



ARTÍCULOS Y REPORTAJES
ESPECIALES

Vacunación y enfermedades reumáticas: una decisión compartida Consideraciones especiales en pacientes con enfermedades reumáticas

Vaccines and rheumatic diseases (RMDs): a shared decision-making process: Special considerations for patients with rheumatic diseases

Vacinação e doenças reumáticas: uma decisão compartilhada: Considerações especiais em pacientes com doenças reumáticas

<https://doi.org/10.46856/grp.26.e079>

Date received: February 20 / 2021
Date acceptance: March 26 / 2021
Date published: April 14 / 2021

Cite as: Fajardo E, Caballero-Urbe CV. Vacunación y enfermedades reumáticas: una decisión compartida Consideraciones especiales en pacientes con enfermedades reumáticas [Internet]. Global Rheumatology. Vol 2 / Ene - Jun [2021]. Available from: <https://doi.org/10.46856/grp.26.e079>



ARTÍCULOS Y REPORTAJES
ESPECIALES

Vacunación y enfermedades reumáticas: una decisión compartida Consideraciones especiales en pacientes con enfermedades reumáticas

Estefanía Fajardo Scientific journalist of Global Rheumatology by PANLAR, estefaniafajardod@gmail.com

Carlo V Caballero Uribe Profesor Asociado Universidad del Norte. Barranquilla Colombia. correo: carvica@gmail.com

"La vacunación contra el covid-19 es la respuesta más importante que está dando la ciencia a la amenaza global que representa la pandemia. En la primera parte de este artículo revisamos la seguridad y eficacia de las vacunas. En esta segunda entrega presentamos las recomendaciones que deben tenerse en cuenta en casos de covid-19 con preexistencias de enfermedades reumáticas autoinmunes, con el fin de que pacientes y médicos estén debidamente informados para la toma de decisiones compartidas. Este artículo surge como respuesta al compromiso de PANLAR*, a través de su comité ejecutivo y de Global Rheumatology, de mantener a nuestros miembros y a la comunidad en general al tanto de las eventualidades más recientes con relación al covid-19 y los procesos de inmunización en todo el mundo."

En la actualidad, la vacunación contra el covid-19 avanza favorablemente en diferentes países, gracias a la aplicación de biológicos producidos por diversas plataformas en Estados Unidos, Europa y Asia. En la primera parte de este artículo especial, publicado la semana pasada, revisamos la seguridad y eficacia de las vacunas disponibles, y también presentamos una síntesis de los logros alcanzados por la ciencia en el campo de la inmunización contra diversas enfermedades (1). En esta segunda entrega reflexionaremos acerca de los análisis desarrollados hasta ahora con relación al impacto de la vacunación en pacientes con enfermedades reumatológicas. Es importante tener en cuenta que, de manera específica, aún no hay estudios sistemáticos acerca de las posibles reacciones de las vacunas contra el covid-19 en pacientes con enfermedades reumáticas. La información disponible hasta ahora es muy limitada; básicamente esta se centra en las recomendaciones expuestas por asociaciones de reumatología, a partir de la experiencia *in situ* de los reumatólogos y reumatólogas con sus pacientes.

En este punto, es clave destacar que el común denominador respecto a las recomendaciones para el manejo del tema de la inmunización contra el coronavirus en pacientes con enfermedades reumática es la necesidad de tomar **decisiones compartidas**. Es decir, pacientes informados y médicos que brinden toda la información y evidencia disponibles para que juntos puedan tomar una decisión consensuada.

Aunque no hay recomendaciones uniformemente aceptadas, hasta ahora se han venido publicando guías o documentos de orientación generales en varios países del continente americano, desarrolladas por diferentes sociedades de reumatología del continente como Estados Unidos, Brasil, Colombia, Chile, Paraguay, Uruguay, y también en otras partes del mundo. Uno de los objetivos del presente artículo es, precisamente, revisar los principales puntos y posiciones de las sociedades de reumatología frente a la inmunización de pacientes con enfermedades reumáticas, de tal manera que cada caso se analice de manera particular, teniendo en cuenta las recomendaciones disponibles en la literatura publicada hasta ahora sobre este tema. Es claro que esta información será susceptible de actualizaciones permanentes, a medida que se conozca nueva evidencia que arroje luces acerca de los efectos de la vacunación y demás factores que se deben tener en cuenta para esta población.

El Colegio Americano de Reumatología (2), frente a las posibilidades de riesgo que representa el coronavirus para las personas con enfermedades reumáticas de base, recomienda tener en cuenta varias consideraciones generales, a saber:

- Invitar a los profesionales de la salud (reumatólogos) a que conversen con sus pacientes para determinar, a partir de un proceso de decisión compartida, sobre cuáles son las mejores opciones de vacunas según la condición particular de cada uno.
- Reconocer la heterogeneidad de la enfermedad de base y los factores relacionados con el tratamiento, y también considerar aspectos como la influencia de la edad y el sexo de los pacientes con enfermedades reumáticas, ya que presentan un riesgo mayor de ser hospitalizados por covid-19 que la población general.
- Considerar que la inmunización de estos pacientes debe ser priorizada, si se comparan con personas de sexo y edad similares.
- Entender que la respuesta a las vacunas en algunos pacientes es posible que se encuentre disminuida en magnitud y duración, cuando se compara con la población general.
- Advertir que, aunque puede existir un riesgo teórico de mayor activación o empeoramiento de la enfermedad, los beneficios de estar vacunados superan ampliamente los riesgos conocidos del procedimiento.

"Aunque hay datos limitados de grandes estudios basados en la población, parece que los pacientes con enfermedades autoinmunes e inflamatorias tienen un mayor riesgo de desarrollar covid-19 y ser hospitalizados, en comparación con la población general, y tienen peores resultados asociados con la infección", manifestó el doctor Jeffrey Curtis, presidente del grupo de trabajo de orientación clínica sobre vacunas ACR covid-19. "Basado en esta preocupación, el beneficio de la vacuna covid-19 supera cualquier riesgo pequeño y posible de nuevas reacciones autoinmunes o brotes de enfermedad después de la vacuna" (2).

Por su parte, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) manifiesta que todos los biológicos que se encuentran actualmente en desarrollo, específicamente para covid-19, son vacunas no vivas, que no pueden transmitirle a los pacientes la enfermedad viral, y por consiguiente no pueden transferir la infección ni cambiar su información genética.

"Estas vacunas se pueden utilizar de forma segura en pacientes con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas, así como en pacientes que reciben medicamentos que influyen en el sistema inmunológico. Se ha demostrado que otras vacunas no vivas funcionan para pacientes inmunodeprimidos. Para decirlo con más fuerza: no hay razón para negar estas vacunas a los pacientes con estas patologías y a los pacientes tratados con medicamentos que influyen en el sistema inmunológico" (3).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos indican que las personas con un sistema inmunitario debilitado también deben saber que existe la posibilidad de que la respuesta inmunitaria a la vacuna sea más baja; y aclaran que es pertinente informarles a estos pacientes que los datos de seguridad de la inmunización contra el covid-19 en este grupo poblacional aún son limitados (4).

