

# **BioteCoviVac- registry among rheumatology patients followed in a Day Hospital of a Rheumatology Unit**

**BioteCoviVac – registo de doentes seguidos em Hospital de Dia numa Unidade de Reumatologia**

**Maria Beatriz Guimarães Sacramento**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu  
Coorientador: Dra. Ana Carolina dos Santos Silva Rocha

**maio de 2022**



# Dedicatória

Aos meus pais e irmã,

Por todo o amor, apoio e confiança depositada.



# Agradecimentos

Primeiramente, aos meus pais, Luísa e António. Agradeço pelo amor e apoio incondicional que, mesmo sem se aperceberem, me demonstram todos os dias. Por me darem toda a liberdade do mundo e serem sempre um lugar seguro. Por todos os valores partilhados e experiências proporcionadas, que fazem de mim a pessoa concretizada e felizarda que me sinto hoje. Sem eles, nada seria possível.

À minha irmã, Ana, por ser tudo o que uma irmã mais velha representa. Por ser sempre um exemplo a seguir e por, através das suas vivências, me orientar nas minhas. É sempre uma palavra sábia e agradeço-lhe todo o carinho, proteção e amizade dos quais nunca descuro.

Aos meus avós, que, fisicamente presentes ou não, são sempre um guia e fonte de inspiração para mim. Agradeço-lhes o amor, o olhar ternurento e o orgulho que sei que nutrem por mim. Em especial, à Avó Lu, pela sua força, que me relembra, todos os dias, de como a vida deve ser vivida.

Aos restantes familiares, agradeço a confiança e preocupação e por darem o verdadeiro sentido à palavra *família*.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Pedro, e coorientadora, Dra. Ana Carolina, por toda a disponibilidade, atenção e tempo despendido na realização deste trabalho. Essencialmente, pela confiança que depositaram em mim.

Por fim, mas não menos importante, aos meus amigos. Aos de uma vida e aos que ficam para a vida. Aos que nunca deixaram de ser casa e aos que lhe deram uma nova essência. Agradeço todas as memórias e companheirismo, todos os bons e maus momentos, que são, sem dúvida, o melhor deste percurso que agora termina.



# Resumo

**Introdução:** Quase dois anos após a emergência de um novo coronavírus, mantêm-se diversas incertezas e preocupações sobre esta estirpe (SARS-CoV-2) e a doença por si causada, a COVID-19. No que diz respeito à Reumatologia, um desafio particular passa pelos pacientes com Doenças Reumáticas Inflamatórias (DRI), cuja patologia e tratamento biotecnológico associado poderão ter impacto no curso da infeção por este vírus.

**Objetivos:** Visto que a informação, relativamente a este tema, é ainda escassa, este trabalho visa a implementação de um sistema de registo de dados de todos os pacientes reumáticos seguidos e medicados com terapêutica biotecnológica, com foco na infeção por SARS-CoV-2 e sua vacinação, de modo a obter um melhor entendimento da repercussão que a COVID-19 tem em pacientes com DRI.

**Métodos:** Dados referentes ao período de março de 2020 a dezembro de 2021 foram recolhidos através da consulta de processos clínicos de doentes sob tratamento biotecnológico e analisados no contexto de um estudo observacional e retrospectivo.

**Resultados:** Foi desenvolvido um registo reumatológico com pacientes sob tratamento biotecnológico, com ênfase na COVID-19 e respetiva vacinação (registo BioteCoviVac). Os dados consistiram em informações demográficas, clínicas e relativas à infeção por SARS-CoV-2, em pacientes seguidos numa pequena unidade de Reumatologia.

**Conclusão:** É esperado que este registo de dados facilite a avaliação dos pacientes em estudo e melhore os resultados obtidos após a exposição ao vírus SARS-CoV-2. Este registo poderá harmonizar a informação relativa ao tratamento, *outcomes* e bem-estar dos doentes seguidos ao longo do tempo, assim como identificar as melhores práticas e reforçar recomendações baseadas em evidência para a gestão deste grupo de pacientes, durante a pandemia.

## **Palavras-chave**

Doenças Reumáticas Inflamatórias; COVID-19; Terapêutica Biotecnológica;  
Reumatologia.

# Abstract

**Introduction:** Almost two years after the emergence of a novel coronavirus, there remain many uncertainties and worries about SARS-CoV-2 and the disease it causes, called coronavirus disease (COVID-19). In what concerns Rheumatology, a particular challenge are patients with Inflammatory Rheumatic Diseases, whose infirmity and associated biotechnological treatment may have an impact on the course of infection by this virus.

**Objective:** As information on this theme is still scarce, this paper aims to implement a data collection system for all rheumatic patients treated and followed with biotechnological treatment with a focus on SARS-CoV-2 infection and its vaccination, in order to better understand the impact COVID-19 has on people with Inflammatory Rheumatic Diseases.

**Method:** The data were collected through the consultation of clinical files for the period of march 2020 and december 2021 and processed in the context of a retrospective and observational study.

**Results:** A rheumatologic registry with patients treated with **biotechnological** treatment, with an emphasis on **COVID-19** and **vaccination**, was developed (BioteCoviVac registry). Data consisted of demographic, clinical, and supporting information about SARS-CoV-2 - infection and vaccination - among rheumatology outpatients followed in a small rheumatology Unit.

**Conclusion:** It is hoped that the current data registry will facilitate patient evaluation and improve the outcomes after SARS-Cov-2 exposure. The registry can harmonize data about the treatment, outcomes, and well-being of patients who receive care over time, as well as identify best practices and reinforce evidence-based recommendations for the management of this group of patients, during the pandemic.

# Keywords

Inflammatory Rheumatic Diseases; COVID-19; Biotechnological Treatment;  
Rheumatology.

# Índice

Dedicatória.....	iii
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>v</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>vii</b>
<b>Palavras-chave .....</b>	<b>viii</b>
<b>Keywords .....</b>	<b>x</b>
<b>Lista de Figuras.....</b>	<b>xiii</b>
<b>Lista de Tabelas.....</b>	<b>xv</b>
<b>Lista de Acrónimos.....</b>	<b>xvii</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>Materiais e Métodos .....</b>	<b>3</b>
<i>Tipo de estudo.....</i>	<i>3</i>
<i>Local e População de estudo .....</i>	<i>3</i>
<i>Método de recolha de dados.....</i>	<i>3</i>
<i>Análise de dados.....</i>	<i>5</i>
<b>Resultados.....</b>	<b>7</b>
<i>Dados sociodemográficos e comportamentais.....</i>	<i>7</i>
<i>Dados Clínicos .....</i>	<i>9</i>
<i>Dados relativos à infeção por SARS-CoV-2.....</i>	<i>13</i>
<b>Discussão .....</b>	<b>21</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>27</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>29</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>31</b>
<i>Autorização da Comissão de Ética da ULS-CB, EPE .....</i>	<i>31</i>



# Lista de Figuras

- Figura 1 - Curva epidémica dos novos casos de infeção por SARS-CoV-2, em Portugal (diferentes ondas de infeção assinaladas por setas).
- Figura 2 - Distribuição da amostra por idade.
- Figura 3 - Distribuição da amostra por género.
- Figura 4 - Distribuição da amostra por patologia reumatológica.
- Figura 5 - Farmacoterapia biotecnológica em uso pelos pacientes com AR.
- Figura 6 - Farmacoterapia biotecnológica em uso pelos pacientes com EA.
- Figura 7 - Farmacoterapia biotecnológica em uso pelos pacientes com Apso.
- Figura 8 - Comorbilidades da população em estudo.
- Figura 9 - Distribuição dos casos de infeção por patologia reumatológica.
- Figura 10 - Distribuição da população vacinada por vacina administrada.
- Figura 11 - Desfasamento temporal na toma da 3<sup>a</sup> dose da vacina.



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Dados sociodemográficos e comportamentais dos pacientes em estudo.

Tabela 2 - Dados clínicos dos pacientes em estudo.

Tabela 3 - Dados relativos à infecção por SARS-CoV-2 dos pacientes em estudo.

Tabela 4 - Farmacoterapia em uso pela população em estudo.

Tabela 5 - Descrição de dados demográficos e clínicos dos pacientes infetados, ao longo das vagas decorridas em Portugal.

Tabela 6 - Dados relativos à vacinação, distribuídos por vacina: efeitos adversos associados à primeira fase.



## Lista de Acrónimos

ADA	Adalimumab
AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
Apso	Artrite Psoriática
AR	Artrite Reumatóide
ARA	Antagonista de Recetores de Angiotensina II
BARI	Baricitinib
bDMARDs	Fármacos biológicos antirreumáticos modificadores da doença
csDMARDs	Fármacos sintéticos convencionais antirreumáticos modificadores da doença
CTZ	Certolizumab
DGS	Direção Geral da Saúde
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
DRI	Doenças Reumáticas Inflamatórias
EA	Espondilite Anquilosante
ETA	Etarnacept
GOL	Golimumab
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
INF	Infliximab
LEF	Leflunomida
MTX	Metotrexato
PDN	Prednisolona
RTX	Rituximab
SEKU	Secucinumab
TCZ	Tocilizumab
TOFA	Tofacitinib
tsDMARDs	Fármacos sintéticos direcionados antirreumáticos modificadores da doença
USTEK	Ustekinumab



# Introdução

No final de 2019, um novo tópico emergiu na esfera mundial sob a forma de um surto de pneumonia, em Wuhan, na China(1). Uma infeção provocada por uma nova variante de coronavírus, SARS-CoV-2, viria, então, a ser apelidada de COVID-19 e considerada, mais tarde, pela Organização Mundial da Saúde, como uma pandemia.

