 76,3% vs. 96%; $p<0,001$; AcN: 47,4% vs. 83%; $p<0,001$) ou em combinação com metotrexato (SP: 36,4% vs. 96%; $p<0,001$; AcN: 45,5% vs. 83%, $p=0,008$) ou leflunomida (SP: 42,9% vs. 96%, $p<0,001$; AcN: 42,9% vs. 83%, $p=0,025$), mas não em combinação com sulfassalazina (SP: 85,7% vs. 96%, $p=0,153$; AcN: 78,6% vs. 83%, $p=0,715$). Em contraste, sulfassalazina e secuquimumabe não impactaram a resposta humoral, seja em monoterapia ou em combinação ($p>0,05$). O mesmo padrão foi observado para as MGT de IgG anti-SARS-CoV-2 (Figura 3).

Tabela 5. Imunogenicidade de duas doses da vacina inativada Sinovac-CoronaVac em pacientes com EpA de acordo com o uso de MMCD em comparação com o grupo controle (GC) no D69

	SP (%)	P	AcN	P	MGT	p
GC, n=162	155 (96,0)	-	134 (83,0)	-	68,8 (63-75,2)	
EpA, n=176	142 (80,1)	<0,001	108 (61,6)	0,013	34,4 (30,3-39)	<0,001
EpA sem MMCD, n=23	23 (100,0)	0,599	18 (78,3)	0,602	52,8 (45,3-61,6)	0,029
EpA em monoterapia, n= 78	66 (84,6)	0,003	45 (57,7)	<0,001	36,5 (28,9-46,0)	<0,001
EpA em combinação de MMCD, n=75	52 (69,3)	<0,001	45 (60)	<0,001	28,3 (21,8-36,9)	<0,001
Sulfassalazina (SSZ), n=41	38 (92,7)	0,426	32(78)	0,489	54,1 (44,8-65,3)	0,112
SSZ em monoterapia, n=18	18 (100)	>0,999	15 (83,3)	>0,999	68,8 (51,9-91,1)	0,971
SSZ em combinação de MMCD, n=23	20 (87,0)	0,113	17 (73,9)	0,308	44,8 (31,4-64,1)	0,028
SSZ + MMCDsc, n=4	3 (75)	0,181	2 (50)	0,150	34,9 (14,4-84,4)	0,183
SSZ + MMCDb, n=18	16 (88,9)	0,223	15 (83,3)	>0,999	46,8 (35,0-62,7)	0,072
Metotrexato (MTX), n=51	33 (64,7)	<0,001	26 (51)	<0,001	26,0 (19,4-34,8)	<0,001
MTX em monoterapia, n=14	11 (78,6)	0,035	7 (50)	0,003	32,2 (19,3-53,7)	0,003
MTX em combinação, n=37	22 (59,5)	<0,001	19 (51,4)	<0,001	24,0 (15,7-36,6)	<0,001
MTX + MMCDsc, n=13	9 (69,2)	0,005	8 (61,5)	0,060	32,4 (19,0-55,1)	0,028
MTX + MMCDb, n=21	12 (57,1)	<0,001	11 (52,4)	0,001	22,2 (13,4-36,7)	<0,001
iTNF, n=70	48 (68,6)	<0,001	37 (52,9)	<0,001	23,9 (19,0-30,1)	<0,001
iTNF em monoterapia, n=38	29 (76,3)	<0,001	18 (47,4)	<0,001	25,6 (19,4-33,7)	<0,001
iTNF em combinação de MMCD, n=32	19 (59,4)	<0,001	19 (59,4)	<0,001	22,1 (15,0-32,4)	<0,001
iTNF + MTX, n=11	4 (36,4)	<0,001	5 (45,5)	0,008	12,8 (6,4-25,3)	<0,001
iTNF + LEF, n=7	3 (42,9)	<0,001	3 (42,9)	0,025	12,5 (6,1-25,4)	<0,001
iTNF + SSZ, n=14	12 (85,7)	0,153	11 (78,6)	0,715	45,1 (31,8-64,1)	0,094
Secuquinumabe (SCQ), n=26	24 (92,3)	0,361	19 (73,1)	0,241	51,9 (41,3-65,2)	0,120
SCQ em monoterapia, n=7	7 (100)	>0,999	4 (57,1)	0,116	57,1 (39,1-83,3)	0,419
SCQ em combinação de MMCD, n=19	17 (89,5)	0,241	15 (78,9)	0,750	50,1 (37,7-66,6)	0,169
SCQ + MTX, n=10	8 (80)	0,088	6 (60)	0,091	40,6 (24,8-66,5)	0,131
SCQ + LEF, n=5	5 (100)	>0,999	5 (100)	0,591	72,6 (56,2-93,7)	0,970
SCQ + SSZ, n=4	4 (100)	>0,999	4 (100)	>0,999	53,2 (34,1-83,0)	0,458

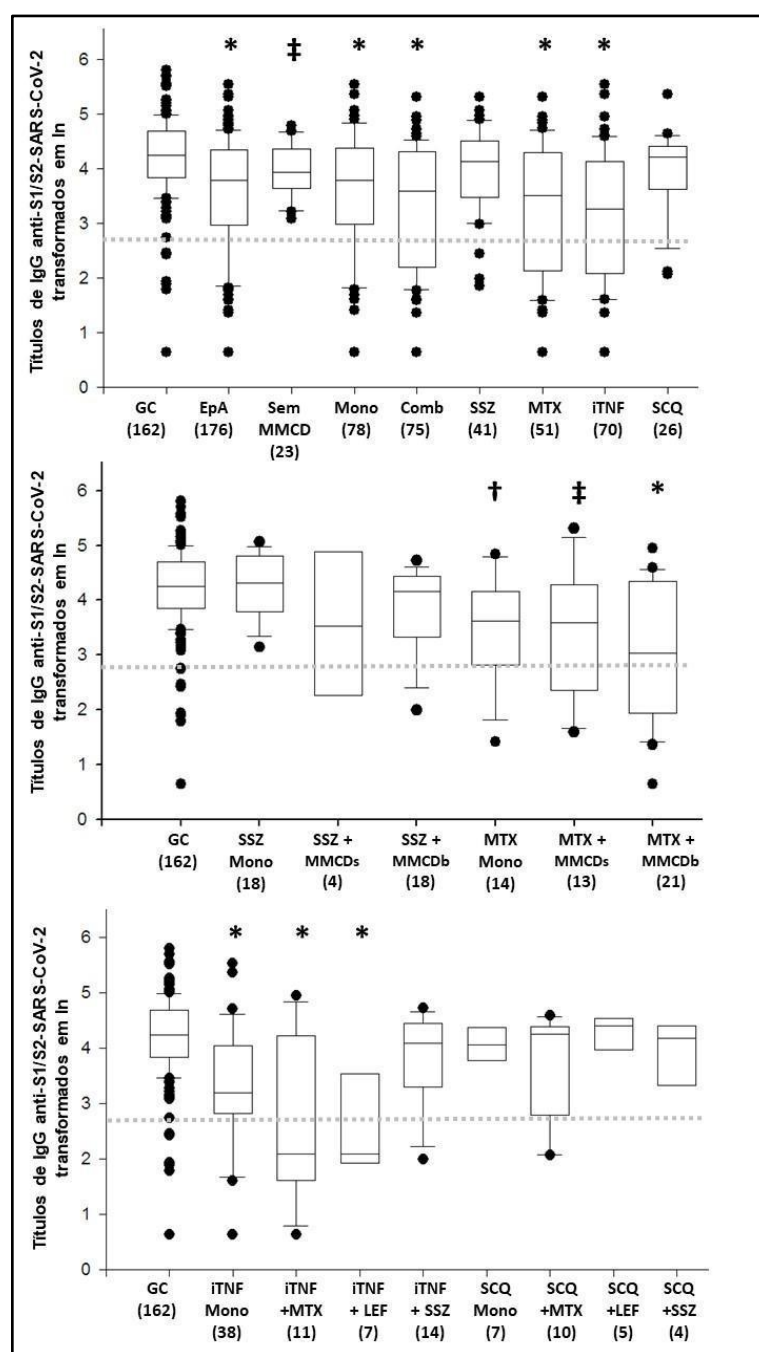
SP: soropositividade definida como uma sorologia positiva (título de IgG ≥ 15 AU/ml) para anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 S1/S2 após a vacinação (ELISA indireto, LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, DiaSorin, Itália). Positividade para AcN definida como uma atividade neutralizante $\geq 30\%$ (Kit cPass sVNT, GenScript, Piscataway, EUA). SP e presença de AcN são apresentados como números (%) e foram comparados usando o teste do qui-quadrado bicaudado entre os subgrupos de tratamento das EpA em comparação com o grupo controle (GC) no D69. Os títulos de IgG são expressos como médias geométricas (MGT) com intervalo de confiança 95% (IC 95%). Dados relacionados aos títulos de IgG foram comparados usando o teste U de Mann-Whitney em dados transformados em logaritmo neperiano, no D69. Todas as análises são bicaudadas. **GC:** grupo controle; **EpA:** espondiloartrite; **MMCD:** medicamentos modificadores do curso da doença; **MMCDcs:** medicamentos modificadores do curso da doença convencionais sintéticos; **MMCDb:** medicamentos modificadores do curso da doença biológicos; **iTNF:** inibidores do fator de necrose tumoral.