Las conclusiones a las que llegó un comité *ad hoc* de la Asociación Colombiana de Reumatología (Asoreuma) y la Asociación Colombiana de Inmunología, conformado por inmunólogos y médicos especialistas en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y reumatológicas, indican que al igual que con otras vacunas, se sugiere tener en cuenta la actividad de la enfermedad, el esquema de tratamiento inmunosupresor utilizado y las comorbilidades. "La sugerencia es vacunarse cuando la enfermedad de base esté controlada. Se deben tener en cuenta los antecedentes de anafilaxia o reacciones alérgicas severas", aseguran. "El paciente y su familia deben consultar previo a la aplicación con su reumatólogo tratante para definir si por el tratamiento que recibe o el estado de su enfermedad puede recibir la vacuna o se debe diferir", señala la Asociación Colombiana de Reumatología (5).

Además, la Sociedad Chilena de Reumatología manifiesta que tanto la vacuna Pfizer como la de Sinovac que se han estado aplicando en Chile, no tienen ninguna contraindicación en pacientes con enfermedades autoinmunes o con alguna deficiencia en su sistema inmune tanto congénita como secundaria a fármacos (6). Sostiene que, de momento, no hay información disponible que avale la suspensión de terapia reumatológica previa a la vacunación por lo cual la recomendación es inmunizar, y señalan además que los pacientes con terapia biológica también se pueden vacunar.

La Sociedad Uruguaya de Reumatología (SUR) hace énfasis en que las vacunas contra el SARS-CoV-2 en uso hasta el momento no contienen virus vivo; por lo tanto, los expertos recomiendan su administración en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes. No obstante, señalan que la decisión de la vacunación debe ser compartida entre el paciente y el reumatólogo tratante (7).

Algunas sociedades consideran que aún no es tiempo de sacar documentos definitivos sobre la vacunación en estos pacientes; la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) manifiesta que “hasta la fecha, es escasa la información específica en relación con pacientes bajo tratamiento inmunosupresor o con enfermedades reumatológicas. No obstante, y sabiendo que la vacunación es un pilar en la prevención de enfermedades infecciosas en pacientes con enfermedades reumatológicas, nos encontramos expectantes ante cualquier publicación de datos confiables que nos brinden aval para generar una recomendación certera y segura para todos nuestros pacientes” (8).

Por su parte, la Sociedad Paraguaya de Reumatología recuerda que las recomendaciones no tienen la intención de reemplazar el juicio del clínico tratante (9).

¿CUÁNDO ADMINISTRAR LA VACUNA EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS?

“Las vacunas deben administrarse preferiblemente cuando la enfermedad se encuentra en una fase tranquila; también se prefiere vacunar antes de la inmunosupresión planificada si es posible. Pero, por supuesto, esto no siempre es posible. Una vacuna es más eficaz cuando la cantidad o el nivel de inmunosupresión es bajo; sin embargo, el riesgo de un brote de la enfermedad es real y, por lo tanto, no se recomienda disminuir su medicación”, asegura EULAR en la información publicada a la fecha basados en la evidencia conocida (3).

- **Grado de inmunosupresión**

La Sociedad Brasileira de Reumatología, a través de su comisión de Enfermedades Endémicas e Infecciosas, publicó un documento con orientaciones para los reumatólogos y los pacientes.
globalrheumpanlar.org

A la fecha, en este país han vacunado más de 6 millones de personas con los biológicos de Sinovac.

Este documento define claramente la población a la que están dirigidas las recomendaciones, es decir, a aquellas personas que tienen enfermedades reumáticas autoinmunes, como artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren primario, miopatías inflamatorias, vasculitis; y, además, determina el grado de inmunosupresión de los pacientes a través de una clasificación (Tabla 1) (10).

Tabla 1. Clasificación del grado de inmunosupresión en pacientes con enfermedades reumáticas de acuerdo con los medicamentos que utilizan

• Sin inmunosupresión	• Sin inmunosupresión o tomando hidroxycoloroquina, sulfasalazina, corticosteroides tópicos, inhalados, intraarticulares, IG intravenosos
• Inmunosupresión leve o de bajo grado	• MTX $\leq 0,4$ mg/ kg/ semana ou ≤ 20 mg/ semana, LEF ≤ 20 mg/ día, GC ≤ 10 mg/ día de prednisona o equivalente
• Inmunosupresión moderada o alta	• GC (> 10 mg/ día de prednisona o equivalente), pulsos con metilprednisolona, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetil, inmunobiológicos (Anti TNFs, anti-iIL-17, anti-iIL-23, abatacept, tocilizumab, rituximab, belimumab) e inhibidores de JAKs.

Fuente : Referencia 10

Por su parte, el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) también afirma que los procedimientos que se apliquen en cada paciente deben hacer parte del protocolo de toma de decisiones compartidas con estos, “considerando también las condiciones de salud subyacente, nivel de actividad de la enfermedad, tratamientos actuales, riesgo de la exposición al SARS-CoV-2 y la geografía” (2). Además, incluyen en su documento una tabla con sugerencias sobre los diferentes medicamentos que toman los pacientes con enfermedades reumáticas.

En la tabla 2 se muestran los fármacos utilizados por los pacientes reumáticos y las consideraciones temporales relacionadas con la vacunación contra el covid-19.

Tabla 2. Consideraciones temporales sobre fármacos inmunosupresores

Fármacos inmunosupresores	Consideraciones temporales sobre terapia inmunomoduladora y vacunación covid-19
Hidroxicloroquina; inmunoglobulinas; sulfasalazina; leflunomida; micofenolato; azatioprina; ciclofosfamida (oral); anti-tnfs; il-6r; il-1r; il-17; il 12/23; il23; belimumab; corticoides (sobre todo equivalente a prednisona <20mg/24h)	No precisan modificaciones
Metotrexato; inhibidores de JAK	Suspender una semana después de cada dosis de la vacuna en aquellos con enfermedad bien controlada.
Abatacept SC	Suspender abatacept SC una semana antes y una semana después de la primera dosis de la vacuna. No es necesario ajustes para la segunda dosis.

Abatacept IV	Administrar la primera dosis de la vacuna cuatro semanas después de la infusión de abatacept y retrasar la siguiente infusión una semana. No es necesario ajustes para la segunda dosis.
Ciclofosfamida IV	Ajuste las administraciones de ciclofosfamida IV para que ocurran aproximadamente una semana después de cada dosis de la vacuna, si es posible.
Rituximab	Iniciar la primera dosis de la vacuna cuatro semanas antes del próximo ciclo. Tras la segunda dosis de la vacuna, retrase rituximab 2-4 semanas si la actividad de la enfermedad lo permite.