Esta rápida mudança de cenário carregou consigo um clima de incertezas e preocupações com o futuro. No que diz respeito à Reumatologia, merecem especial atenção os doentes com Doenças Reumáticas Inflamatórias (DRI), em particular aqueles medicados com fármacos imunomoduladores, como são exemplo os biológicos. Como a COVID-19 é caracterizada por uma heterogeneidade clínica significativa, que pode variar de condições assintomáticas a estados de elevado risco de vida(2), a preocupação, aqui, prende-se, essencialmente, com a possibilidade de pacientes com DRI poderem incorrer num maior risco de doença grave, tendo em conta o seu estado imunocomprometido.

De uma forma geral, sabe-se que os estados de imunossupressão e a presença de comorbilidades estão associados a um risco aumentado de infeção grave em pessoas com doenças reumáticas(3). Desta forma, é natural depreender que a combinação desta disfunção do sistema imunológico com o uso de terapias biotecnológicas poderá fazer deste grupo de doentes um alvo suscetível à COVID-19, com uma eventual progressão para um curso mais grave desta infeção - incluindo a necessidade de hospitalização, desenvolvimento de complicações graves e, até, a morte.

Para além disto, outra fonte de preocupação que esta nova realidade espoletou está relacionada com as múltiplas vacinas contra a COVID-19 que foram sendo desenvolvidas. Embora a sua segurança e eficácia tenham sido estabelecidas na população geral, há ainda muito por descobrir acerca dos seus efeitos em pessoas com DRI, que foram amplamente excluídas dos ensaios clínicos iniciais.

Assim, é previsível que, perante a situação atual, onde a informação é escassa, a comunidade de Reumatologia mantenha em mente este grupo de doentes, dirigindo o seu foco para a correlação entre a sua doença reumática e a infeção por SARS-CoV-2, de forma a compreender a realidade da situação e a responder a algumas questões clínicas chave, para que as orientações de gestão e avaliação destes indivíduos possam ser devidamente apoiadas.

Como ainda há muito por responder e as implicações da COVID-19 para as pessoas que vivem com estas doenças autoimunes permanecem pouco compreendidas, uma expectativa relevante deste estudo é colmatar a lacuna de conhecimento que existe não só em Portugal, onde o mesmo decorre, mas na maioria dos países do mundo. Espera-se que os resultados obtidos possam contribuir para obter mais informações sobre como esta infeção afeta a nossa população vulnerável de pacientes, assim como perceber se as previsões referidas se verificam, na realidade. Desta forma, este projeto pretende apresentar dados objetivos sobre uma realidade dum centro reumatológico português da Beira Interior, não só pelo facto de este ser ainda um tema pouco explorado, mas também pela falta de registos sobre este tópico, em Portugal.

Por esta razão, o presente trabalho visa desenvolver um sistema de registo de dados de todos os doentes acompanhados e medicados com terapêutica biotecnológica, com ênfase na COVID-19 e sua vacinação, numa pequena Unidade de Reumatologia do Hospital Amato Lusitano, em Castelo Branco - Portugal, desde o início desta pandemia. Assim, este estudo retrospectivo e observacional analisa dados demográficos e clínicos, bem como informações sobre a infeção por SARS-CoV-2, num grupo de indivíduos com DRI sob terapia biotecnológica.

# **Materiais e Métodos**

## **Tipo de estudo**

Este é um estudo de natureza observacional e descritiva, de avaliação quantitativa. Trata-se de um estudo observacional, uma vez que os dados foram recolhidos sem intervenção ou modificação por parte do investigador. A sua classificação como estudo descritivo deve-se ao facto de os eventos terem sido observados, registados, analisados, classificados e interpretados sem a interferência do pesquisador. A abordagem quantitativa da pesquisa deve-se à tradução da informação em dados numéricos, para posterior análise.

Quanto ao desenvolvimento no tempo, este é um estudo transversal, na medida em que a recolha de dados se desenvolveu num único momento, através da consulta dos processos clínicos de uma população previamente definida. É, também, um estudo retrospectivo, visto que a informação recolhida é referente ao passado.

## **Local e População de estudo**

O estudo incidiu sobre uma amostra de 83 doentes com DRI sob tratamento biotecnológico, seguidos na consulta da Unidade de Reumatologia do Hospital Amato Lusitano, em Castelo Branco.

## **Método de recolha de dados**

A recolha de dados teve por base a consulta de processos clínicos de doentes sob tratamento biotecnológico. Entre novembro e dezembro de 2021, foram analisados os dados referentes ao período de março de 2020 a dezembro de 2021.

Foram recolhidos dados sociodemográficos e comportamentais (Tabela 1), dados clínicos (Tabela 2) e dados relativos à infeção por SARS-CoV-2 (Tabela 3). Relativamente a estes últimos, no que concerne aos efeitos adversos da vacinação, procedeu-se à sua classificação em sistémicos e locais. Os sintomas sistémicos indagados incluíram cefaleias, fadiga/sonolência, arrepios/calafrios, diarreia, febre, artralgias, mialgias, náuseas e vômitos, desequilíbrio e fraqueza muscular. Os efeitos secundários locais incluíram dor no local da inoculação, inchaço, sensibilidade, rubor, prurido e adenopatias axilares. Ainda nesta esfera, os dados referentes ao diagnóstico da infeção por SARS-CoV-2, foram analisados à luz das 5 vagas da epidemia registadas em Portugal, pela Direção Geral da Saúde (DGS), até à data da realização do estudo (Figura 1).

Tabela 1 - Dados sociodemográficos e comportamentais dos pacientes em estudo.

<b>Dados Sociodemográficos e Comportamentais</b>
Idade
Sexo
Nacionalidade
Ambiente habitacional
Peso
Hábitos Tabágicos

Tabela 2 - Dados clínicos dos pacientes em estudo.

<b>Dados Clínicos</b>
Patologia Reumatológica
Farmacoterapia Biotecnológica
Medicação a longo prazo
Comorbilidades

Tabela 3 - Dados relativos à infecção por SARS-CoV-2 dos pacientes em estudo.

<b>Dados relativos à infecção por SARS-CoV-2</b>
Realização de teste para detecção do vírus
Diagnóstico de infecção
Associação temporal com vaga da doença
Eventual local de contaminação
Sintomatologia associada

Necessidade de hospitalização
Morte
Vacinação
Efeitos secundários da vacinação

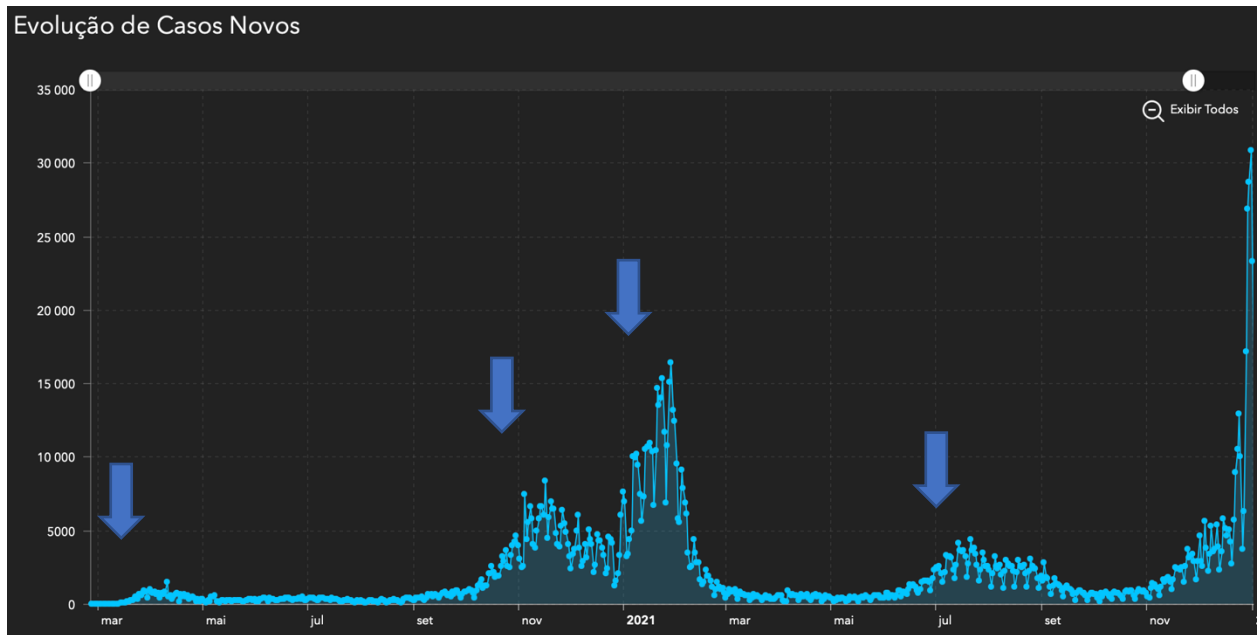


Figura 1 - Curva epidémica dos novos casos de infeção por SARS-CoV-2, em Portugal (diferentes ondas de infeção assinaladas por setas).