Figura 2. Imunogenicidade no D69, de acordo com o tratamento para espondiloartrite (EpA) em comparação ao grupo controle (GC)



As comparações foram feitas por teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Todas as análises foram bicaudadas. GC: grupo controle. **EpA:** espondiloartrite; **MMCD:** medicamentos modificadores do curso de doença; **Mono:** MMCD em monoterapia e sem corticoterapia; **Combo:** MMCD em combinação; **SSZ:** sulfassalazina; **MTX:** metotrexato; **iTNF:** inibidor de fator de necrose tumoral; **SCQ:** secuquinumabe; **MMCDs:** medicamento modificador do curso de doença sintético; **MMCDb:** medicamento modificador do curso de doença biológico; **LEF:** leflunomida. * $P < 0,001$ pacientes com EpA vs GC. † $P < 0,01$ pacientes com EpA vs GC. ‡ $P < 0,05$ pacientes com EpA vs GC. O número de pacientes em cada grupo está abaixo da designação do grupo, entre parênteses.

Figura 3. Títulos de IgG anti-SARS-CoV-2 S1/S2 transformados em logaritmo de base neperiana no D69 em pacientes com espondiloartrites (EpA), de acordo com o tratamento em comparação ao grupo controle (GC)



As comparações foram feitas usando o teste U de Mann–Whitney. Todas as análises foram bicaudadas. **GC**: grupo controle. **EpA**: espondiloartrites; **MMCD**: medicamentos modificadores do curso de doença; **Mono**: MMCD em monoterapia e sem corticoterapia; **Combo**: MMCD em combinação; **SSZ**: sulfassalazina; **MTX**: metotrexato; **iTNF**: inibidor de fator de necrose tumoral; **SCQ**: secuquinumabe; **MMCDs**: medicamento modificador do curso de doença sintético; **MMCDb**: medicamento modificador do curso de doença biológico; **LEF**: leflunomida. * $p < 0,001$ pacientes com EpA vs GC. † $p < 0,01$ pacientes com EpA vs GC. ‡ $p < 0,05$ pacientes com EpA vs GC. O número de pacientes em cada grupo está abaixo da designação do grupo, entre parênteses.

4.2.3. Imunogenicidade comparativa em pacientes com EpA em comparação ao GC após a terceira dose (D69 a D240)

Na fase estendida, 160 pacientes com EpA e 107 do GC receberam a terceira dose homóloga da vacina inativada Sinovac-CoronaVac, 145 pacientes com EpA e 89 do GC foram incluídos na análise de imunogenicidade (15 pacientes com EpA e 18 do GC foram excluídos por não comparecerem à última coleta de sangue).

Do D69 ao D240, foi observado um incremento de resposta entre os pacientes com EpA com aumento na SP de IgG anti-S1/S2 (81,3% para 93,1%, $p<0,001$) e na positividade de AcN (63,2% para 86,1%, $p<0,001$). Entre o GC, não foi encontrado um aumento significativo para a positividade de IgG anti-S1/S2 (97,8% para 100%, $p=0,480$), mas observamos um aumento da positividade de AcN (83,1% para 97,8%, $p=0,002$). Apesar do incremento após a terceira dose, a resposta entre os pacientes com EpA permaneceu inferior em comparação ao GC para IgG anti-S1/S2 no D240 (93,1% vs. 100%, $p=0,015$) e para AcN (86,1% vs. 97,8%, $p=0,002$). No D240, pacientes com EpA comparados ao GC apresentaram MGT mais baixas (IC95%) [145,5 (119,4-177,2) AU/mL vs. 231,1 (204,4-261,2) AU/mL; $p<0,001$] e atividade média (DP) de AcN semelhante [78,0 (21,0)% vs. 80,9 (17,9)%; $p=0,443$] (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação da soropositividade de IgG anti-SARS-CoV-2 S1/S2, médias geométricas dos títulos (MGT), positividade de anticorpos neutralizantes (AcN) e porcentagem média de atividade após a segunda dose (D69) e 30 dias após a terceira dose (D240)

Grupos	Soropositividade IgG anti S1/S2			IgG anti-S1/S2 MGT (IC95%) AU/mL			Positividade AcN			Atividade neutralizante média (SD) %		
	D69	D240	p	D69	D240	p	D69	D240	p	D69	D240	P
EpA (n=145)	117 (81,3)	135 (93,1)	<0,001	35,7 (29,9 – 42,7)	145,5 (119,4 – 177,2)	<0,001	91 (63,2)	124 (86,1)	<0,001	61,8 (18,7)	78,0 (21,0)	<0,001
GC (n=89)	87 (97,8)	89 (100)	0,480	78,8 (65,5 – 94,4)	231,1 (204,4 – 261,2)	<0,001	74 (83,1)	87 (97,8)	0,002	68,2 (18,6)	80,9 (17,9)	<0,001
P (EpA vs. GC)	<0,001	0,015	-	<0,001	<0,001	-	0,001	0,002	-	0,042	0,443	-

A soropositividade (SP) é definida como título pós-vacinação ≥ 15 AU/mL por ELISA indireto, LIAISON IgG SARS-CoV-2 S1/S2. As frequências de SP são apresentadas como número (%) e foram comparadas usando um teste qui-quadrado bilateral entre pacientes com EpA e GC em pontos de tempo pré-especificados (D69 e D240). Os títulos de anticorpos IgG são expressos como médias geométricas (MGT) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os dados referentes aos títulos de IgG foram analisados usando equações de estimativa generalizadas (GEE) com distribuição marginal normal e distribuição gama, respectivamente, e função de ligação de identidade assumindo matriz de correlação autorregressiva de primeira ordem entre momentos (D69 e D240) na comparação dos 2 grupos (EpA vs. GC), seguida de comparações múltiplas de Bonferroni. Todas as análises foram bilaterais. As frequências de indivíduos com AcN positivos são expressas como número (%). A positividade para AcN foi definida como atividade neutralizante $\geq 30\%$ (Kit cPass sVNT). Os dados foram comparados usando um teste qui-quadrado bilateral ou teste exato de Fisher entre EpA.