Fuente: Referencia 2

Por lo anterior, es fundamental establecer una hoja de ruta, un diálogo entre médico y paciente para una información veraz, actualizada y conforme a la realidad de cada uno. Hacemos esta sugerencia teniendo en cuenta que, a la fecha, todos los análisis y las publicaciones realizadas por las diferentes sociedades de reumatología recomiendan la vacunación contra el covid-19 en este grupo de pacientes.

• Decisión compartida

La evidencia actual indica que los pacientes con enfermedades reumáticas tienen un mayor riesgo de infección por covid-19, pero esto no significa que sea más grave o tengan mayor riesgo de mortalidad (11,12,13).

Una observación inicial señala que los pacientes de América Latina con enfermedades reumáticas y covid-19 tuvieron una mortalidad similar a los pacientes del resto del mundo, a pesar de requerir más soporte ventilatorio (11).

Los datos registrados en Brasil revelan que en mayores de 50 años la inmunosupresión con esteroides y ciclofosfamida se asociaron con peores desenlaces, y notaron que el tratamiento con agentes biológicos anti TNF podría tener un efecto protector (12).

Un reciente metanálisis parece confirmar que los pacientes reumáticos tienen en general un riesgo incrementado de contraer la enfermedad, lo que se atribuye en principio al uso de corticoides (dosis altas), y reafirma que los pacientes con uso de biológicos parecen tener menor riesgo de presentar una enfermedad severa (13).

En cuanto a la respuesta a la inmunización contra el covid-19, los informes preliminares indican que los pacientes generan anticuerpos después de la aplicación de la vacuna. Un reciente análisis publicado en *Annals of the Rheumatic Diseases*, indica que “las vacunas de ARNm del SARS-CoV-2 conducen al desarrollo de anticuerpos en pacientes inmunosuprimidos sin efectos secundarios considerables o inducción de brotes de enfermedad”. Agregan que, a pesar del pequeño tamaño de esta cohorte, “pudimos demostrar la eficacia y seguridad de las vacunas de ARNm” (14). Los resultados publicados sostienen que los anticuerpos anti-SARS-CoV-2, así como la actividad neutralizante, pudieron detectarse en todos los participantes del estudio. “Los efectos secundarios fueron comparables en ambos grupos. No se observaron efectos adversos graves y ningún paciente experimentó un brote de la enfermedad (14).

En cuanto a la posibilidad de una recaída, indican que esta es poco probable. “Los resultados preliminares de investigaciones locales indican que no. Adicionalmente, en los estudios previos no se observaron síntomas compatibles con afecciones autoinmunes o trastornos inflamatorios en los participantes que recibieron una vacuna de ARNm covid-19 en comparación con aquellos que recibieron el placebo” (14).

De acuerdo con la evidencia disponible es adecuado recomendar la vacunación, salvo una contraindicación específica, teniendo en cuenta que los beneficios superan con creces los riesgos (1), lo cual también aplica para los pacientes con enfermedades reumáticas. Otro factor que se debe tener en cuenta es que, además de la eficacia, también hay que evaluar como beneficios de la vacunación la protección contra formas graves de la enfermedad, incluidas la hospitalización y los casos severos que pueden conducir a la muerte (15, 16) como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Eficacia, protección contra hospitalización y casos severos por COVID 19 con las vacunas disponibles



Vacuna	Plataforma	Dosis	Protección para hospitalización por covid-19 y muerte	Protección para casos severos	Eficacia
Moderna	ARNm	2	97 %	97 %	94,1 %
Pfizer	ARNm	2	100 %	100 %	95 %
Janssen	Vectores virales	1	100 %	85 %	72 % Estados Unidos; 66 % Latinoamérica; 57 % Sudáfrica (95 % B1.351)
AstraZeneca	Vectores virales	2	100 %	100 %	70 % en general; 76 % 1 dosis.

Novavax	Proteínas	2	100 %	100 %	89,3 % Reino Unido; 60% Sudáfrica (94 % B.1.351).
Sputnik	Vectores virales	2	100 %	100 %	91,6 %
Sinovac	Virus inactivado	2	100 %	83,70 %	50,65 %

Fuente: Adaptado de información en referencias 15,16 y 17.

CONCLUSIONES

En el contexto actual, cuando aún no se tiene toda la información sobre la evolución que tendrán los pacientes, es razonable hacer una evaluación antes de la vacunación. Por ello, es importante que el médico tratante revise con cuidado los siguientes puntos:

- El grado de inmunosupresión que tiene un paciente en particular
- El esquema de tratamiento
- La actividad de la enfermedad
- Las comorbilidades existentes
- Los antecedentes de anafilaxia o reacciones alérgicas
- La disponibilidad y tipo de vacunas en su región geográfica

De acuerdo con las anteriores consideraciones se podrá tomar adecuadamente una decisión compartida entre médico y paciente frente a las necesidades y posibilidades de vacunación.

Reiteramos que hasta que no se cuente con más información respecto al nivel de protección que aportan las vacunas contra el covid-19, en condiciones de la vida real, las personas que decidan vacunarse deben seguir todas las medidas conocidas y comprobadas de autocuidado, a saber:

- Usar mascarilla
- Dos metros de distancia con las demás personas
- Evitar aglomeraciones y los lugares con poca ventilación
- Lavado de manos
- Aislamiento en caso de presentar síntomas o contacto con una persona con diagnóstico por covid-19

**Los autores agradecen al comité ejecutivo de PANLAR por la amable revisión de este artículo.*

FUENTES RECOMENDADAS

Para obtener información adicional acerca de las vacunas, sugerimos acceder a fuentes pertinentes que puedan orientarnos, tales como las que se relacionan a continuación:

- OMS: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
- OPS: <https://www.paho.org/es/vacunas-contr-covid-19>
- CDC: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>
- Plataforma de seguimiento de vacunas: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/>
- FDA: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol/enfermedad-del-coronavirus-covid-19>