Fonte: RTP - A evolução da COVID-19 em Portugal.<sup>1</sup>

## Análise de dados

O tratamento de dados do estudo foi efetuado com auxílio do programa *Microsoft Excel*, através de uma análise dos dados quantitativa e descritiva.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, tendo sido sempre mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo, bem como respeitados todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação.

<sup>1</sup> Disponível em: [http://www.rtp.pt/noticias/pais/a-evolucao-da-covid-19-em-portugal\\_i213879](http://www.rtp.pt/noticias/pais/a-evolucao-da-covid-19-em-portugal_i213879). Acesso em: jan.2022.



# Resultados

## Dados sociodemográficos e comportamentais

### Idade

O estudo foi realizado numa amostra de 83 pacientes, cuja média de idades ronda os 54,2 anos, sendo a idade máxima 86 anos e a mínima 20 anos.

Os dados foram agrupados consoante os intervalos de idades de 18-40 anos, 40-65 anos e >65 anos, por forma a otimizar a posterior comparação com outros estudos semelhantes.

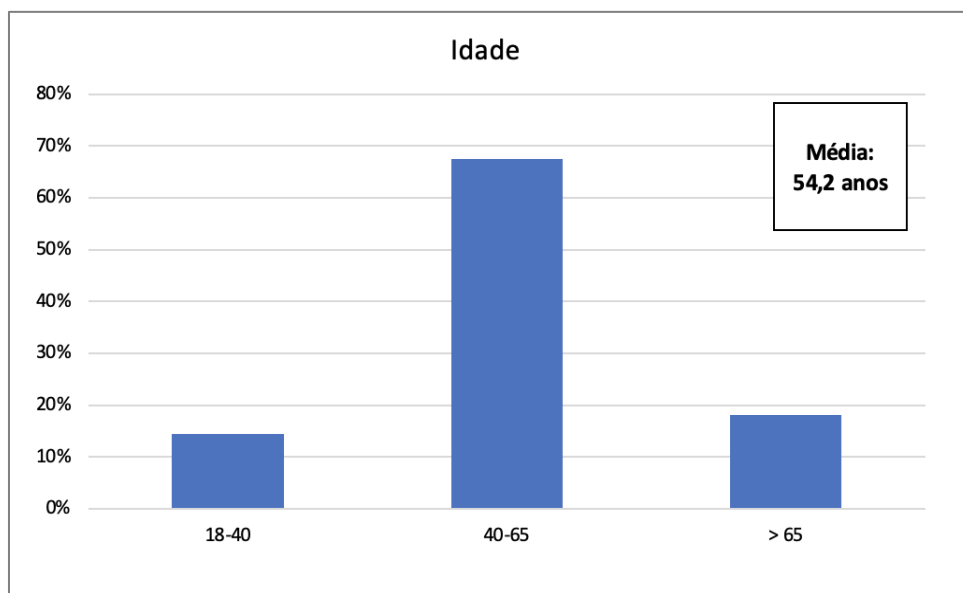


Figura 2 - Distribuição da amostra por idade.

### Sexo

Na amostra de 83 pacientes, 56 eram mulheres (67,5%) e 27 homens (32,5%).

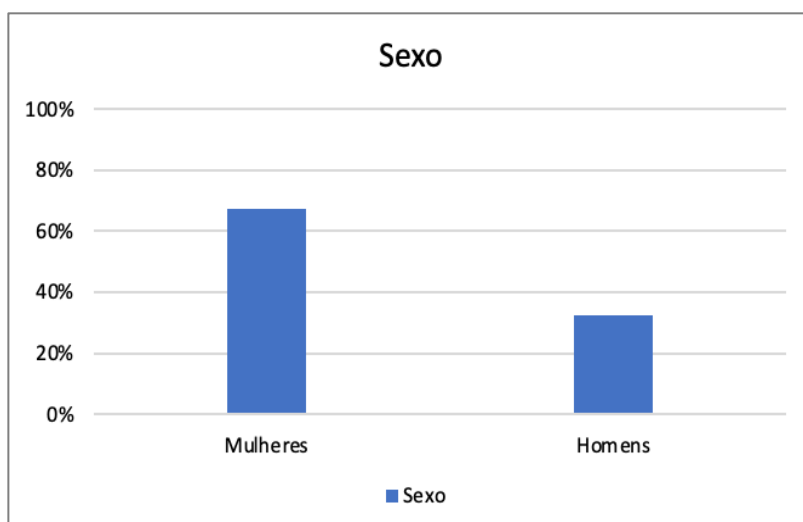


Figura 3 - Distribuição da amostra por género.

### **Nacionalidade**

De entre os 83 pacientes incluídos no estudo, apenas 3 não são de nacionalidade portuguesa, apresentando, portanto, cada um, nacionalidade espanhola, ucraniana e romena.

### **Ambiente Habitacional**

Na amostra estudada, verifica-se que 45 pacientes vivem em ambiente rural (54,2%) e 38 em ambiente urbano (45,8%).

### **Peso**

Relativamente ao IMC dos pacientes estudados, 30 apresentam excesso de peso (36,14%), sendo que, entre estes, 13 são obesos (15,66%).

### **Hábitos Tabágicos**

Na amostra de 83 pacientes, 10 são fumadores ativos (12%).

## Dados Clínicos

### Patologia Reumatológica

Relativamente às DRI em estudo, verificou-se que 39 pacientes apresentam Artrite Reumatóide (AR) (47%), 22 têm Espondilite Anquilosante (EA) (26,5%) e 19 têm Artrite Psoriática (Apsó) (22,9%). Uma minoria apresenta ainda o diagnóstico de DII (2 pacientes - 2,4%) e AIJ (1 paciente - 1,2%).

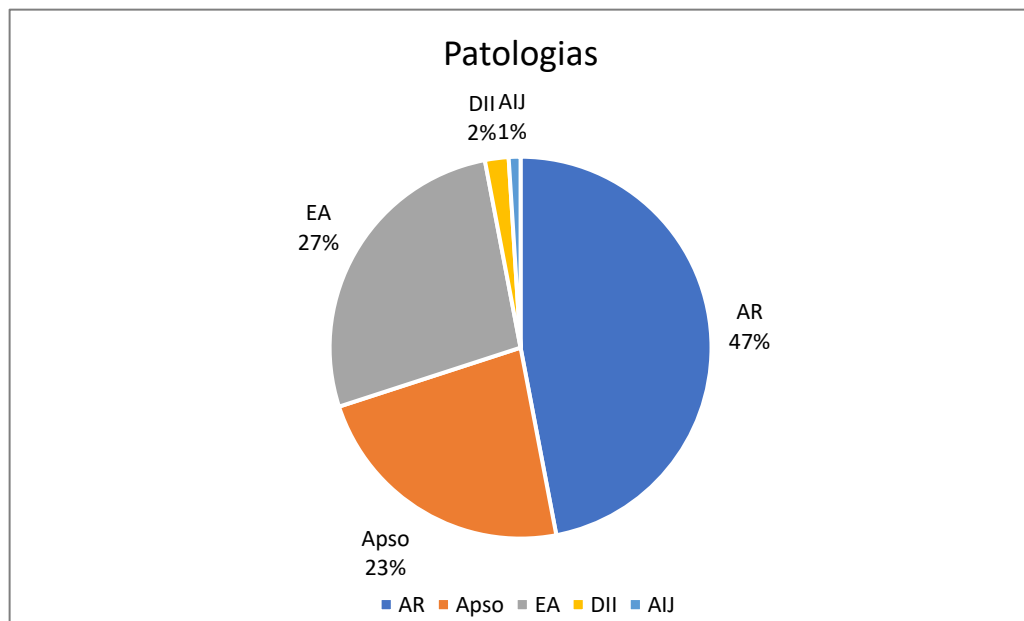


Figura 4 - Distribuição da amostra por patologia reumatológica.

### Farmacoterapia Biotecnológica

Em relação à farmacoterapia biotecnológica utilizada pelos pacientes em estudo, esta foi organizada e agrupada consoante a patologia inflamatória à qual está associada.

Assim, dos 39 pacientes com AR, 13 estão medicados com Etanercept (ETA), 7 com Adalimumab (ADA), 5 com Golimumab (GOL), 4 com Tocilizumab (TCZ), 3 com Infliximab (INF), 2 com Certolizumab (CTZ), 2 com Baricitinib (BARI), 2 com Tofacitinib (TOFA) e 1 com Rituximab (RTX).