4.2.4. Análise dos modelos de regressão de pacientes com EpA após a terceira dose

A análise dos modelos de regressão de pacientes com EpA após a terceira dose mostrou que o uso de iTNF influenciou a resposta de IgG anti-SARS-CoV-2 (OR=0,14, IC95% 0,03 a 0,70; $p=0,016$) e AcN (OR=0,08, IC95% 0,02 a 0,40; $p=0,002$). A positividade de AcN também foi prejudicada pelo sexo feminino (OR=0,24, IC95% 0,08 a 0,76; $p=0,015$).

4.3. Desfechos de segurança

Em relação à análise de segurança, apenas eventos adversos (EA) leves foram relatados e não houve diferença no número de EA entre pacientes com EpA e GC (139 vs. 127, $p=0,398$). As reações locais tiveram frequências semelhantes em pacientes com EpA e GC (15,8% vs. 16,9%, $p=0,888$). A dor no local da injeção foi o EA local mais comum em ambos os grupos (12,6% vs. 13,7%, $p=0,877$). Encontramos diferenças na frequência de reações sistêmicas entre EpA e GC, com mais reações entre EpA (37,7% vs. 25,7%, $p=0,018$). A dor de cabeça foi o EA sistêmico mais comum em ambos os grupos (15,8% vs. 7,1%, $p=0,008$). Nenhum evento adverso grave foi identificado neste estudo.

4.3.1. Atividade de doença

O *status* da atividade da doença pré-vacinação não influenciou a resposta humoral (Tabelas 3 e 4).

5. DISCUSSÃO

O presente estudo foi o primeiro a avaliar a resposta a um protocolo de três doses da vacina homóloga inativada contra o SARS-CoV-2 (Sinovac-CoronaVac) em pacientes diagnosticados com espondiloartrites. Nós demonstramos que os iTNF reduziram a imunogenicidade humoral neste grupo de pacientes enquanto o uso sulfassalazina demonstrou um impacto positivo nesta mesma resposta humoral.

O grande número de pacientes com EpA em uso de iTNF em nosso estudo foi um ponto forte significativo para avaliar o impacto dos iTNF na resposta humoral vacinal em pacientes com EpA. O pequeno tamanho amostral dessa população sob terapia biológica em estudos anteriores impediu uma conclusão definitiva sobre o efeito desses medicamentos [14,21]. Uma população de controles balanceada por idade também foi relevante, uma vez que esse parâmetro é conhecido por influenciar a resposta vacinal [35]. Outra vantagem do presente trabalho é a avaliação de anticorpos AcN, não incluídos em estudos anteriores [14,21]. De fato, os níveis de AcN foram relatados como preditivos de proteção contra COVID-19 [36,37]. Nosso estudo teve algumas limitações, como a ausência de avaliação da imunidade celular e a falta de medidas prospectivas da atividade da doença.

Confirmamos observações anteriores de que pacientes com EpA têm uma imunogenicidade menor para IgG e AcN após duas doses de vacinas SARS-CoV-2 em comparação com o GC [14,15]. Reforçando nossa descoberta, uma resposta humoral menor após a vacina contra influenza A/H1N1 foi encontrada em pacientes com EpA sob terapia com iTNF [27]. Além disso, o efeito deletério do iTNF na resposta de anticorpos induzida pela vacina SARS-CoV-2 foi relatado em outras doenças autoimunes, incluindo pacientes com DII e psoríase [13,29,31,38].

Ampliamos a nossa análise abordando especificamente EpAax e APs e conseguimos identificar que medicamentos específicos em combinação e até mesmo em monoterapia prejudicaram a imunogenicidade. Essa afirmação foi corroborada quando pacientes sem qualquer terapia no presente estudo tiveram respostas imunológicas comparáveis ao GC, sugerindo que a própria doença não é um fator principal para influenciar esse parâmetro.

Entre os pacientes, a prednisona reduziu a resposta de anticorpos induzida pela vacina, como também relatado para outras doenças autoimunes com a mesma vacina [13,20] e para a

vacina de mRNA [14]. O MTX também prejudicou a imunogenicidade, conforme descrito anteriormente para uma vacina de mRNA em artrites inflamatórias crônicas [39], para a vacina inativada Sinovac-CoronaVac na síndrome de Sjögren primária [40] e na AR [19], e para vacinas de mRNA [38], e em um agrupado de outras vacinas [39], mesmo quando o MTX é usado em monoterapia [19,41].

Em relação aos iTNF, uma revisão recente da EULAR não incluiu essa terapia alvo entre os medicamentos que prejudicam a resposta imunológica humoral em pacientes com DRA em geral [42]. Entretanto, demonstramos com um grande número de pacientes com EpA que os iTNF diminuíram significativamente a resposta vacinal nessa população. Reforçando este novo achado, os iTNF, mesmo em monoterapia avaliados neste estudo também apresentaram o mesmo efeito deletério nos pacientes com EpA. O efeito isolado dos iTNF em AR [19], e em outras DRA [14,41] não foi relatado anteriormente, provavelmente devido ao fato de que os modelos de regressão usados nesses estudos incluíram medicamentos que tiveram um impacto maior na imunogenicidade, como abatacept [19] e rituximabe [14,31]. Além disso, a sub-representação da monoterapia com iTNF em estudos anteriores dificultou a interpretação de seus achados [31,43]. Outras terapias alvo, como inibidores de IL-17 e IL-12/23, não pareceram impactar a imunogenicidade, resultado consistente com outros relatos em DII e psoríase [29,44].

Vale notar que a combinação com SSZ foi capaz de contrabalançar o prejuízo na resposta humoral da vacina verificado com iTNF e MTX, enquanto a terapia combinada entre iTNF e MTX ou LEF deteriorou a resposta vacinal, em consonância com outros relatos na área [23,25-26]. Dando suporte ao possível efeito benéfico do SSZ, todos os pacientes sob esse medicamento em monoterapia tiveram soroconversão e alta frequência de AcN, comparáveis ao GC. De fato, a SSZ é conhecida por ter uma ação imunomoduladora relevante com um efeito imunossupressor baixo, o que pode explicar o benefício observado dessa terapia [45]. Consequentemente, a SSZ foi associada a menores chances de resposta humoral inadequada [30].

A recomendação para a terceira dose foi aprovada no Brasil [44], e foi particularmente relevante para pacientes sob terapia com iTNF em monoterapia ou em combinação com MTX ou LEF, considerando que menos da metade desses pacientes atingiu SP com o esquema vacinal completo. A resposta geral à dose de reforço foi notável para IgG e AcN em pacientes com EpA, conforme também relatado por nosso grupo para várias doenças reumáticas autoimunes

[47], e uma pequena população de pacientes com artrite reumatoide [48]. Mas os iTNF permaneceram como os únicos medicamentos responsáveis por prejudicar a imunogenicidade após a dose adicional. Este achado é mais uma evidência da importância das doses de reforço para os pacientes com doenças imunomediadas, principalmente sob uso de terapias imunossupressoras.

Nenhum evento adverso grave foi relatado neste estudo. Eventos adversos locais e sistêmicos foram leves e não comprometeram o bem-estar dos sujeitos, independentemente do grupo ou da doença. Esse perfil de segurança foi comparável com outras plataformas de vacinas contra SARS-CoV-2 em pacientes com DRA [14,47,49].