Referencias

1. Fajardo E, Caballero-Urbe Carlo V. Vacunación y enfermedades reumáticas. Una decisión compartida. Parte 1. Seguridad y eficacia. Global Rheumatology DOI: <https://doi.org/10.46856/grp.26.e076>
2. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, Calabrese C, Gravallese EM, Harpaz R, Kroger A, Sadun RE, Turner AS, Anderson Williams E, Mikuls TR. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases - Version 1. Arthritis Rheumatol. 2021 Mar 17. DOI: 10.1002/art.41734. Epub ahead of print. PMID: 33728796.
3. EULAR View point on SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with RMDs. European Alliance of Associations for Rheumatology. 2021. Disponible en: https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm
4. CDC Vaccine Considerations for People with Underlying Medical Conditions Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html> Updated Mar. 12, 2021
5. Recomendaciones sobre la vacunación contra COVID-19 en pacientes con enfermedades autoinmunes. Asociación Colombiana de Reumatología. 2021. disponible en: <https://asoreuma.org/wp-content/uploads/2021/02/RECOMENDACIONES-SOBRE-LA-VACUNACION-CONTRA-COVID-19.pdf>
6. Vacunación COVID-19: Dudas frecuentes. Sociedad Chilena de Reumatología 2021. Disponible en: http://www.sochire.cl/ficha.php?id=435Health_webFinal_508.pdf
7. Guía sobre vacunación contra el COVID-19 y enfermedades reumáticas. Sociedad Uruguaya de Reumatología. 2021. Disponible en: <https://www.reumatologia.uy/post/gu%C3%ADa-sobre-vacunaci%C3%B3n-contra-el-covid-19-y-enfermedades-reum%C3%A1ticas>
8. Posición frente a Vacuna SARS CoV 2. Sociedad Argentina de Reumatología 2021. Disponible en: https://www.reumatologia.org.ar/noticias_detalle.php?IdNoticia=1508
9. Vacunación contra COVID-19 y enfermedades reumáticas. Sociedad Paraguaya de Reumatología. 2021. Disponible en: <https://twitter.com/SocPyReumato/status/1363646607187734528?s=20>

10. Nova atualização para Reumatologistas acerca da vacinação contra Covid-19. Sociedad Brasileira de Reumatología. 2021. Disponible en: <https://www.reumatologia.org.br/covid-19/nova-atualizacao-para-reumatologistas-acerca-da-vacinacao-contr-covid-19/>
11. Ugarte-Gil, Manuel F., et al. Characteristics Associated with Covid-19 in Patients with Rheumatic Disease in Latin America: Data from the Covid-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. *Global Rheumatology*, 2020.
12. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, Silva CR, Santos GPJ, Reis-Neto ET, Matos P, Devidé G, Dantas A, Giorgi RD, Marinho AO, Valadares LDA, Melo AKG, Ribeiro FM, Ferreira GA, Santos FPS, Ribeiro SLE, Andrade NPB, Yazbek MA, Souza VA, Paiva ES, Azevedo VF, Freitas ABSB, Provenza JR, Toledo RA, Fontenelle S, Carneiro S, Xavier R, Pileggi GCS, Reis APMG. High Levels of Immunosuppression are Related to Unfavourable Outcomes in Hospitalised Patients with Rheumatic Diseases and COVID-19: First Results of ReumaCoV Brasil Registry. *RMD Open*. 2021 Jan;7(1):e001461. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001461. Erratum in: *RMD Open*. 2021 Feb;7(1): PMID: 33510041; PMCID: PMC7844930.
13. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:384-391.
14. Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al. Immunogenicity and Safety of Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Patients with Chronic Inflammatory Conditions and Immunosuppressive Therapy in a Monocentric Cohort *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 24 March 2021. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220272
15. Krammer, F. SARS-CoV-2 Vaccines in Development. *Nature* 2020; 586:516–27 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
16. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A Review of the Challenges Assessing the Clinical Efficacy of Vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):e26-e35. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33125914; PMCID: PMC7837315.
17. Linde P. El País América ¿Cuál es la mejor vacuna contra la covid-19? ¿Cuál protege más? El porcentaje de eficacia no es la única variable que importa. Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2021-04-13/cual-es-la-mejor-vacuna-contr-la-covid-19-cual-protege-mas-el-porcentaje-de-eficacia-no-es-la-unica-variable-que-importa.html?ssm=TW_CC

ARTICLES AND SPECIAL
REPORTS

Vaccines and rheumatic diseases (RMDs): a shared decision-making process: Special considerations for patients with rheumatic diseases

Estefanía Fajardo Scientific journalist of Global Rheumatology by PANLAR, estefaniafajardod@gmail.com

Carlo V Caballero Uribe Profesor Asociado Universidad del Norte. Barranquilla Colombia. correo: carvica@gmail.com

"Vaccination against COVID-19 is currently the most important scientific response to the global threat that the pandemic has represented. In the first part of this article we addressed vaccine safety and effectiveness. In this second installment we will address consideration to be kept in mind in COVID-19 cases with pre-existing autoimmune rheumatic diseases, so that patients and physicians are properly informed for shared decision making. This two-part exclusive article about vaccination and rheumatic diseases appears as a response to the need of keeping PANLAR* members, Board of Directors and Global Rheumatology community up to date with the latest developments related to COVID-19 and immunization processes around the world. "

Currently, vaccination against COVID-19 is successfully ongoing in many countries, with the application of shots produced by various manufacturers in the United States, Europe and Asia. In the first part of this special article, published last week, we addressed the safety and effectiveness of currently available vaccines. We also presented a summary of the scientific achievements in terms of immunization against various diseases (1). In this second installment we will address the available research on the impact of vaccination in patients with rheumatologic diseases.

To start, let's keep in mind that as of yet, there is no systematic specific research on the possible side effects of COVID-19 vaccines in patients with rheumatic diseases. We still have very limited information and it mainly concerns recommendations made by rheumatology associations, based on consultation between rheumatologists and their patients. At this point, the key factor is the joint decision making process between patients and rheumatologists about all COVID-19 immunization issues. That is, informed patients and physicians providing all available information and evidence so that together, they can reach a consensus.

Although no commonly accepted recommendations have been presented as of today, some general guidelines developed by several national rheumatology societies have been published in several countries in America. One of our goals in this paper is reviewing the most relevant assumptions among rheumatology societies regarding the immunization of patients with rheumatic diseases. The final goal being that each case can be analyzed under a specific angle, considering those recommendations. This information will be constantly updated as new evidence, shedding light on the side effects of vaccines on rheumatoid patients, becomes available.

The American College of Rheumatology (2) has established several recommendations regarding COVID-19 threat for people underlying rheumatic diseases:

- All health professionals (rheumatologists) should establish an open dialogue with their patients so as to determine, together, which vaccine suits best the patient according to each one's particular conditions.
- Acknowledge the heterogeneity of the underlying disease as well as all treatment-related factors. Also, take into consideration aspects such as patients' age and sex as these can potentially generate a higher risk of hospitalization for COVID-19.
- Consider that immunization of these patients is a priority compared to same age and sex people with no rheumatic diseases.
- Acknowledge that rheumatic patients' response to vaccines is likely to be lower in prevention and time when compared to the general population.
- Inform that, although there might be theoretical risks of increased rheumatic flare or worsening, benefits of being vaccinated outweigh those risks by far.