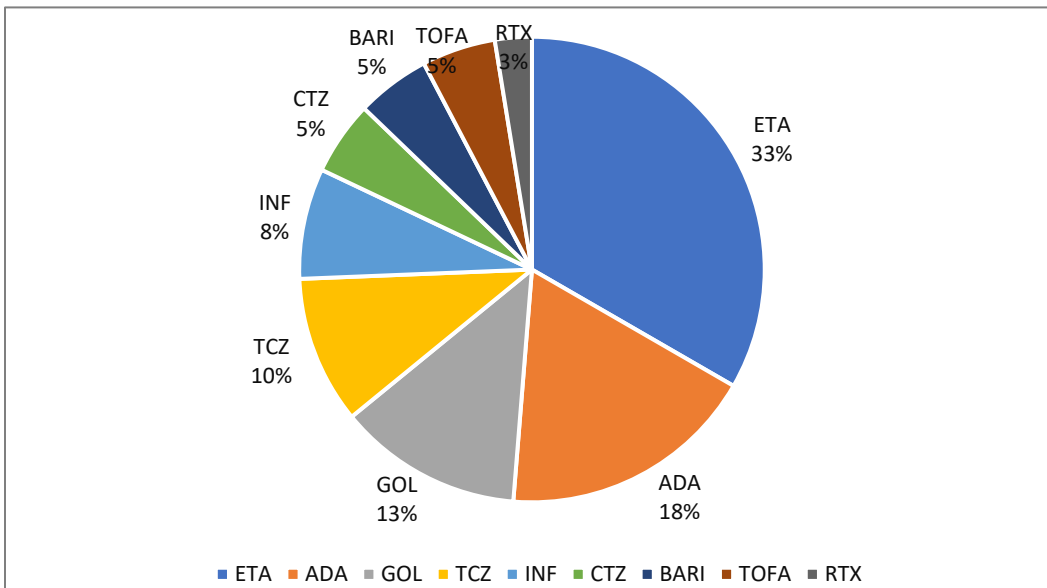


Figura 5 - Farmacoterapia biotecnológica em uso pelos pacientes com AR.

Quanto à EA, de entre os 22 pacientes com a patologia, 8 estão medicados com GOL, 5 com ADA, 5 com INF, 2 com CTZ, 1 com ETA e 1 com Secucinumab (SEKU).

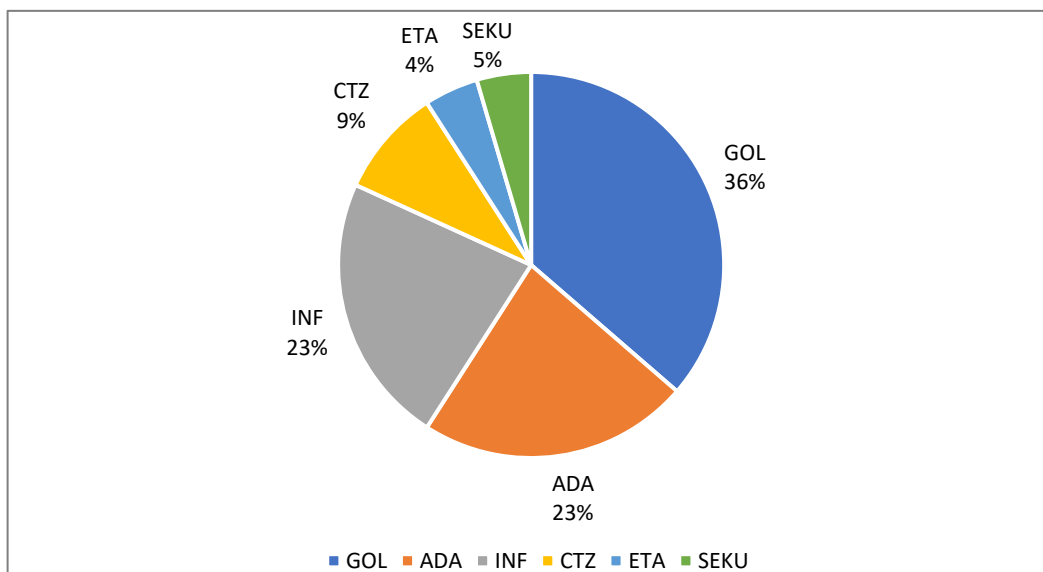


Figura 6 - Farmacoterapia biotecnológica em uso pelos pacientes com EA.

Relativamente aos 19 pacientes com Apso, 6 estão medicados com ETA, 6 com Ustecinumab (USTEK), 3 com ADA, 2 com SEKU, 1 com GOL e 1 com TOFA.

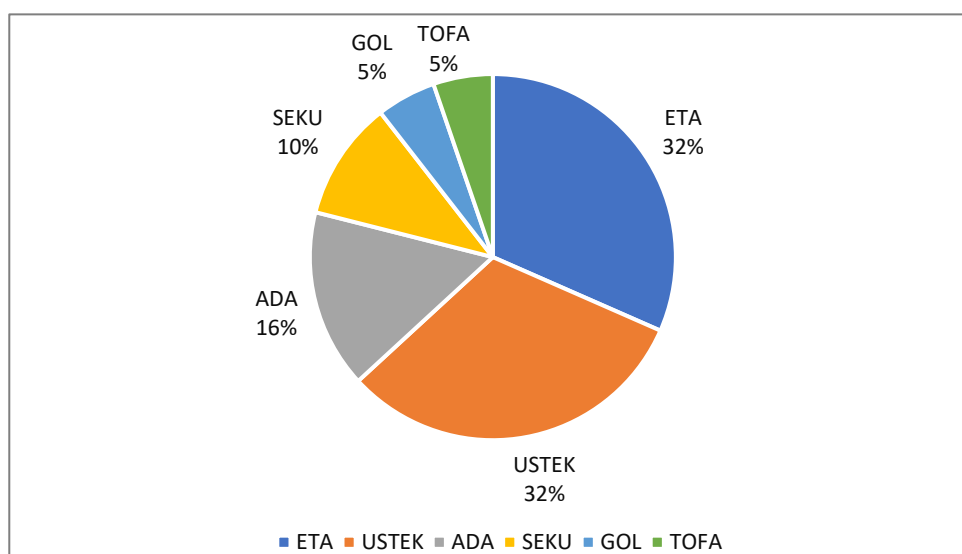


Figura 7 - Farmacoterapia biotecnológica em uso pelos pacientes com Apso.

Os dois pacientes com DII encontram-se medicados com ADA, ao passo que o paciente com AIJ está medicado com ETA.

Em resumo, de uma forma geral, 78 elementos (94%) estão medicados com fármacos biológicos antirreumáticos modificadores da doença (bDMARD) e 5 pessoas (6%) com fármacos sintéticos direcionados antirreumáticos modificadores da doença (tsDMARDs). O fármaco mais utilizado é o ETA, em 21 pessoas (25,3%), seguido do ADA (17 elementos - 20,48%) e GOL (14 elementos - 16,87%) - todos antagonistas do factor de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).

Ainda relativamente à farmacoterapia biotecnológica, foi analisado o recurso prévio a outras opções terapêuticas. Verificou-se que, em 83 pacientes, 69 estão ainda na 1ª opção terapêutica (83,1%), 9 estão na 2ª opção (10,8%), 3 na 3ª opção (3,6%), 1 na 4ª opção (1,2%) e 1 na 5ª opção (1,2%).

### **Medicação a longo prazo**

Para além da terapêutica biotecnológica supramencionada, foi avaliado o recurso a outros fármacos imunossupressores e coadjuvantes no tratamento das DRI. Deste modo, verificou-se que, da amostra de 83 pacientes, 45 estão medicados também com fármacos

sintéticos convencionais antirreumáticos modificadores da doença (csDMARD) - 42 com metotrexato (MTX) (50,6%) e 3 com leflunomida (LEF) (3,6%) -, indicando que 54,2% dos pacientes fazem terapêutica combinada de b/tsDMARD com csDMARD. Nesta esfera, verificou-se que nenhum dos elementos estudados recebe tratamento com Hidroxicloroquina.

Ainda, 38 indivíduos estão medicados com glicocorticóides (45,78%): 36 pessoas fazem uma dose de prednisolona (PDN) entre 1-9 mg/dia (43,37%) e 2 pessoas fazem uma dose de 10 mg/dia (2,41%).

No grupo de doentes em análise, 13 fazem inibidores da enzima de conversão da angiotensina / antagonistas de recetores da angiotensina II (IECA/ARA) (15,66%).

Tabela 4 - Farmacoterapia em uso pela população em estudo.

<b>Terapêutica</b>	<b>Total (n=83)</b>
bDMARD	78 (94%)
tsDMARD	5 (6%)
b/tsDMARD + csDMARD	45 (54,2%)
Glicocorticóides (PDN)	38 (45,78%)
1-9 mg/dia	36 (43,37%)
≥ 10 mg/dia	2 (2,41%)
Hidroxicloroquina	—
IECA/ARA	13 (15,66%)

### **Comorbilidades**

Na amostra estudada, foram identificados 18 pacientes com hipertensão arterial (HTA), 5 pacientes com diabetes *mellitus* (DM), 4 com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e 2 com asma; não se verificando nenhum caso mencionado de insuficiência cardíaca (IC).