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- Após 2 doses da vacina contra o SARS-CoV-2, os pacientes com EpA tiveram menor taxa de soropositividade para anticorpos IgG anti-S1/S2 do SARS-CoV-2 em comparação ao grupo controle. Essa diferença foi particularmente mais marcada nos indivíduos em uso de glicocorticoides ou de alguns medicamentos modificadores do curso da doença como metotrexato, leflunomida e inibidores do TNF alfa, enquanto aqueles em uso da sulfassalazina mostraram uma resposta comparável ao grupo controle.
- Com relação à presença de anticorpos neutralizantes (AcN) após o esquema de 2 doses, os pacientes com EpA também apresentaram menor resposta em comparação ao grupo controle, com o uso de prednisona, metotrexato e inibidores do TNF alfa sendo responsável pela redução da presença desses anticorpos, enquanto o uso de sulfassalazina também foi associado à presença desses anticorpos.
- A resposta humoral com a presença de IgG anti-SARS-CoV-2 e de AcN já foi mais baixa entre pacientes com EpA em relação aos controles desde a primeira dose e se manteve mais baixa também após a terceira dose.
- As MGT de IgG anti-S1/S2 e os FI-MGT mostraram-se inferiores entre os pacientes com EpA em comparação ao grupo controle já na primeira dose da vacina, mantendo-se assim também após a segunda e a terceira dose. No entanto, a diferença na atividade neutralizante só se verificou a partir da segunda dose e desapareceu após a terceira dose do esquema vacinal.

Em resumo, demonstramos novos dados que os iTNF reduzem a imunogenicidade em pacientes com EpA, enquanto a sulfassalazina tem um impacto positivo na resposta de anticorpos vacinais. Estudos adicionais são necessários para confirmar se o uso concomitante de sulfassalazina pode contrabalançar o efeito negativo dos iTNF.

7. ANEXOS

7.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - **IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA inactivated vaccine Sinovac-CoronaVac EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS AUTOIMUNES E PESSOAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS**

Pesquisador principal - Dra Eloisa Bonfa

Departamento/Instituto - Disciplina de Reumatologia do HCFMUSP

Convidamos o(a) Sr(a) a participar dessa pesquisa por ter uma doença reumatológica ou vivem com HIV/AIDS ou por ser uma pessoa sem essas doenças e estar em programação de receber a vacina inactivated vaccine Sinovac-CoronaVac contra COVID-19. As informações sobre o estudo estão detalhadas neste documento e lhe serão explicadas pelos pesquisadores, que responderão qualquer dúvida. Pedimos a você que leia este termo com atenção e se sinta livre para fazer qualquer pergunta que lhe surgir a respeito do mesmo.

Justificativa e objetivos do estudo - A atual pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, iniciou-se em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, e rapidamente tornou-se uma emergência sanitária global ao levar a uma sobrecarga nos sistemas de saúde em todo o mundo, incluindo o aumento das taxas de internações hospitalares, aumento da demanda por leitos de unidade de terapia intensiva e de mortalidade. Essa infecção levantou uma preocupação particular em pacientes com doenças reumatológicas autoimunes e pessoas que vivem com HIV/AIDS, uma vez que são considerados de mais alto risco para doença grave pelo SARS-CoV-2, quer pela doença ou pelo uso de medicações. Diante desse quadro, este

projeto pretende comparar a resposta desses pacientes à vacina contra COVID-19 com a resposta de indivíduos sem essas doenças para definir se esses pacientes estarão protegidos após a vacina.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados – Para se definir se a resposta à vacina dos pacientes com algumas doenças reumatológicas (lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, dermatomiosite/polimiosite, esclerose sistêmica, vasculites sistêmicas, síndrome de Sjögren primária, síndrome antifosfolípide) e pessoas que vivem com HIV/AIDS será adequada, estamos convidando os pacientes com essas doenças e com idade maior ou igual a 18 anos a participarem do estudo. Também estão convidados a participar adultos com idade maior ou igual a 18 anos e sem doenças reumatológicas ou HIV/AIDS.

Todos os participantes receberão 2 doses da vacina de vírus inativado contra COVID-9 (inactivated vaccine Sinovac-CoronaVac), com intervalo de 28 dias.

Serão ainda colhidos exames de sangue de todos os participantes (20 mL – menos que uma xícara de café) em 3 momentos: no dia da 1ª dose, no dia da 2ª dose (28 dias após a 1ª dose) e 28-54 dias após a 2ª dose da vacina. 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.

Em um grupo de pacientes com artrite reumatoide que estiverem com a doença bem controlada em uso de metotrexato, iremos interromper temporariamente o uso de metotrexato por 2 semanas após cada dose da vacina para avaliarmos se assim eles poderão responder melhor à vacina. Neste grupo, faremos contato semanal e, em caso de piora da artrite, retornaremos imediatamente com a medicação e manteremos acompanhamento com consultas mais frequentes até melhora do quadro.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa – Poderá ocorrer um pouco de dor ou inchaço no local da coleta de sangue. Para evitar essa reação, será recomendada compressão imediata do local e evitar carregar peso. Riscos de reações de maior gravidade da vacina são raros mas a pessoa pode apresentar transitoriamente

sintomas de dor e/ou endurecimento no local, vermelhidão, coceira, febre, calafrios, dor de cabeça, dores no corpo e nas juntas e diarreia. Para minimizar o desconforto, o participante poderá usar compressas locais, hidratação adequada e analgésicos comuns como paracetamol e dipirona. Em caso de emergência relacionada a reações à vacina ou se apresentar sintomas suspeitos de COVID-19, entre imediatamente em contato com o pesquisador (tel: 26616105 ou 26618023/26618024, email **projetocovid.hc@gmail.com**) para orientação e avaliação de necessidade de coletar PCR por swab nasal feito de rotina em casos suspeitos de COVID-19. Procure um hospital perto de sua residência e peça para entrar em contato imediatamente com o plantão controlador que funciona 24 horas por dia (tel: 26616570) para transferência e atendimento gratuito no Hospital das Clínicas FMUSP pelo tempo que for necessário.

Você deverá preencher um diário de sintomas após cada dose da vacina até a 3ª coleta de sangue. Este diário é importante para que possamos avaliar todos os possíveis sintomas relacionados com a vacina e caso necessário, será feito atendimento e acompanhamento gratuito do seu quadro pelo tempo que for necessário.

Benefícios esperados para o participante – O principal benefício é reduzir o risco de adquirir COVID-19 e suas complicações e também o acompanhamento médico das possíveis complicações da vacina. O participante saberá ainda se a vacinação foi efetiva, isto é, se sua proteção foi suficiente e que estará protegido da infecção. Não existem benefícios financeiros nem para o Sr.(a), nem aos pesquisadores. O Sr.(a) será informado de todos resultados de exames.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa – O médico responsável pelo seu tratamento continuará sendo o mesmo. Ele indicará exames, orientará o tratamento e o acompanhará em caso de complicações. Caso você concorde em participar desse protocolo, você terá um acompanhamento de segurança que inclui um diário de manifestações que será preenchido por você e avaliado pela equipe médica 28 dias após a 1ª dose e 28-54 dias após a 2ª dose da vacina. Caso necessário você passará por consulta com o médico de plantão da equipe do protocolo. O diário contém orientações para contato em caso de manifestações graves. A sua participação no protocolo inclui a autorização de coleta de dados de seu prontuário, respeitados o anonimato e confidencialidade das suas informações. Serão ainda colhidos exames de sangue (20 mL – menos que uma xícara de café) em 3 momentos: no dia da 1ª dose, no dia da 2ª dose (28 dias após a 1ª dose) e 28-54 dias após a 2ª dose da vacina. O sangue será colhido somente para se

estudar a resposta a essa vacina em pacientes com doenças reumatológicas e pacientes que vivem com HIV/AIDS (será avaliado se o seu organismo produz quantidade suficiente de anticorpo para garantir proteção, que são substâncias produzidas pelas células de defesa do corpo) e nos controles. O soro obtido na coleta de seu sangue será guardado em freezer -70°C para testar posteriormente a produção de anticorpos contra a COVID. Caso haja interesse em uma nova pesquisa com este material, ela terá que ser aprovada pelo comitê de ética em pesquisa do hospital e, se for o caso, pela Comissão nacional de ética em pesquisa – CONEP e você será contatado novamente para autorizar um novo uso e assinar um novo termo de consentimento livre e esclarecido.