"Although population-based studies offer limited data as of today, it appears that patients with autoimmune and inflammatory diseases are at higher risk of developing COVID-19 and being hospitalized, compared with the general population. They also seem to have worse outcomes associated with infection," said Jeffrey Curtis, M.D., chair of the ACR COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Working Group. "Based on this concern, the benefit of COVID-19 vaccine outweighs any small, potential risk of new autoimmune reactions or disease flares after vaccination" (2).

On the other hand, the European Alliance for Rheumatism (EULAR) has stated that all COVID-19 vaccines currently under development are non-live ones, meaning that they cannot transmit the viral disease to patients, nor can they transfer the infection or change any genetic information.

"These vaccines can be used safely in patients with RMDs as well as in patients receiving drugs that influence the immune system. Other non-live vaccines have been proven to work for immune-suppressed patients.

To say it more strongly, there is no reason to withhold these vaccines from patients with RMDs and patients treated with drugs that influence the immune system." (3)

The U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) warns that people with a weakened immune system should be aware of the potential lower immune response to the vaccine. They clarify that these patients must be informed that safety data for COVID-19 immunization among this population group is still limited (4).

An ad hoc committee formed by immunologists and physicians from the Colombian Association of Rheumatology (Asoreuma) and the Colombian Association of Immunology, concluded that as with other vaccines, the activity of the disease, the immunosuppressive treatment scheme and the comorbidities must be taken into consideration. "Our belief and suggestion is to vaccinate when the baseline disease is under control. A history of anaphylaxis or severe allergic reactions should be considered as well" they say. "Patients and their families should consult their physician prior to getting the vaccine in order to define whether the patient can get the shot or should wait due to the treatment or the state of their disease," states the Colombian Association of Rheumatology (5).

In addition, the Chilean Society of Rheumatology states that both vaccines currently available in Chile, Pfizer and Sinovac, have no contraindications for patients suffering from autoimmune diseases or from any deficiency in their immune system, whether congenital or drugs related (6). They maintain that, at the time being, no data available supports the suspension of rheumatologically therapy prior to vaccination, and therefore, their recommendation is for people to get the vaccine. They also point out that patients undergoing biological therapy can also be vaccinated.

The Uruguayan Society of Rheumatology (SUR) emphasizes that currently available COVID-19 vaccines do not contain live virus; therefore, experts recommend their administration in patients with inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. However, they point out that the decision to vaccinate should be made between the patient and their treating physician (7).

Some Rheumatology Societies consider that it is too early to draw conclusions and publish definitive papers on vaccination in rheumatoid patients. For instance, the Argentine Society of Rheumatology (SAR) states that "to date, there is too little specific information on patients under immunosuppressive treatment or with rheumatologic diseases. However, and knowing that vaccination is a pillar in the prevention of infectious diseases in patients with rheumatologic diseases, we are waiting for any update with reliable data that will provide us with the support to generate an accurate and safe recommendation for our patients" (8).

Last but not least, the Paraguayan Society of Rheumatology reminds us that the recommendations are not intended to replace the judgment of each patient physician (9).

WHEN SHOULD VACCINES BE ADMINISTERED IN RHEUMATOID PATIENTS?

"Vaccinations should preferably be given when the disease is in a quiet phase; when possible, it is also preferred to vaccinate before planned immunosuppression. But, of course, this is not always possible. A vaccine is most effective when the amount of or level of immunosuppression is low. However, the risk of a flare of the disease is real and, therefore, decreasing your medication is not recommended," publishes EULAR in a communication published to date based on known evidence (3).

Degree of immunosuppression

The Endemic and Infectious Diseases Commission from the Brazilian Society of Rheumatology, published their guidelines for rheumatologists and patients. To date, more than 6 million people have been vaccinated with Sinovac in Brazil.

Their guidelines clearly define the population to whom the recommendations are addressed, i.e., those who have autoimmune rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, primary Sjogren's syndrome, inflammatory myopathies, vasculitis. It also sets a ranking of immunosuppression in patients. (Schedule 1) (10).

Schedule 1. Immunosuppression ranking in patients with rheumatic diseases based on their treatment

No immunosuppression	No immunosuppression or hydroxychloroquine or sulfasalazine treatments, topical, inhaled, intra-articular, intravenous corticosteroids, intravenous immunoglobulin
Low or mild immunosuppression	MTX $\leq 0,4$ mg/ kg/ week ou ≤ 20 mg/ week, LEF ≤ 20 mg/ day, GC ≤ 10 mg/ day of prednisone or equivalent

Mild or high immunosuppression	GC (> 10 mg/ day prednisone or equivalent), methylprednisolone pulse therapy, cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil, immunobiological treatments (Anti TNFs, anti-il-17, anti-il-23, abatacept, tocilizumab, rituximab, belimumab) and JAK inhibitors.
--	---

The American College of Rheumatology (ACR) also stresses the importance of discussing procedures to patients as part of the shared decision-making process, "so as to also take into consideration the underlying health conditions, level of disease activity, current treatments, risk of exposure to SARS-CoV-2 and geography" (2). The ACR also include a schedule with suggested drugs for patients with rheumatic diseases.

Schedule 2 shows the drugs used by rheumatic patients and the time considerations related to COVID-19 vaccination.

Schedule 2. Time considerations for immunosuppressive drugs

Immunosuppressive drugs	Time considerations regarding immunomodulators and COVID-19 vaccines
Hydroxychloroquine; immunoglobulins; sulfasalazine; leflunomide; mycophenolate; azathioprine; cyclophosphamide (oral formulation); anti-TNFs; IL-6R; IL-1R; il-17; IL 12/23; IL23; belimumab; corticoids (mainly prednisone equivalents <20mg/24h)	No modifications to either immunomodulatory therapy or vaccination timing



Methotrexate; JAK inhibitors	Hold 1 week after each vaccine dose, for those with well controlled disease
Abatacept SQ	Hold SQ abatacept both one week prior to and one week after the first COVID-19 vaccine dose (only); no interruption around the second vaccine dose
Abatacept IV	Time vaccine administration so that the first vaccination occurs four weeks after abatacept infusion (i.e., the entire dosing interval), and postpone the subsequent abatacept infusion by one week (i.e., a 5-week gap in total); no medication adjustment for the second vaccine dose.
Cyclophosphamide IV	Time cyclophosphamide administration so that it will occur approximately 1 week after each vaccine dose, when feasible.
Rituximab	Schedule vaccination so that the vaccine series is initiated approximately 4 weeks prior to next scheduled rituximab cycle; delay rituximab 2-4 weeks after 2nd vaccine dose, if disease activity allows

Therefore, a road map must be established, an open dialogue between physician and patient for truthful and up to date information on each one's current situation. This suggestion is made considering that, to date, all research analyses and papers from rheumatology societies recommend COVID-19 vaccination in rheumatoid patients.