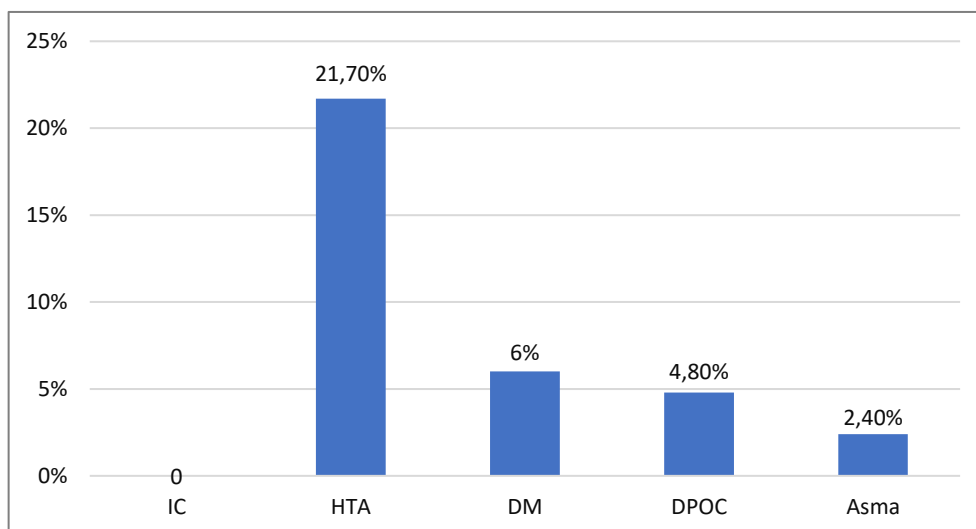


Figura 8 - Comorbilidades da população em estudo.

Não foram identificados pacientes com história de transplantação e não houve registo de novas gravidezes por parte dos elementos do sexo feminino em estudo.

## **Dados relativos à infeção por SARS-CoV-2**

### **Infeção por SARS-CoV-2**

Na amostra de 83 pacientes, 40 realizaram teste para deteção do vírus (48,19%), sendo que, daí, 9 obtiveram resultado positivo (22,5% dos 40 que realizaram teste, 10,8% do total de pacientes).

Dos 9 casos de infeção detetados e registados até 31.12.2021, 5 têm o diagnóstico de EA (55,56% do total de infetados), 3 apresentam Apso (33,33% do total de infetados) e 1 tem AR (11,11% do total de infetados), resultando em termos percentuais: 22,73% dos elementos com EA infetados, 15,79% dos pacientes com Apso e 2,56% dos pacientes com AR.

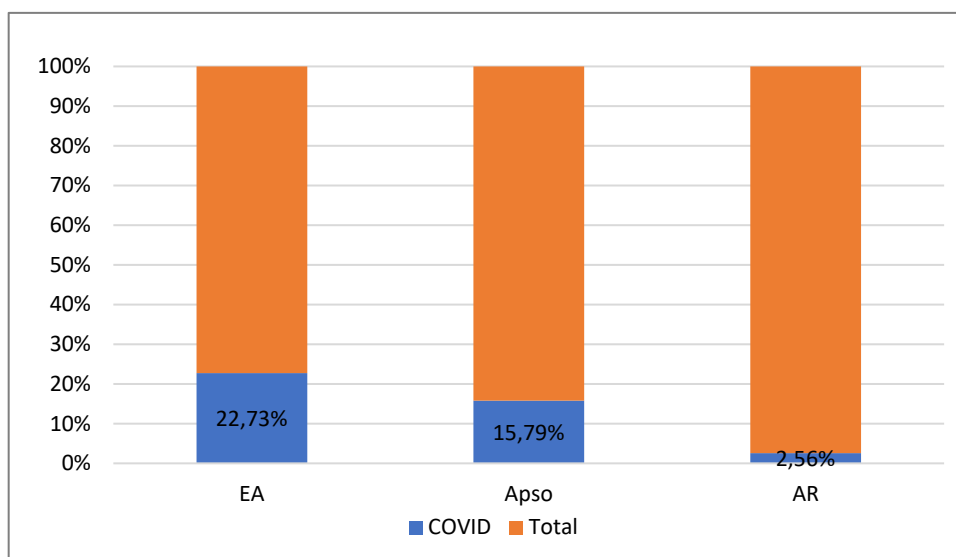


Figura 9 - Distribuição dos casos de infecção por patologia reumatológica.

Os casos de infecção mencionados estão associados, em 3 pessoas, a tratamento com INF (33,33%), estando os restantes 6 pacientes medicados com um dos seguintes: ADA, SEKU, CTZ, GOL, ETA e USTEK (11,11%, respetivamente). Ademais, 2 dos infetados fazem, concomitantemente, MTX (20 e 25 mg/dia) e PDN (5 mg/dia).

Para além disso, no grupo de 9 pacientes com infecção documentada, 2 são fumadores ativos e 4 apresentam um IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, sendo que um destes últimos tem ainda o diagnóstico de HTA e DM.

Relativamente ao enquadramento temporal das infeções, na primeira vaga da pandemia, foram registadas 4 ocorrências (44,44%) (nenhum dos pacientes se encontrava ainda vacinado); na segunda vaga, não houve registo de novos casos; na terceira vaga, registaram-se 2 casos (22,22%); na quarta vaga, verificou-se 1 infeção (11,11%); na quinta vaga, foram detetados 2 casos (22,22%). Destes 9, apenas o paciente infetado na quarta vaga e um dos elementos referentes à quinta vaga já estavam vacinados, sendo que o primeiro tem o diagnóstico de EA, sob tratamento com CTZ, e o segundo apresenta Apso, medicado com ADA.

Quanto ao possível local de fonte de contágio para infeção por SARS-Cov-2, 4 elementos indicaram o seu lar/domicílio (44,44%), dois mencionaram o local de trabalho: 1 num lar de idosos (11,11%), outro apontou a unidade hospitalar onde exercia funções laborais (11,11%). 2 negaram a contração do vírus em qualquer um destes espaços, apontando para o “exterior” como local de infeção (22,22%). Apenas num doente não foi possível aferir o provável local de contaminação.

## Sintomatologia associada

Foram indagados, aos indivíduos com registo de infeção, alguns dos principais sintomas associados à Covid-19, nomeadamente: febre, tosse, dispneia, rinorreia, odinofagia, anosmia, ageusia e diarreia. No entanto, apenas um paciente referiu ter apresentado sintomatologia (11,11%) - designadamente, anosmia -, tendo sido os restantes 8 pacientes assintomáticos (88,89%).

Quanto ao elemento que revelou sintomatologia associada à infeção, trata-se de um homem com o diagnóstico de Apso - sob tratamento com SEKU -, sem registo de qualquer comorbilidade em estudo e com o diagnóstico da infeção durante a 1ª vaga - ainda sem vacinação, na altura.

Relativamente à hospitalização, nenhum elemento da amostra necessitou de tais cuidados.

Não foram registadas mortes no decorrer do estudo.

Tabela 5 - Descrição de dados demográficos e clínicos dos pacientes infetados, ao longo das vagas decorridas em Portugal.

	1ª Vaga	2ª Vaga	3ª Vaga	4ª Vaga	5ª Vaga
<b>Total Casos</b>	4	—	2	1	2
<b>Principal Local de Infeção</b>	Exterior (2) Hospital (1) Lar (1)	—	Domicílio	Domicílio	Domicílio (1)
<b>Idade</b>	40-65	—	18-40 (1) >65 (1)	18-40	18-40 (1) 40-65 (1)
<b>Sexo</b>	2 ♀ 2 ♂	—	2 ♂	♀	1 ♀ 1 ♂

	1ª Vaga	2ª Vaga	3ª Vaga	4ª Vaga	5ª Vaga
<b>Total Casos</b>	4	—	2	1	2
<b>Principal Local de Infecção</b>	Exterior (2) Hospital (1) Lar (1)	—	Domicílio	Domicílio	Domicílio (1)
<b>Doença Reumatológica</b>	AR (1) EA (2) Apsó (1)	—	Apsó (1) EA (1)	EA	Apsó (1) EA (1)
<b>b/tsDMARD</b>	INF (2) GOL (1) SEKU (1)	—	INF (1) USTEK (1)	CTZ	ADA (1) ETA (1)
<b>Outras medicamentos</b>	—	—	MTX (1) PDN 5 (1)	—	MTX (1) PDN 5 (1)
<b>Comorbilidades</b>	HTA (1) DM (1)	—	—	—	—
<b>Sintomatologia</b>	Anosmia (1)	—	—	—	—
<b>Vacinação prévia</b>	—	—	—	Pfizer/BioNTech (1)	Moderna (1)

## Vacinação

Dos 83 pacientes em estudo, verificou-se a existência de 4 *negacionistas* (4,82%) - 2 com AR e 2 com EA -, que, como tal, recusaram a vacinação.