Se você optar por retirar o consentimento de guarda das amostras de sangue armazenadas, isso deverá ser realizado por escrito e assinado, podendo ocorrer em qualquer momento, sem que haja qualquer prejuízo a você ou perda de seus direitos de seguimento e tratamento no hospital, com validade a partir da data da comunicação da sua decisão.

Não há procedimentos, exames ou remédios experimentais. Lembre-se de que todos os exames que forem feitos neste estudo são para fins desta pesquisa. Pacientes e controles serão orientados a entrarem em contato com os pesquisadores caso apresentem quadro suspeito de COVID-19 após a vacinação para serem avaliados, de forma clínica e laboratorial.

A sua participação é completamente voluntária, ou seja, o Sr.(a) pode decidir participar ou não deste estudo e também é livre para deixar o estudo a qualquer momento, sem que exista qualquer prejuízo ou perda de seus direitos de seguimento e tratamento no Hospital. Se decidir não participar do estudo, ou sair dele, essa decisão não terá nenhuma influência sobre seus futuros cuidados médicos. Os participantes têm direito a indenização por danos eventuais decorrentes da pesquisa.

Esta pesquisa é confidencial e seus dados pessoais não serão revelados, em qualquer hipótese, a outras pessoas. O sigilo do estudo só será quebrado nos casos em que houver autorização legal para fazê-lo. Os resultados desse estudo poderão ser apresentados em congressos ou em publicações científicas, mas a sua identidade será sempre preservada. Os dados coletados nesse estudo serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento – Se o Sr(a) decidir participar, deve assinar este consentimento informado (última folha) e rubricar (fazer uma pequena assinatura) em todas as outras folhas. Uma via original será fornecida ao

Sr(a) e a outra será guardada pelo pesquisador. Os participantes têm direito a indenização por danos decorrentes da pesquisa. Se decidir não participar do estudo, ou sair dele, essa decisão não terá nenhuma influência sobre seus futuros cuidados médicos.

Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa - O estudo será gratuito. A vacinação faz parte do calendário deste ano para toda a população, salvo contraindicações formais. Quando necessário o seu deslocamento em função do estudo, será garantido seu ressarcimento e de seu acompanhante. Os participantes têm direito a indenização por danos decorrentes da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Profa Dra. Eloisa Bonfá, que pode ser encontrada no endereço Faculdade de Medicina da USP - Av. Dr. Arnaldo, N° 455 – 3º andar, sala 3150. Cerqueira César, São Paulo/SP. CEP: 01246-903. Telefone(s): (11) 2661-6105, (11) 2661-8023, (11) 2661-8024 (Ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP), 2661-6570), e-mail para contato 24 horas com os pesquisadores: **projetocovid.hc@gmail.com**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, **das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por** e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Coordenadora interina: Dr. Gyselle Saddi Tannous, Secretária-Executiva: Eliane Aparecida da Cruz, Ministério da Saúde - Esplanada dos Ministérios, Edifício Anexo Bl. G Ala B Sl. 13-B, Cep: 70.058-900 Brasília – DF. Telefone: (61) 3315-2951, Telefax: (61) 3226-6453, e-mail: conep@saude.gov.br. Horário de funcionamento: 2ª a 6ª feira, das 8h as 18h.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo **“IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA inactivated vaccine Sinovac-CoronaVac EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS AUTOIMUNES E PESSOAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS”**.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Profa Dra Eloisa Bonfá) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Dra Ana Cristina de Medeiros Ribeiro, Dra Emily Figueiredo Neves Yuki e Dra Nádia Emi Aikawa) sobre a minha decisão em participar nesse

estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via original rubricada pelo pesquisador.

----- Data ____/____/____

Assinatura do participante /representante legal

----- Data ____/____/____

Nome do participante/representante legal

----- Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

7.2. Aprovação Comissão de Ética

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA 
PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA
Título da Pesquisa: IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA CORONAVAC EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS AUTOIMUNES E PESSOAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS
Pesquisador: ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA
Área Temática: A critério do CEP
Versão: 4
CAAE: 42566621.0.0000.0068
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
DADOS DO PARECER
Número do Parecer: 4.525.315

7.3. Diário de sintomas pós-vacinais

Peso:	Altura:
Vc está isolado pela quarentena? (Fica em casa)	☐ Sim ☐ Não
Com quantas pessoas vc mora?	
Você ou alguém que mora com você usou transporte público para trabalhar durante a quarentena?	☐ Sim ☐ Não
Alguém que mora com vc teve gripe ou suspeita de COVID desde mar/20 ?	☐ Não ☐ suspeita ☐ testou positivo ☐ testou negativo
Quem?	
Data de início dos sintomas	
Alguém que mora com vc foi internado por COVID durante a quarentena?	☐ Sim ☐ Não
Alguém que mora com vc faleceu por COVID durante a quarentena?	☐ Sim ☐ Não
Vc teve gripe ou suspeita de COVID desde mar/20?	☐ Não ☐ suspeita ☐ testou positivo ☐ testou negativo
Se confirmado, qual teste?	☐ PCR ☐ Teste rápido ☐ Sorologia
Data de início dos sintomas	/ /
Sintomas	
Teve trombose?	☐ Sim ☐ Não
Local da trombose	
Internou?	☐ Não ☐ Enfermaria ☐ UTI não intubado ☐ UTI intubado
Piorou da doença reumatológica?	☐ Sim ☐ Não
Recebeu hidroxicloroquina?	☐ Sim ☐ Não
Recebeu Azitromicina?	☐ Sim ☐ Não
Recebeu ivermectina?	☐ Sim ☐ Não
Recebeu nitazoxanida?	☐ Sim ☐ Não
Recebeu corticoide?	☐ Sim ☐ Não
Você teve zoster ("cobreiro") durante a quarentena?	☐ Sim ☐ Não

PROTOCOLO VACINA COVID-19

Doenças reumatológicas autoimunes e pessoas que vivem com HIV/AIDS

QUEIXAS	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Inchaço no local de aplicação	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Hematoma /Manchas roxas	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Vermelhidão no local de aplicação	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dor no local de aplicação	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Coceira no local da aplicação	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Endurecimento no local da aplicação	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Febre	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Mal-estar	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Sonolência	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Perda de apetite	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Náusea/Enjôo	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Vômito	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Diarréia	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dor na barriga	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Tontura	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Tremor	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dor de cabeça	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Cansaço	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Sudorese	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Fraqueza muscular	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dor nos músculos	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dor nas juntas	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Dor nas costas	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Tosse	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Espirros	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
Coriza	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não

Nariz entupido	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim
Dor de garganta	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim
Falta de ar	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim
Conjuntivite	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim
Vermelhidão no corpo	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim
Coceira no corpo	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim	☐ Não ☐ Sim
Quanto sua pior queixa prejudicou o seu dia a dia?	☐ Nada ☐ Pouco ☐ Muito ☐ Incapacitou	☐ Nada ☐ Pouco ☐ Muito ☐ Incapacitou	☐ Nada ☐ Pouco ☐ Muito ☐ Incapacitou	☐ Nada ☐ Pouco ☐ Muito ☐ Incapacitou	☐ Nada ☐ Pouco ☐ Muito ☐ Incapacitou

OUTRAS QUEIXAS:

	Data	Procedimento	Comparecimento
Dia 0	/ /	Coleta + Vacina (1ª dose)	
Dia 28	/ /	Coleta + Vacina (2ª dose)	
Dia 56	/ /	Coleta	

Orientações

- 1) Preencher os sintomas ao lado.
- 2) Caso apresente mal estar intenso, febre persistente e outros sintomas, procure o serviço de saúde mais próximo para orientação.
- 3) Se os sintomas forem leves, apenas utilizar dipirona conforme receita médica e relatar os sintomas ao lado.