Shared decision making

Current evidence indicates that RMD patients have a higher risk of COVID -19 infection, without this meaning a more severe one nor a higher risk of mortality (11,12,13).

A first analysis shows that RMD patients in Latin America who get COVID-19 have a similar mortality rate to those same patients in the rest of the world, despite requiring more ventilator support (11). Data from Brazil reveals that immunosuppression with steroids and cyclophosphamide is associated with worse outcomes in patients over 50 and that treatment with anti-TNF biologic agents could offer protection (12).

A recent meta-analysis seems to confirm that, in general, rheumatic patients have an increased risk of getting the disease due to the use of high doses of corticoids. It also confirms that patients under medication seem to have a lower risk of severe COVID-19 infection. (13).

Regarding the response to COVID-19 immunization, preliminary reports show that patients generate antibodies after getting the vaccine. A recent analysis published in Annals of the Rheumatic Diseases, states that "SARS-CoV-2 mRNA vaccines lead to antibody development in immunosuppressed patients without considerable side effects or induction of disease flares." Adding that despite the small size of this population, "we were able to prove the efficacy and safety of mRNA vaccines" (14). These results claim that SARS-CoV-2 antibodies as well as their neutralizing activity could be detected in all participants. "Side effects were comparable in both groups. No serious adverse effects were observed and no patient experienced a disease flare (14).

The possibility of a relapse is considered unlikely. "Preliminary results from local research indicate that a relapse is unlikely to occur after getting a COVID-19 vaccine. Additionally, previous studies showed that compared to patients who got a placebo, those who received a COVID-19 mRNA vaccine didn't show any consistent symptoms of autoimmune conditions or inflammatory disorders." (14).

According to available evidence, COVID-19 vaccination is recommended in any case, except specific medical objection. Benefits outweigh the risks by far (1) and this is true for RMD patients. Also, in addition to effectiveness, prevention from severe forms of the disease, including hospital admissions and severe cases that can lead to death, are also significant benefits (15, 16) as shown in Schedule 3.

Schedule 3. Current vaccines: effectiveness, prevention of hospital admissions and severe COVID-19 cases



Vaccine	Technology platform	Dose	Prevention of COVID-19 hospitalization and death	Prevention of severe illness due to COVID-19	Effectiveness
Moderna	ARNm	2	97 %	97 %	94,1 %
Pfizer	ARNm	2	100 %	100 %	95 %
Janssen	Viral vectors	1	100 %	85 %	72 % USA; 66 % LatAm; 57 % South Africa (95 % B.1.351)
AstraZeneca	Viral vectors	2	100 %	100 %	70 % in general; 76 % 1 dose.
Novavax	Proteins	2	100 %	100 %	89,3 % UK; 60% South Africa (94 % B.1.351).
Sputnik	Viral vectors	2	100 %	100 %	91,6 %
Sinovac	Live attenuated	2	100 %	83,70 %	50,65 %

Source: Data from references 15,16 and 17.

CONCLUSIONS

In the current context, with still very little data available, it makes sense to evaluate whether or not getting a COVID-19 vaccine. Therefore, it is important for the treating physician to carefully review the following criteria:

- Patients immunosuppression level
- The treatment regimen
- The activity of the disease
- Existing comorbidities
- History of anaphylaxis or allergic reactions
- The availability and type of vaccines in the region

Only based on the above, a joint decision between physicians and patients can be made about COVID-19 vaccination.

Let's keep in mind that until further information on COVID-19 vaccines is available, in real-life, people who choose to get the vaccine should still follow all proven health measures:

- Wearing a face mask
- Practice social or physical distance of at least 6 feet from other people
- Avoid crowded places
- Wash your hands often with soap and water
- Isolate in case of symptoms or contact with someone who has been COVID-19 diagnosed

**The authors would like to thank PANLAR Executive Committee for kindly reviewing this article.*

RECOMMENDED SOURCES

For further information on COVID-19 vaccines, please visit relevant sources such as but not limited to the following ones:

- OMS: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
- OPS: <https://www.paho.org/es/vacunas-contracovid-19>
- CDC: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>
- COVID-19 vaccines tracking platform: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/>
- FDA: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol/enfermedad-del-coronavirus-covid-19>

References

1. Fajardo E, Caballero-Uribe Carlo V. Vacunación y enfermedades reumáticas. Una decisión compartida. Parte 1. Seguridad y eficacia. Global Rheumatology DOI:<https://doi.org/10.46856/grp.26.e076>
2. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, Calabrese C, Gravalles EM, Harpaz R, Kroger A, Sadun RE, Turner AS, Anderson Williams E, Mikuls TR. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases - Version 1. Arthritis Rheumatol. 2021 Mar 17. DOI: 10.1002/art.41734. Epub ahead of print. PMID: 33728796.
3. EULAR View point on SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with RMDs. European Alliance of Associations for Rheumatology. 2021. Disponible en:https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm
4. CDC Vaccine Considerations for People with Underlying Medical Conditions Disponible en:<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html> Updated Mar. 12, 2021
5. Recomendaciones sobre la vacunación contra COVID-19 en pacientes con enfermedades autoinmunes. Asociación Colombiana de Reumatología. 2021. disponible en:<https://asoreuma.org/wp-content/uploads/2021/02/RECOMENDACIONES-SOBRE-LA-VACUNACION-CONTRA-COVID-19.pdf>
6. Vacunación COVID-19: Dudas frecuentes. Sociedad Chilena de Reumatología 2021. Disponible en:<http://www.sochire.cl/ficha.php?id=435>
7. Guía sobre vacunación contra el COVID-19 y enfermedades reumáticas. Sociedad Uruguaya de Reumatología. 2021. Disponible en:<https://www.reumatologia.uy/post/gu%C3%ADa-sobre-vacunaci%C3%B3n-contra-el-covid-19-y-enfermedades-reum%C3%A1ticas>
8. Posición frente a Vacuna SARS CoV 2. Sociedad Argentina de Reumatología 2021. Disponible en: https://www.reumatologia.org.ar/noticias_detalle.php?IdNoticia=1508
9. Vacunación contra COVID-19 y enfermedades reumáticas. Sociedad Paraguaya de Reumatología. 2021. Disponible en: <https://twitter.com/SocPyaReumato/status/1363646607187734528?s=20>