Os restantes 79 elementos foram vacinados (95,18%). Destes, 44 receberam a vacina da *Pfizer/BioNTech* (55,7%), 21 receberam a vacina da *AstraZeneca/Oxford* (26,58%), 10 foram vacinados com a vacina da *Moderna* (12,66%) e 4 com a vacina *Janssen/Johnson & Johnson* (5,06%).

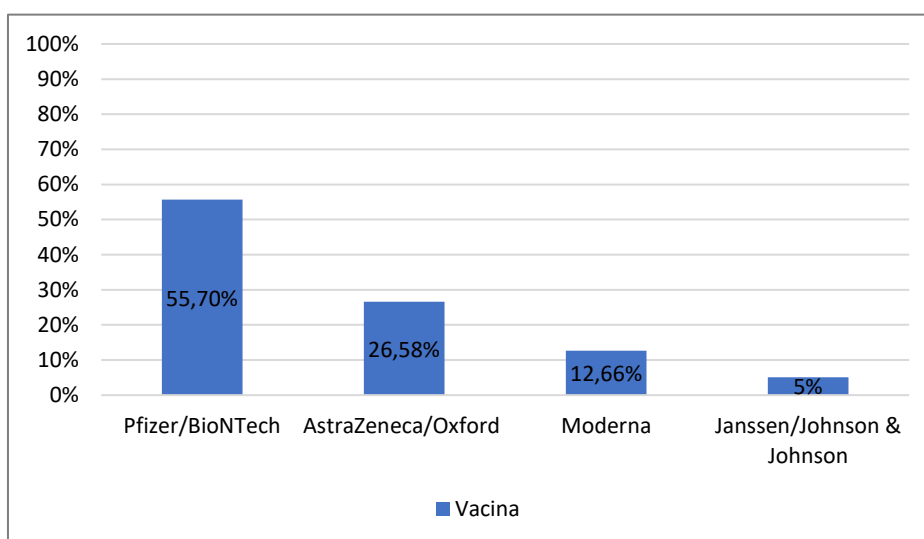


Figura 10 - Distribuição da população vacinada por vacina administrada.

À data da realização do estudo, 45 dos 79 pacientes que aceitaram ser vacinados receberam uma 3<sup>a</sup> dose da vacina (56,96%), sendo que não foi discriminado o facto de se tratar da dose adicional recomendada para os doentes sob imunossupressão(4) ou da dose de reforço, preconizada para a população geral.

Nestas circunstâncias, verificou-se que 19 elementos receberam a vacina da *Pfizer/BioNTech* e 1 recebeu a vacina da Moderna, não tendo sido recolhidas as marcas das restantes vacinas administradas.

Esta fase da vacinação ocorreu de forma desfasada da vacinação inicial, sendo que, em média, se verificou um atraso de 6,18 meses entre a 2<sup>a</sup> vacina e a última dose administrada. O maior intervalo de tempo foi de 10,5 meses, para 1 paciente, e o menor de 3,5 meses, para 2 indivíduos - sendo que, para 16 doentes, o tempo decorrido foi superior a 6 meses.

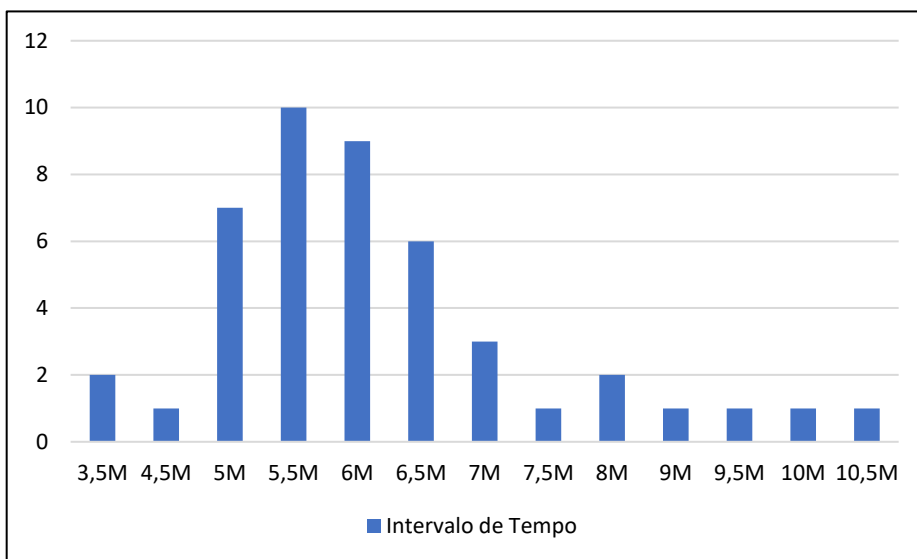


Figura 11 - Desfasamento temporal na toma da 3ª dose da vacina.

Verificou-se, ainda, que, de entre os 34 elementos que restam do grupo que aceitou ser vacinado, 2 não receberam a 3ª vacina por terem apresentado infeção recente e 32 indivíduos estavam ainda a aguardar a sua administração. De entre estes últimos, a média de tempo decorrido desde a última dose foi de 5,7 meses.

À luz dos critérios definidos pela DGS(4), de entre os pacientes com indicação para toma de uma dose adicional da vacina (48 - 57,83%), 27 foram vacinados com uma média de intervalo de tempo de 6,74 meses (com tempo mínimo registado de 3,5 meses e máximo de 10 meses) e 18 aguardavam, ainda, a sua vez, com uma média de tempo decorrido, até à data de realização do estudo, de 5,81 meses (mínimo de 3,5 meses e máximo de 7,5 meses). Os restantes 3 elementos não foram incluídos nestas contagens, visto que uma pessoa apresentava o diagnóstico de infeção recente e dois declaram-se como *negacionistas*.

### **Efeitos adversos da vacinação**

No que diz respeito à primeira fase da vacinação, foram registados efeitos adversos associados à mesma em 12 elementos do grupo de 79 vacinados (15,19%). Desta amostra, 10 reportaram pelo menos um sintoma sistémico (83,33%), enquanto 2 fizeram referência a sintomatologia local apenas (16,67%).

Os sintomas sistémicos descritos foram: artralgias (em 3 pacientes - 25%), cefaleias (25%), sonolência/fadiga (em 2 pacientes - 16,67%), mialgias (16,67%), diarreia

(16,67%), febre (1 paciente - 8,33%), náuseas (8,33%), vômitos (8,33%), desequilíbrio (8,33%) e fraqueza muscular dos membros superiores e inferiores (8,33%). A duração máxima destes sintomas foi de 48h, referida em 3 dos 10 casos.

O único sintoma local reportado foi dor no local da injeção (16,67%) - transitória (inferior a 24h) em ambos os casos detetados.

Tabela 6 - Dados relativos à vacinação, distribuídos por vacina: efeitos adversos associados à primeira fase.

	<b>Pfizer/BioNTech</b>	<b>AstraZeneca/Oxford</b>	<b>Moderna</b>	<b>Janssen/Johnson&amp;Johnson</b>
<b>1ª fase</b>	55,7%	26,58%	12,66%	5,06%
<b>Efeitos adversos</b>	9,1% <sup>1</sup>	28,6% <sup>2</sup>	20% <sup>3</sup>	—

1: cefaleias, mialgias, artralgias, fraqueza muscular dos membros superiores e inferiores, dor no local da injeção.

2: fadiga, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, artralgias, mialgias, febre, desequilíbrio, dor no local da injeção.

3: diarreia, sonolência.

Todos os pacientes recuperaram dos efeitos secundários sem quaisquer sequelas.



## Discussão

Este estudo, de caráter observacional e retrospectivo, teve como fundamento a importância de perceber o impacto da infeção por SARS-CoV-2 numa população assumida como vulnerável - nomeadamente, pacientes com diagnóstico de DRI sob tratamento biotecnológico. Tratando-se de uma temática recente, este trabalho assume-se como o primeiro realizado na Beira Interior e um dos primeiros deste género a ser desenvolvido em Portugal, sob a perspetiva de uma Unidade de Reumatologia, à semelhança do que já foi sendo feito por algumas entidades, embora em maior escala.

Os resultados obtidos revelam uma população constituída maioritariamente por elementos do sexo feminino (67,5%), cuja média de idades ronda os 54 anos, com uma porção de cerca de 18% dos indivíduos com mais de 65 anos. Estes dados sociodemográficos parecem sobreponíveis aos referentes à população portuguesa - segundo dados do Relatório de Execução 2020 do Registo Nacional de Doentes Reumáticos(5) -, que, num total de 6461 indivíduos sob tratamento biológico, identifica cerca de 63,36% como sendo mulheres.