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) operational update 30-march-2022. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---30-march-2022>. Acesso em: 5 abr. 2022.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico [Boletim Epidemiológico Especial: COVID-19], maio 2023. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
3. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) WHO Covid-19 dashboard. Geneva: World Health Organization, 2025. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/>. Acesso em: 25 maio 2025.
4. Martins JP, Siqueira BA, Sansone NMS, Marson FAL. COVID-19 in Brazil: a 3-year update. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2023;107(4):116074. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.116074.
5. Kupek E. How many more? Under-reporting of the COVID-19 deaths in Brazil in 2020. *Trop Med Int Health*. 2021;26(9):1019-1028. doi: 10.1111/tmi.13628.
6. Paixão B, Baroni L, Pedroso M, Salles R, Escobar L, de Sousa C, de Freitas Saldanha R, Soares J, Coutinho R, Porto F, Ogasawara E. Estimation of COVID-19 under-reporting in the Brazilian states through SARI. *New Gener Comput*. 2021;39(3-4):623-645. doi: 10.1007/s00354-021-00125-3.
7. Prado MFD, Antunes BBP, Bastos LDSL, Peres IT, Silva AABD, Dantas LF, Baião FA, Maçaira P, Hamacher S, Bozza FA. Analysis of COVID-19 under-reporting in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(2):224-228. doi: 10.5935/0103-507x.20200030.
8. Lima TM, Palamim CVC, Melani VF, Mendes MF, Pereira LR, Marson FAL. COVID-19 Underreporting in Brazil among patients with severe acute respiratory syndrome during the pandemic: An ecological study. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1505. doi: 10.3390/diagnostics12061505.
9. Fundação Oswaldo Cruz. Covid-19: estudo analisa subnotificação de óbitos e desigualdades regionais. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-estudo-analisa-subnotificacao-de-obitos-e-desigualdades-regionais>. Acesso em: 23 ago. 2023.
10. Boschiero MN, Palamim CVC, Marson FAL. The hindrances to perform the COVID-19 vaccination in Brazil. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(11):3989-4004. doi: 10.1080/21645515.2021.1955607.
11. Boschiero MN, Palamim CVC, Ortega MM, Mauch RM, Marson FAL. One year of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Brazil: A political and social overview. *Ann Glob Health*. 2021;87(1):44. doi: 10.5334/agh.3182.
12. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, Mateus EF, Richez C, Santos MJ, Schmajuk G, Scirè CA, Sirotich E, Sparks JA, Sufka P, Thomas

- T, Trupin L, Wallace ZS, Al-Adely S, Bachiller-Corral J, Bhana S, Cacoub P, Carmona L, Costello R, Costello W, Gossec L, Grainger R, Hachulla E, Hasseli R, Hausmann JS, Hyrich KL, Izadi Z, Jacobsohn L, Katz P, Kearsley-Fleet L, Robinson PC, Yazdany J, Machado PM; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. 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.* 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498.
13. Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, Yuki EFN, Pedrosa T, Fusco SRG, Rojo PT, Pereira RMR, Shinjo SK, Andrade DCO, Sampaio-Barros PD, Ribeiro CT, Deveza GBH, Martins VAO, Silva CA, Lopes MH, Duarte AJS, Antonangelo L, Sabino EC, Kallas EG, Pasoto SG, Bonfa E. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1744-1751. doi: 10.1038/s41591-021-01469-5.
 14. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, Zisapel M, Elalouf O, Kaufman I, Meidan R, Broyde A, Polachek A, Wollman J, Litinsky I, Meridor K, Nochomovitz H, Silberman A, Rosenberg D, Feld J, Haddad A, Gazzit T, Elias M, Higazi N, Kharouf F, Shefer G, Sharon O, Pel S, Nevo S, Elkayam O. 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. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1330-1338. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647. Epub 2021 Jun 14. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul;81(7):e133. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647corr1.
 15. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sömbül M, Vullriede L, Ciripoi M, Reid HM, Schaffarzyk A, Longardt AC, Franzenburg J, Hoff P, Schirmer JH, Zeuner R, Friedrichs A, Steinbach A, Knies C, Markewitz RD, Morrison PJ, Gerdes S, Schreiber S, Hoyer BF. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1306-1311. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272.
 16. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, Pizarro A, Acevedo J, Leo K, Leon F, Sans C, Leighton P, Suárez P, García-Escorza H, Araos R. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021;385(10):875-884. doi: 10.1056/NEJMoa2107715.
 17. Silva CA, Medeiros-Ribeiro AC, Kupa LVK, Yuki EFN, Pasoto SG, Saad CGS, Fusco SRG, Pereira RMR, Shinjo SK, Halpern ASR, Borba EF, Souza FHC, Guedes LKN, Miossi R, Bonfiglioli KR, Domiciano DS, Shimabuco AY, Andrade DCO, Seguro LPC, Fuller R, Sampaio-Barros PD, Assad APL, Moraes JCB, Goldenstein-Schainberg C, Giardini HAM, Silva HC, Martins VAO, Villamarin LEB, Novellino RS, Sales LP, Araújo CSR, Silva MSR, Filho DMN, Lopes MH, Duarte AJS, Kallas EG, Aikawa NE, Bonfa E. Immunogenicity decay and case incidence six months post Sinovac-CoronaVac vaccine in autoimmune rheumatic diseases patients. *Nat Commun.* 2022;13(1):5801. doi: 10.1038/s41467-022-33042-0.
 18. Aikawa NE, Kupa LVK, Medeiros-Ribeiro AC, Saad CGS, Yuki EFN, Pasoto SG, Rojo PT, Pereira RMR, Shinjo SK, Sampaio-Barros PD, Andrade DCO, Halpern ASR, Fuller R, Souza FHC, Guedes LKN, Assad APL, Moraes JCB, Lopes MRU, Martins VAO, Betancourt L, Ribeiro CT, Sales LP, Bertoglio IM, Bonoldi VLN, Mello RLP, Balbi GGM,