10. Nova atualização para Reumatologistas acerca da vacinação contra Covid-19. Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2021. Disponible en: <https://www.reumatologia.org.br/covid-19/nova-atualizacao-para-reumatologistas-acerca-da-vacinacao-contr-covid-19/>
11. Ugarte-Gil, Manuel F., et al. Characteristics Associated with Covid-19 in Patients with Rheumatic Disease in Latin America: Data from the Covid-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. *Global Rheumatology*, 2020.
12. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, Silva CR, Santos GPJ, Reis-Neto ET, Matos P, Deivid G, Dantas A, Giorgi RD, Marinho AO, Valadares LDA, Melo AKG, Ribeiro FM, Ferreira GA, Santos FPS, Ribeiro SLE, Andrade NPB, Yazbek MA, Souza VA, Paiva ES, Azevedo VF, Freitas ABSB, Provenza JR, Toledo RA, Fontenelle S, Carneiro S, Xavier R, Pileggi GCS, Reis APMG. High Levels of Immunosuppression are Related to Unfavourable Outcomes in Hospitalised Patients with Rheumatic Diseases and COVID-19: First Results of ReumaCoV Brasil Registry. *RMD Open*. 2021 Jan;7(1):e001461. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001461. Erratum in: *RMD Open*. 2021 Feb;7(1): PMID: 33510041; PMCID: PMC7844930.
13. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:384-391.
14. Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al. Immunogenicity and Safety of Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Patients with Chronic Inflammatory Conditions and Immunosuppressive Therapy in a Monocentric Cohort *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 24 March 2021. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220272
15. Krammer, F. SARS-CoV-2 Vaccines in Development. *Nature* 2020; 586:516–27 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
16. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A Review of the Challenges Assessing the Clinical Efficacy of Vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):e26-e35. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33125914; PMCID: PMC7837315.
17. Linde P. El País América ¿Cuál es la mejor vacuna contra la covid-19? ¿Cuál protege más? El porcentaje de eficacia no es la única variable que importa. Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2021-04-13/cual-es-la-mejor-vacuna-contr-la-covid-19-cual-protege-mas-el-porcentaje-de-eficacia-no-es-la-unica-variable-que-importa.html?ssm=TW_CC

ARTIGOS E REPORTAGENS
ESPECIAIS

Vacinação e doenças reumáticas: uma decisão compartilhada: Considerações especiais em pacientes com doenças reumáticas

Estefanía Fajardo Scientific journalist of Global Rheumatology by PANLAR, estefaniafajardod@gmail.com

Carlo V Caballero Uribe Profesor Asociado Universidad del Norte. Barranquilla Colombia. correo: carvica@gmail.com

"A vacinação contra o covid-19 é a resposta mais importante que a ciência está dando à ameaça global representada pela pandemia. Na primeira parte deste artigo, revisamos a segurança e a eficácia das vacinas. Nesta segunda edição, apresentamos as recomendações que devem ser levadas em consideração nos casos de covid-19 com preexistência de doenças reumáticas autoimunes, para que pacientes e médicos sejam devidamente informados em uma tomada de decisão compartilhada. Este artigo surge como resposta ao compromisso da PANLAR*, através do seu comitê executivo y da Global Rheumatology, de manter aos nossos membros e à comunidade em geral atualizados das eventualidades mais recentes com relação ao covid-19 e aos processos de imunização no mundo todo. "

Atualmente, a vacinação contra o covid-19 está progredindo favoravelmente em diversos países, graças à aplicação de biológicos produzidos por diversas plataformas nos Estados Unidos, Europa e Ásia. Na primeira parte deste artigo especial, publicado na semana passada, revisamos a segurança e a eficácia das vacinas disponíveis, além de apresentar uma síntese das conquistas da ciência no campo da imunização contra diversas doenças (1). Nesta segunda parte faremos uma reflexão sobre as análises desenvolvidas até o momento em relação ao impacto da vacinação nos pacientes com doenças reumatológicas.

É importante ressaltar que, especificamente, ainda não existem estudos sistemáticos sobre as possíveis reações das vacinas contra o COVID-19 em pacientes com doenças reumáticas. A informação disponível até agora é muito limitada. Este foca basicamente nas recomendações feitas por associações de reumatologia, com base na experiência in situ dos reumatologistas com os seus pacientes. Neste ponto, é fundamental destacar que o denominador comum das recomendações para o manejo da questão da imunização contra o coronavírus em pacientes com doenças reumáticas é a necessidade de decisões compartilhadas.

Ou seja, pacientes e médicos informados que fornecem todas as informações e evidências disponíveis para que juntos possam tomar uma decisão consensual.

Embora não haja recomendações uniformemente aceitas, até o momento guias ou documentos de orientação geral foram publicados em vários países do continente americano, desenvolvidos por diferentes sociedades reumatológicas do continente, como os Estados Unidos, Brasil, Colômbia, Chile, Paraguai, Uruguai, e também em outras partes do mundo. Um dos objetivos deste artigo é justamente revisar os principais pontos e posicionamentos das sociedades de reumatologia quanto à imunização de pacientes com doenças reumáticas, de forma que cada caso seja analisado de forma particular, levando em consideração as recomendações disponíveis e a literatura publicada até agora sobre este tópico. É claro que estas informações estarão sujeitas a atualizações permanentes, à medida que forem sendo conhecidas novas evidências que lancem uma luz sobre os efeitos da vacinação e outros fatores que devem ser levados em consideração para esta população.

O American College of Rheumatology (2), diante das possibilidades de risco que o coronavírus representa para as pessoas com doenças reumáticas de base, recomenda levar em conta várias considerações gerais, a saber:

- Convidar profissionais da saúde (reumatologistas) para conversar com os seus pacientes para determinar, a partir de um processo de decisão compartilhado, quais as melhores opções de vacinas de acordo com a condição particular de cada um.
- Reconhecer a heterogeneidade da doença de base e dos fatores relacionados ao tratamento, e também considerar aspectos como a influência da idade e do sexo dos pacientes com doenças reumáticas, visto que apresentam maior risco de internação por covid-19 do que a população em geral.
- Considerar que a imunização destes pacientes deve ser priorizada, quando comparada com pessoas de sexo e idade semelhantes.
- Compreender que a resposta às vacinas em alguns pacientes pode diminuir em magnitude e duração, quando comparada à população no geral.
- Avisar que, embora possa haver um risco teórico de ativação ou agravamento da doença, os benefícios de ser vacinado superam em muito os riscos conhecidos do procedimento.

"Embora haja dados limitados de grandes estudos populacionais, parece que os pacientes com doenças autoimunes e inflamatórias têm maior risco de desenvolver COVID-19 e serem hospitalizados, em comparação com a população no geral, e têm resultados piores associados à infecção." disse o Dr. Jeffrey Curtis, presidente do grupo de Trabalho de Orientação Clínica de Vacinas ACR Covid-19. "Com base nesta preocupação, o benefício da vacina covid-19 supera qualquer risco pequeno e possível de novas reações autoimunes ou surtos de doenças após a vacina" (2).

Por sua vez, a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) afirma que todos os produtos biológicos atualmente em desenvolvimento, especificamente para o covid-19, são vacinas não vivas, que não podem transmitir a doença viral aos pacientes e, portanto, não podem transferir a infecção ou alterar a sua informação genética.