Também relativamente às patologias reumatológicas identificadas é possível estabelecer uma comparação com os dados nacionais. Em ambos os contextos, verifica-se uma maior prevalência de AR (47% *vs.* 35,39% da população nacional), seguida pelos diagnósticos de EA (26,5% *vs.* 18,59% a nível nacional) e de Apso (22,9% *vs.* 11,40% da população portuguesa). Tratando-se de um registo com uma amostra mais abrangente e diversificada, que inclui doentes reumáticos de diferentes centros de Reumatologia do país, independentemente do tipo de terapêutica farmacológica em uso, os valores percentuais atribuídos a cada uma destas patologias, no Registo Nacional de Doentes Reumáticos, apresenta um desvio considerável daqueles verificados neste trabalho. Ainda assim, mantém-se a coerência na ordem de prevalência das patologias identificadas, o que poderá representar uma força do presente estudo, no que concerne a sua pertinência e representação da situação portuguesa.

No que diz respeito à terapêutica biotecnológica em uso, destaca-se a prescrição dos antagonistas do TNF-alfa, que representam a maior parte da população em estudo, com principal destaque para o ETA. Aqui, parece emergir mais uma analogia com a realidade portuguesa, na medida em que, dentre os pacientes sob este tipo de terapêutica, também esta categoria de fármacos é a mais comum. Paralelamente, observa-se que, na Unidade de Reumatologia em estudo, 54,2% dos doentes fazem terapia combinada com

csDMARD (vs. 54,5% do total da população reumática portuguesa), 47% recebem ainda tratamento com glicocorticóides (vs. 40,1% do total da população reumática portuguesa) e 15,66% com IECA/ARA; não se verificando tratamento com hidroxiquina.

Na esfera das infeções por SARS-CoV-2, regista-se, numa população de 9 pacientes infetados, uma maior incidência de COVID-19 em indivíduos do sexo masculino (55,6%), com maior foco na faixa etária dos 40-65 anos (55,6% vs. 33,3% 18-40 anos vs. 11,1% >65 anos). Estes dados, quando comparados com estudos semelhantes, realizados noutros países, não parecem ser lineares. Por um lado, o maior número de homens infetados não se verifica nos restantes trabalhos, que relatam uma maioria feminina no mesmo grupo(6–8) - algo que não será surpreendente, dada a população predominantemente feminina que, normalmente, é assolada por estas patologias reumáticas. Esta divergência poderá dever-se ao pequeno número de pacientes incluídos neste registo. Por outro lado, a idade com maior relato de casos de infeção é concordante com a registada pela COVID-19 *Global Rheumatology Alliance*(6) (38% com idades entre os 50-65 anos) e por um estudo realizado na área de *Reggio Emilia*(9), em Itália (66,7% com idades entre os 45-65 anos).

Ainda neste universo de pacientes com COVID-19, verifica-se que o diagnóstico mais frequente é a EA (55,6%), contrariamente ao registado, por exemplo, pela COVID-19 *Global Rheumatology Alliance*(6) e pelo estudo italiano CONTROL-19(8), que destacam o diagnóstico de AR - mais uma vez, algo expectável dada a sua elevada prevalência nestas populações, podendo ser este ponto mais uma incoerência justificada pela reduzida amostra. Já no que concerne à terapêutica biotecnológica em uso, parece ser transversal a maior frequência dos antagonistas do TNF-alfa (77,8% neste estudo) - apesar de grande parte dos outros registos não terem como fator discriminante o uso de terapêutica biológica, é notório o peso que os antagonistas do TNF-alfa apresentam, nesta classe de fármacos. Há também registo de 2 pacientes (22,2%) com prescrição concomitante de imunossuppressores e glicocorticóides, sendo que nenhum destes teve qualquer sintomatologia associada à infeção por SARS-CoV-2 - registados sintomas (anosmia) num único paciente do sexo masculino, sem comorbilidades associadas.

Ao invés do que foi observado noutros trabalhos, o presente estudo não identificou casos de hospitalização e morte como consequência de COVID-19. Neste sentido, relações de causalidade estabelecidas por outros estudos(6,10) - que associam um maior risco de hospitalização ao uso de glicocorticóides em doses  $\geq 10\text{mg}/\text{dia}$ , assim como à idade avançada e à existência de comorbilidades - não puderam ser confirmadas. Também o

aparente fator protetor dos antagonistas do TNF-alfa contra a hospitalização(6) não pôde ser comprovado. Ainda assim, poderá ser a favor deste último ponto a ausência de desfechos desfavoráveis na nossa população, dado que a maioria dos pacientes em estudo está sob o efeito destes fármacos.

Neste âmbito, tampouco podem os fatores referidos ser associados a um quadro sintomático adverso, visto que o único sintoma por COVID-19 registado não se verificou num paciente com qualquer tipo de comorbilidade, idade avançada ou sob efeito de glicocorticóides.

Apesar de frequentemente se encontrar descrito na literatura que o tratamento dos doentes com DRI foi afetado pela pandemia, destaca-se que neste registo não se verificou em nenhum paciente qualquer *flare* das DRI, nem tão pouco se verificou qualquer alteração da medicação imunossupressora nos doentes afetados pela COVID-19, ou naqueles sem afeção pelo coronavírus.

Finalmente, os dados obtidos referentes à vacinação demonstram que a grande maioria dos pacientes aderiu à mesma, o que poderá ser um reflexo das recomendações positivas por parte dos profissionais de saúde, tal como referido noutros estudos(11). Destaca-se a vacina da *Pfizer/BioNTech* (55,70%), seguida da *AstraZeneca/Oxford* (26,58%), *Moderna* (12,66%) e *Janssen/Johnson&Johnson* (5,06%), o que está em concordância com o relatado noutros trabalhos semelhantes(11,12). No que diz respeito aos efeitos adversos verificados após a primeira fase da vacinação, o presente estudo apurou a ocorrência dos mesmos em 15,19% da população vacinada, sendo que, em termos de sintomatologia associada, se pode destacar a vacina da *AstraZeneca/Oxford*, com 28,60% dos pacientes que a receberam a reportar efeitos adversos - seguida da *Moderna*, com uma percentagem de 20%, e *Pfizer/BioNTech*, que regista os menores valores (9,1%). Neste tópico, verifica-se que outros ensaios(11–13), que estudaram populações semelhantes, apontam, por um lado, para uma proporção significativamente superior de sintomas associados à vacinação e, por outro lado, para uma semelhança superior à identificada aqui entre as diferentes marcas de vacinas. Ainda assim, é comum à maioria dos estudos a maior relevância de sintomas como artralgias, mialgias, cefaleias e fadiga/sonolência - quer em populações de doentes com patologia reumatológica(11–13), quer na população geral(14,15). Também na população geral se verificou uma maior percentagem de efeitos adversos associados à vacina da *Moderna*, quando comparada com a da *Pfizer/BioNTech* (14).

Relativamente à 3<sup>a</sup> vacina administrada, segundo a Norma nº 002/2021 de 30/01/2021 atualizada a 17/02/2022(4), as pessoas com 16 ou mais anos de idade com condições de imunossupressão (de entre as quais se destacam o uso de LEF, MTX, RTX e PDN >10mg/dia por, pelo menos, 3 meses), devem receber, como parte do esquema primário, uma dose adicional de vacina do tipo mRNA, com um intervalo recomendado de 3 meses/90 dias - mínimo de 28 dias - após a última dose do esquema vacinal anteriormente realizado. Adicionalmente, devem ainda receber uma dose de reforço com um intervalo de 6 meses/180 dias (mínimo 5 meses/150 dias) ou 3 meses/90 dias após a última dose do esquema vacinal primário ou diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2, para quem recebeu, no primeiro caso, vacinas da *Moderna*, *Pfizer/BioNTech* ou *AstraZeneca/Oxford* e, no segundo caso, da *Janssen/Johnson&Johnson*, como esquema primário - nesta última fase, estes doentes sob terapêutica crónica com medicamentos biológicos integram um grupo prioritário. Estas recomendações prendem-se com o facto de alguma literatura indicar que a eficácia das vacinas poderá ser menor em pessoas com condições de imunossupressão(16), tal como parecem comprovar alguns estudos(13,17), que detetam uma menor seropositividade no período pós-vacinação, em indivíduos com DRI e sob terapêutica imunossupressora. Desta forma, caso uma pessoa esteja elegível simultaneamente para vacinação com uma dose adicional e uma dose de reforço, deve ser vacinada, primeiramente, com dose adicional(4), como forma de tentar potenciar a resposta imunológica contra a COVID-19.