- Sartori AMC, Antonangelo L, Silva CA, Bonfa E. Increment of immunogenicity after third dose of a homologous inactivated SARS-CoV-2 vaccine in a large population of patients with autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(7):1036-1043. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222096.
19. Medeiros-Ribeiro AC, Bonfiglioli KR, Domiciano DS, Shimabuco AY, da Silva HC, Saad CGS, Yuki EFN, Pasoto SG, Araujo CSR, Nakai TL, Silva CA, Pedrosa T, Kupa LVK, Silva MSR, Balbi GGM, Kallas EG, Aikawa NE, Bonfa E. Distinct impact of DMARD combination and monotherapy in immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(5):710-719. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221735.
 20. Yuki EFN, Borba EF, Pasoto SG, Seguro LP, Lopes M, Saad CGS, Medeiros-Ribeiro AC, Silva CA, de Andrade DCO, Kupa LVK, Betancourt L, Bertoglio I, Valim J, Hoff C, Formiga FFC, Pedrosa T, Kallas EG, Aikawa NE, Bonfa E. Impact of distinct therapies on antibody response to SARS-CoV-2 Vaccine in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(4):562-571. doi: 10.1002/acr.24824.
 21. Haberman RH, Herati RS, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, Koralov SB, Atreya R, Tascilar K, Allen JR, Castillo R, Cornelius AR, Rackoff P, Solomon G, Adhikari S, Azar N, Rosenthal P, Izmirly P, Samuels J, Golden B, Reddy S, Neurath M, Abramson SB, Schett G, Mulligan MJ, Scher JU. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *medRxiv [Preprint].* 2021:2021.05.11.21256917. doi: 10.1101/2021.05.11.21256917. Update in: *Ann Rheum Dis.*;80(10):1339-1344. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220597.
 22. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Publications. Disponível em: <https://rheum-covid.org/publications/>. Acesso em: 25 maio 2025.
 23. Marques CDL, Ribeiro SLE, Albuquerque CP, de Sousa Studart SA, Ranzolin A, de Andrade NPB, Dantas AT, Mota GD, Resende GG, Marinho AO, Angelieri D, Andrade D, Ribeiro FM, Omura F, Silva NA, Rocha Junior L, Brito DE, Fernandino DC, Yazbek MA, Souza MPG, Ximenes AC, Martins ASS, Castro GRW, Oliveira LC, Freitas ABSB, Kakehasi AM, Gomides APM, Reis Neto ET, Pileggi GS, Ferreira GA, Mota LMH, Xavier RM, de Medeiros Pinheiro M; ReumaCoV-Brasil Registry. COVID-19 was not associated or trigger disease activity in spondylarthritis patients: ReumaCoV-Brasil cross-sectional data. *Adv Rheumatol.* 2022;62(1):45. doi: 10.1186/s42358-022-00268-x.
 24. Mota GD, Marques CL, Ribeiro SL, Albuquerque C, Castro G, Fernandino D, Omura F, Ranzolin A, Resende G, Silva N, Souza M, Studart S, Xavier R, Yazbek M, Pinheiro MM. HLA-B27 did not protect against COVID-19 in patients with axial spondyloarthritis - data from the ReumaCov-Brasil Registry. *Adv Rheumatol.* 2023;63(1):56. doi: 10.1186/s42358-023-00340-0.
 25. Friedman MA, Curtis JR, Winthrop KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1255-1265. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221244.
 26. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown MA, Cope AP, Dasandi T, Graham C, Lechmere T, Malim MH, Meynell F, Pollock E, Seow J, Sychowska

- K, Barker JN, Norton S, Galloway JB, Doores KJ, Tree TIM, Smith CH. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e627-e637. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00212-5.
27. França IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CG, Moraes JC, Goldstein-Schainberg C, Laurindo IM, Precioso AR, Ishida MA, Sartori AM, Silva CA, Bonfa E. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(11):2091-8. doi: 10.1093/rheumatology/kes202.
 28. Simader E, Tobudic S, Mandl P, Haslacher H, Perkmann T, Nothnagl T, Sautner J, Radner H, Winkler F, Burgmann H, Mrak D, Aletaha D, Winkler S, Blüml S. Importance of the second SARS-CoV-2 vaccination dose for achieving serological response in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):416-421. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221347.
 29. Kappelman MD, Weaver KN, Zhang X, Dai X, Watkins R, Adler J, Dubinsky MC, Kastl A, Bousvaros A, Stropole JA, Cross RK, Higgins PDR, Ungaro RC, Bewtra M, Bellaguarda EA, Farraye FA, Boccieri ME, Firestine A, Chun KY, Fernando M, Bastidas M, Zikry M, Long MD. Factors affecting initial humoral immune response to SARS-CoV-2 vaccines among patients with inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(3):462-469. doi: 10.14309/ajg.0000000000001619.
 30. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, Chanchlani N, Butterworth J, Cooney R, Croft NM, Hart AL, Irving PM, Kok KB, Lamb CA, Limdi JK, Macdonald J, McGovern DP, Mehta SJ, Murray CD, Patel KV, Pollok RC, Raine T, Russell RK, Selinger CP, Smith PJ, Bowden J, McDonald TJ, Lees CW, Sebastian S, Powell N, Ahmad T; Contributors to the CLARITY IBD study. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*. 2021;70(5):865-875. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324388.
 31. Wieske L, van Dam KPJ, Steenhuis M, Stalman EW, Kummer LYL, van Kempen ZLE, Killestein J, Volkers AG, Tas SW, Boekel L, Wolbink GJ, van der Kooij AJ, Raaphorst J, Löwenberg M, Takkenberg RB, D'Haens GRAM, Spuls PI, Bekkenk MW, Musters AH, Post NF, Bosma AL, Hilhorst ML, Vegting Y, Bemelman FJ, Voskuyl AE, Broens B, Sanchez AP, van Els CACM, de Wit J, Rutgers A, de Leeuw K, Horváth B, Verschuuren JJGM, Ruiter AM, van Ouwerkerk L, van der Woude D, Allaart RCF, Teng YKO, van Paassen P, Busch MH, Jallah PBP, Brusse E, van Doorn PA, Baars AE, Hijnen DJ, Schreurs CRG, van der Pol WL, Goedee HS, Keijzer S, Keijser JBD, Boogaard A, Cristianawati O, Ten Brinke A, Verstegen NJM, Zwinderman KAH, van Ham SM, Kuijpers TW, Rispens T, Eftimov F; T2B! Immunity against SARS-CoV-2 study group. Humoral responses after second and third SARS-CoV-2 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory disorders on immunosuppressants: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(5):e338-e350. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00034-0.
 32. Taylor SC, Hurst B, Charlton CL, Bailey A, Kanji JN, McCarthy MK, Morrison TE, Huey L, Annen K, DomBourian MG, Knight V. A New SARS-CoV-2 dual-purpose serology test: Highly accurate infection tracing and neutralizing antibody response detection. *J Clin Microbiol*. 2021;59(4):e02438-20. doi: 10.1128/JCM.02438-20.

33. Criscuolo E, Diotti RA, Strollo M, Rolla S, Ambrosi A, Locatelli M, Burioni R, Mancini N, Clementi M, Clementi N. Weak correlation between antibody titers and neutralizing activity in sera from SARS-CoV-2 infected subjects. *J Med Virol*. 2021;93(4):2160-2167. doi: 10.1002/jmv.26605.
34. Kendal AP, Pereira MS, Skehel JJ (Eds.). *Concepts and procedures from laboratory-based influenza surveillance*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 1982.
35. Cerqueira-Silva T, Oliveira VA, Boaventura VS, Pescarini JM, Júnior JB, Machado TM, Flores-Ortiz R, Penna GO, Ichihara MY, de Barros JV, Barreto ML, Werneck GL, Barral-Netto M. Influence of age on the effectiveness and duration of protection of Vaxzevria and CoronaVac vaccines: A population-based study. *Lancet Reg Health Am*. 2022;6:100154. doi: 10.1016/j.lana.2021.100154.
36. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, Subbarao K, Kent SJ, Triccas JA, Davenport MP. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205-1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8.
37. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, Dull P, Plotkin SA. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021;39(32):4423-4428. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.063.
38. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sömbül M, Vullriede L, Ciripoi M, Reid HM, Schaffarzyk A, Longardt AC, Franzenburg J, Hoff P, Schirmer JH, Zeuner R, Friedrichs A, Steinbach A, Knies C, Markewitz RD, Morrison PJ, Gerdes S, Schreiber S, Hoyer BF. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1306-1311. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272.
39. Bugatti S, De Stefano L, Balduzzi S, Greco MI, Luvaro T, Cassaniti I, Bogliolo L, Mazzucchelli I, D'Onofrio B, di Lernia M, Mauric E, Lilleri D, Baldanti F, Manzo A, Montecucco C. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(12):1635-1638. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220862.
40. Pasoto SG, Halpern ASR, Guedes LKN, Ribeiro ACM, Yuki ENF, Saad CGS, da Silva CAA, de Vinci Kanda Kupa L, Villamarín LEB, de Oliveira Martins VA, Martins CCMF, Deveza GBH, Leon EP, Bueno C, Pedrosa TN, Santos REB, Soares R, Aikawa NE, Bonfa E. Inactivated SARS-CoV-2 vaccine in primary Sjögren's syndrome: humoral response, safety, and effects on disease activity. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):2079-2089. doi: 10.1007/s10067-022-06134-x.
41. Boekel L, Steenhuis M, Hooijberg F, Besten YR, van Kempen ZLE, Kummer LY, van Dam KPJ, Stalman EW, Vogelzang EH, Cristianawati O, Keijzer S, Vidarsson G, Voskuyl AE, Wieske L, Eftimov F, van Vollenhoven R, Kuijpers TW, van Ham SM, Tas SW, Killestein J, Boers M, Nurmohamed MT, Rispens T, Wolbink G. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(11):e778-e788. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00222-8.

-
42. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
 43. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C, Atreya R, Leppkes M, Kremer AE, Ramming A, Pachowsky ML, Schuch F, Ronneberger M, Kleinert S, Hueber AJ, Manger K, Manger B, Berking C, Sticherling M, Neurath MF, Schett G. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1312-1316. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461.
 44. Benucci M, Damiani A, Infantino M, Manfredi M, Lari B, Grossi V, Mariotti EB, Corrà A, Aimo C, Quintarelli L, Verdelli A, Li Gobbi F, Antiga E, Caproni M. Vaccination for SARS-CoV-2 in patients with psoriatic arthritis: Can therapy affect the immunological response? *Front Med (Lausanne).* 2022;9:811829. doi: 10.3389/fmed.2022.811829.
 45. Ghasemnejad-Berenji M. Can sulfasalazine as an old drug with immunomodulatory and anti-inflammatory effects be effective in COVID-19? *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021;33(1):113-115. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0349.
 46. Meiruze SF. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Processo n.º 25351.931900/2021-84, 2021.
 47. Aikawa NE, Kupa LVK, Medeiros-Ribeiro AC, Saad CGS, Yuki EFN, Pasoto SG, Rojo PT, Pereira RMR, Shinjo SK, Sampaio-Barros PD, Andrade DCO, Halpern ASR, Fuller R, Souza FHC, Guedes LKN, Assad APL, Moraes JCB, Lopes MRU, Martins VAO, Betancourt L, Ribeiro CT, Sales LP, Bertoglio IM, Bonoldi VLN, Mello RLP, Balbi GGM, Sartori AMC, Antonangelo L, Silva CA, Bonfa E. Increment of immunogenicity after third dose of a homologous inactivated SARS-CoV-2 vaccine in a large population of patients with autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(7):1036-1043. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222096.
 48. Schmiedeberg K, Vuilleumier N, Pagano S, Albrich WC, Ludewig B, Kempis JV, Rubbert-Roth A. Efficacy and tolerability of a third dose of an mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatoid arthritis with absent or minimal serological response to two previous doses. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(1):e11-e13. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00328-3.
 49. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, Mateus EF, Hyrich KL, Gossec L, Carmona L, Rodrigues A, Raffener B, Duarte C, Hachulla E, Veillard E, Strakova E, Burmester GR, Yardımcı GK, Gomez-Puerta JA, Zepa J, Kearsley-Fleet L, Trefond L, Cunha M, Mosca M, Cornalba M, Soubrier M, Roux N, Brocq O, Durez P, Conway R, Goulenok T, Bijlsma JW, McInnes IB, Mariette X. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(5):695-709. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490.

APÊNDICE

9. APÊNDICE

9.1. Publicação do artigo

G S Saad C, S R Silva M, Sampaio-Barros PD, C B Moraes J, G Schainberg C, Gonçalves CR, Shimabuco AY, Aikawa NE, F N Yuki E, G Pasoto S, V K Kupa L, K Aoyama R, S R Araujo C, Silva CA, Medeiros-Ribeiro AC, Bonfa E. Interaction of TNFi and conventional synthetic DMARD in SARS-CoV-2 vaccine response in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2023 Jan;90(1):105464. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105464. Epub 2022 Sep 20.

Joint Bone Spine 90 (2023) 105464



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Joint Bone Spine

journal homepage: www.elsevier.com



Original article

Interaction of TNFi and conventional synthetic DMARD in SARS-CoV-2 vaccine response in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis

Carla G.S. Saad^{a,1}, Matheus S.R. Silva^{a,1}, Percival D. Sampaio-Barros^a, Julio C.B. Moraes^a, Cláudia G. Schainberg^a, Celio R. Gonçalves^a, Andrea Y. Shimabuco^a, Nadia E. Aikawa^{a,b}, Emily F.N. Yuki^a, Sandra G. Pasoto^a, Leonard V.K. Kupa^a, Renato K. Aoyama^a, Carlo S.R. Araujo^a, Clóvis A. Silva^{a,b}, Ana C. Medeiros-Ribeiro^a, Eloisa Bonfa^{a,*}

^a Rheumatology Division, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil
^b Pediatric Rheumatology Unit, Instituto da Criança e do Adolescente, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
 Accepted 5 September 2022
 Available online 20 September 2022

Keywords:
 Ankylosing spondylitis
 Psoriatic arthritis
 COVID-19
 Vaccination
 Therapeutics and TNFi

ABSTRACT

Objectives: To evaluate humoral responses to three doses of the inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in patients with spondyloarthritis (SpA) and the effect of therapy, compared with a control group (CG).

Methods: Prospective cohort of axial SpA/psoriatic arthritis patients and age/sex-balanced CG from the CoronavRheum phase 4 trial (NCT04754698). CoronaVac was given in two doses (28-days interval) with a booster at day 210. Blood samples were collected in the days 0/28 (D28)/69 (D69) and 240 (D240) to evaluate anti-SARS-CoV-2 IgG seropositivity (SP) and neutralising antibodies (NAb).

Results: One hundred and ninety-four SpA patients were enrolled and 183 patients were age/sex-balanced with 183 CG. At D69, SpA patients showed a high SP (80.2% vs. 95.7%, $P < 0.001$) and moderate NAb positivity (61.6% vs. 82.7%, $P < 0.001$), but lower than CG. In patients, older age, prednisone ($P < 0.001$), methotrexate (MTX) ($P < 0.001$) and TNF inhibitors (TNFi) ($P < 0.001$) were independently associated with lower SP, while Caucasian ethnicity ($P < 0.05$) and prednisone ($P < 0.01$) were associated with diminished NAb. In contrast, sulfasalazine (SSZ) use was associated with NAb presence ($P < 0.05$). In monotherapy, only TNFi was also associated with absence of SP ($P < 0.05$). Further comparison with CG revealed that TNFi and/or MTX negatively impacted SP/NAb ($P < 0.05$). In contrast, patients under SSZ monotherapy achieved 100% SP ($P > 0.999$) and 83.3% NAb positivity ($P > 0.999$). SSZ+TNFi combination resulted in a similar response than CG [SP ($P = 0.153$) and NAb ($P = 0.715$)]. After third dose (D69–D240), a major increment occurred for SP (81.3% to 93.1%, $P < 0.001$) and NAb (63.2% to 86.1%, $P < 0.001$), but still lower than CG ($P < 0.05$), and only TNFi impaired both SP ($P = 0.016$)/NAb ($P = 0.002$).

Conclusions: We provided novel data demonstrating that TNFi attenuates immunogenicity in SpA patients while SSZ has a positive impact on vaccine antibody production. We also confirmed that MTX in combination with TNFi had a major negative impact in vaccine humoral response (CoronavRheum clinicaltrials.gov #NCT04754698).

© 2022 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.