Neste sentido, seria de esperar que, na amostra em estudo, constituída, integralmente, por consumidores de terapêutica biotecnológica e cerca de 57,83% de elementos medicados com LEF, MTX, RTX ou PDN em doses  $\geq 10\text{mg/dia}$  (critérios de inclusão para a toma de uma dose adicional da vacina), o intervalo de tempo decorrido entre o esquema primário de vacinação e a terceira vacina não ultrapassasse os 3 meses para quem cumpre critérios de dose adicional e os 6 meses para os restantes - que receberiam, apenas, a dose de reforço. No entanto, e apesar de, de uma forma geral, a média de intervalo de tempo ser de cerca de 6,18 meses para os que já receberam a terceira vacina, quando se discriminam os doentes com e sem critérios para a administração de uma dose adicional, percebemos que, para a maioria, se verifica um atraso considerável dos períodos estipulados. Ora, para o grupo de pacientes que devem receber uma dose adicional da vacina, os intervalos rondam, em média, os 6,74 meses para quem já a recebeu e os 5,81 meses para aqueles que ainda a aguardam - o que se revela ser um atraso superior ao dobro do que seria suposto (3 meses). Já para o grupo que deve receber apenas a dose de reforço, este desfasamento foi, em média, de 6 meses para os vacinados e 5,57 meses para os restantes - o que está de acordo com os prazos definidos

pela DGS(4), embora existam ainda vários indivíduos que receberam esta dose com um intervalo superior aos 6 meses estipulados.



## Conclusão

O registo BioteCoviVac representa, perante um cenário desconhecido e ainda recente, a urgência de relatar e refletir sobre a realidade de uma população portuguesa com DRI sob tratamento biotecnológico, dada a vulnerabilidade a que este grupo de doentes sempre foi associado.

Ainda que numa perspetiva de menores dimensões, as semelhanças identificadas entre a população em estudo e uma população reumática portuguesa poderão, até certo ponto, presumir qual terá sido a realidade do nosso país. Apesar de ser reconhecido que o facto de a reduzida amostra e a natureza descritiva do presente estudo não permitem a obtenção de resultados estatisticamente significativos, confirma-se a segurança do uso de fármacos biológicos, bem como das vacinas contra a COVID-19, no contexto de DRI, tal como descrito por diversos trabalhos. Nomeadamente, quanto à questão da vacinação e seus possíveis efeitos adversos, a comprovação das semelhanças verificadas entre a amostra em estudo e a população geral frisa o crédito e valor que tem vindo a ser dado, pelos profissionais de saúde, a esta ferramenta preventiva.

De acordo com os dados obtidos neste trabalho, o perfil de segurança das vacinas SARS-CoV-2 em pacientes com DRI parece ter sido tranquilizador. A maioria dos pacientes tolerou de forma positiva a vacinação, não havendo descrição de qualquer exacerbação/crise das DRI em análise, assim como não se verificou qualquer relato de efeitos adversos graves. Pelo exposto, poder-se-á afirmar que os médicos, em especial os reumatologistas, dado lidarem, maioritariamente, com doentes imunodeprimidos, poderão confiar na segurança destas vacinas, tal como os destinatários das mesmas (doentes com DRI).

Deste modo, este registo providencia evidência que, corroborando aquilo que tem vindo a ser descrito em variados estudos, permite, por um lado, reforçar a confiança quer dos doentes, quer dos profissionais de saúde, na forma de atuação que tem sido preconizada; e, por outro lado, servir de fonte de informação atualizada e, até agora, inexplorada na Beira Interior e pouco explorada num país europeu - não só no que diz respeito aos fatores clínicos estudados, numa perspetiva de obter um melhor entendimento acerca da associação de um estado de imunossupressão e o desenvolvimento de infeção por SARS-CoV-2, mas também relativamente ao cumprimento das normas de saúde preconizadas, que, como evidenciado, não se verificou na sua maioria.

Ainda assim, são necessários mais estudos para uma melhor compreensão do impacto que este novo vírus teve, e continua a ter, nesta população de pacientes. Uma monitorização a longo prazo destes indivíduos poderá ser também benéfica no sentido de perceber quais os efeitos, no futuro, da infeção por SARS-CoV-2, assim como da vacinação contra esta doença.

## Bibliografia

1. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
2. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. Review COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020.
3. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. Vol. 52, *Rheumatology (United Kingdom)*. 2013. p. 53–61.
4. Direção-Geral da Saúde. Campanha de Vacinação Contra a COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ordemenfermeiros.pt/media/25486/norma-002-2021-covid-19-campanha-de-vacinação-contra-a-covid-19-atualizada-a-17022022.pdf>.
5. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Registo Nacional de Doentes Reumáticos [Internet]. 2020. Available from: [http://reuma.pt/pt\\_PT/docs/Reumapt\\_resumo\\_relatorio\\_execucao\\_202012.pdf](http://reuma.pt/pt_PT/docs/Reumapt_resumo_relatorio_execucao_202012.pdf).
6. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Hyrich KL, Al-Adely S, Al-Adely S, Carmona L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jul 1;79(7):859–66.
7. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. Vol. 2, *The Lancet Rheumatology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. e250–3.
8. Scirè CA, Carrara G, Zanetti A, Landolfi G, Chighizola C, Alunno A, et al. COVID-19 in rheumatic diseases in Italy: first results from the Italian registry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). Vol. 38, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020.
9. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, Galli E, Muratore F, Boiardi L, et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: A population-based study. Vol. 79, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 986–8.

10. Liu S, Luo H, Wang Y, Cuevas LE, Wang D, Ju S, et al. Clinical characteristics and risk factors of patients with severe COVID-19 in Jiangsu province, China: A retrospective multicentre cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2020 Aug 6;20(1).
11. Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, Sirocich E, Putman M, Moni TT, et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. Vol. 7, *RMD Open*. BMJ Publishing Group; 2021.
12. Pupim L, Wang TS, Hudock K, Denson J, Fourie N, Hercilla Vasquez L, et al. LB0001 MAVRILIMUMAB IMPROVES OUTCOMES IN PHASE 2 TRIAL IN NON-MECHANICALLY-VENTILATED PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 PNEUMONIA AND SYSTEMIC HYPERINFLAMMATION. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Jun;80(Suppl 1):198.2-199.
13. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Oct 1;80(10):1306–11.
14. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines.
15. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
16. European Medicines Agency. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>.
17. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: A multicentre study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Oct 1;80(10):1330–8.

# Anexos

## Autorização da Comissão de Ética da ULS-CB, EPE



**SNS**  
SERVIÇO NACIONAL  
DE SAÚDE



Unidade Local de Saúde  
Castelo Branco, EPE

### Comissão de Ética da ULS de Castelo Branco

Exma. Senhora

Maria Beatriz Sacramento

Sua Referência	Sua comunicação	Nº/Ofício - Data
		29/11/2021

Assunto	
	Pedido de parecer para a realização do projecto de investigação BioteCoviVac – registry among rheumatology outpatients in a Rheumatology Unit

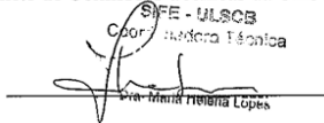
Na resposta indicar a nossa referência. Em cada ofício tratar apenas um assunto.

Para conhecimento e devidos efeitos, junto se anexa cópia do parecer da Comissão de Ética da ULSCB, EPE, datado de 21 de janeiro de 2022, e homologado pelo Conselho de Administração da ULSCB, E.P.E, no dia 4 de fevereiro de 2022

Com os melhores cumprimentos,

O Serviço de Investigação, Formação e Ensino da ULSCB, EPE

O Gabinete de Comissões Técnicas da ULSCB, EPE

SIFE - ULSCB  
Coord. Comissão Técnica  
  
Maria Beatriz Sacramento

Unidade Local de Saúde de Castelo Branco  
Avenida Pedro Álvares Cabral, 6000-085 Castelo Branco  
Telefone 272 000 272 • Fax 272 000 257 • Internet [www.ulscb.min-saude.pt](http://www.ulscb.min-saude.pt) • Email [ces@ulscb.min-saude.pt](mailto:ces@ulscb.min-saude.pt)

ULSCB-MOD.24.03

**Documento:** Submissão de pedido de parecer para realização de projecto de investigação de Mestrado

**Assunto:** Pedido de parecer para a realização do projecto de investigação BioteCoviVac – registry among rheumatology outpatients in a Rheumatology Unit

**Requerente:** Maria Beatriz Guimarães Sacramento

**Título:** "BioteCoviVac – registry among rheumatology outpatients in a Rheumatology Unit" que tem como objectivo descrever a criação de um sistema colector de dados de todos os pacientes tratados com terapêutica biotecnológica – no contexto de doenças inflamatórias reumáticas – com foco na infecção por SAERS-CoV-2 e vacinação desta população, desde o início desta pandemia.

**Investigador:** Maria Beatriz Guimarães Sacramento (investigador principal)

**Co-Investigador:** Pedro Miguel Martins Azevedo Abreu (investigador); Ana Carolina Santos Silva Rocha (investigadora)

**Orientador do Estudo:** Pedro Miguel Martins Azevedo Abreu

**População do Estudo:** Doentes com doenças inflamatórias articulares sob tratamento biológico

**Serviço onde decorre o estudo:** Serviço de Reumatologia

**Data do pedido:** Datado no HAL a 29-11-2021

A Comissão de Ética da ULSCB, EPE, concorda com a aplicação do referido estudo desde que seja mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo e todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação sejam respeitados.

ULS de Castelo Branco, C.P.C., 21 de janeiro de 2022

A Comissão de Ética