“Essas vacinas podem ser usadas com segurança nos pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas, bem como em pacientes recebendo medicamentos que influenciam o sistema imunológico. Foi demonstrado que outras vacinas não vivas funcionam para pacientes imunossuprimidos. Para ser mais contundente: não há razão para negar essas vacinas a pacientes com estas patologias e a pacientes tratados com medicamentos que influenciam o sistema imunológico” (3).

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos indicam que pessoas com um sistema imunológico enfraquecido também devem saber que existe a possibilidade de que a resposta imunológica à vacina seja menor; e esclarecem que é pertinente informar a estes pacientes que os dados de segurança da imunização contra o COVID-19 neste grupo populacional ainda são limitados (4).

As conclusões de um comitê da Associação Colombiana de Reumatologia (Asoreuma) e da Associação Colombiana de Imunologia, formada por imunologistas e médicos especializados no tratamento de doenças autoimunes e reumatológicas, indicam que, como acontece com outras vacinas, é sugerido levar em consideração a atividade da doença, o esquema de tratamento imunossupressor utilizado e as comorbidades. “A sugestão é se vacinar quando a doença de base estiver controlada. Devem ser levados em consideração os antecedentes de anafilaxia ou reações alérgicas graves”, asseguram. “O paciente e a sua família devem consultar antes da aplicação com o seu reumatologista responsável pelo tratamento para definir se devido ao tratamento que recebem ou ao estado da sua doença, eles podem receber a vacina ou se esta deve ser adiada”, diz a Associação Colombiana de Reumatologia (5).

Além disso, a Sociedade Chilena de Reumatologia afirma que as vacinas Pfizer e Sinovac aplicadas no Chile não apresentam contraindicação nos pacientes com doenças autoimunes ou com alguma deficiência do sistema imunológico, tanto congênita quanto secundária às drogas (6). Ela afirma que, por enquanto, não há informações disponíveis que embasem a suspensão da terapia reumatológica prévia à vacinação, para a qual a recomendação é a imunização, e destaca ainda que pacientes com terapia biológica também podem ser vacinados.

A Sociedade Uruguaia de Reumatologia (SUR) enfatiza que as vacinas SARS-CoV-2 em uso até o momento não contêm vírus vivo; portanto, os especialistas recomendam a sua administração nos pacientes com doenças reumáticas inflamatórias e autoimunes.

No entanto, ressaltam que a decisão da vacinação deve ser compartilhada entre o paciente e o reumatologista responsável (7).

Algumas sociedades consideram que ainda não é hora de produzir documentos definitivos sobre a vacinação destes pacientes; a Sociedade Argentina de Reumatologia (SAR) afirma que “até o momento, há poucas informações específicas em relação aos pacientes em tratamento imunossupressor ou com doenças reumatológicas. Porém, e sabendo que a vacinação é um pilar na prevenção de doenças infecciosas em pacientes com doenças reumatológicas, esperamos qualquer publicação de dados confiáveis que nos forneçam respaldo para gerar uma recomendação precisa e segura para todos os nossos pacientes” (8).

Por sua vez, a Sociedade Paraguaia de Reumatologia lembra que as recomendações não têm como objetivo substituir o julgamento do clínico tratante (9).

QUANDO ADMINISTRAR A VACINA NOS PACIENTES REUMATOLÓGICOS?

“As vacinas devem ser administradas preferencialmente quando a doença está na fase calma; também é preferível vacinar antes da imunossupressão planejada, se possível. Mas é claro que isso nem sempre é possível. Uma vacina é mais eficaz quando a quantidade ou nível de imunossupressão é baixo; no entanto, o risco de surto da doença é real e, portanto, não é recomendável reduzir a medicação”, garante a EULAR nas informações publicadas até o momento com base em evidências conhecidas (3).

Grau de imunossupressão

A Sociedade Brasileira de Reumatologia, por meio da sua comissão de doenças endêmicas e infecciosas, publicou um documento com orientações para reumatologistas e pacientes. Até à data, neste país, mais de 6 milhões de pessoas foram vacinadas com os biológicos da Sinovac.

Este documento define claramente a população a que se dirigem as recomendações, ou seja, aquelas pessoas que apresentam doenças reumáticas autoimunes, como artrite reumatoide, espondiloartrite, artrite psoriática, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, síndrome de Sjögren primária, miopatias inflamatórias, vasculite, e, além disso, determina o grau de imunossupressão dos pacientes por meio de uma classificação (Tabela 1) (10).

Tabela 1. Classificação do grau de imunossupressão nos pacientes com doenças reumáticas de acordo com os medicamentos que utilizam

- Sem imunossupressão
- Sem imunossupressão ou tomando hidroxiclороquina, sulfasalazina, corticosteroides tópicos, inalados, intra-articulares, IG intravenosos
- Imunossupressão leve ou de grau baixo
- MTX $\leq 0,4$ mg/ kg/ semana ou ≤ 20 mg/ semana, LEF ≤ 20 mg/ dia, GC ≤ 10 mg/ dia de prednisona ou equivalente
- Imunossupressão moderada ou alta
- GC (> 10 mg/ dia de prednisona o equivalente), pulsos com metilprednisolona, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetil, imunobiológicos (Anti TNFs, anti-IL-17, anti-IL-23, abatacept, tocilizumab, rituximab, belimumab) e inibidores de JAKs.

Por sua vez, o American College of Rheumatology (ACR, pelas suas siglas em inglês) também afirma que os procedimentos aplicados a cada paciente devem fazer parte do protocolo de tomada de decisão compartilhado com eles, “considerando também as condições de saúde subjacentes, nível de atividade da doença, tratamentos atuais, risco de exposição ao SARS-CoV-2 e geografia” (2). Além disso, incluem no seu documento uma tabela com sugestões sobre os diferentes medicamentos que os pacientes reumáticos tomam.

A Tabela 2 mostra os medicamentos usados pelos pacientes reumáticos e as considerações temporais relacionadas à vacinação contra o covid-19.

Tabela 2. Considerações temporais sobre fármacos imunossupressores

Fármacos imunossupressores

Considerações temporais sobre terapia imunomoduladora e vacinação covid-19

Hidroxiclороquina; imunoglobulinas; sulfasalazina; leflunomida; micofenolato; azatioprina; ciclofosfamida (oral); anti-tnfs; il-6r; il-1r; il-17; il 12/23; il23; belimumab; corticoides (mais ainda o equivalente à prednisona <20 mg/24h)

Não precisam modificações

Metotrexato; inibidores de JAK

Suspender uma semana após cada dose da vacina naqueles com doença bem controlada.

Abatacept SC

Suspender abatacept SC uma semana antes e uma semana depois da primeira dose da vacina. Não é necessário ajustes para a segunda dose.

Abatacept IV

Administrar a primeira dose da vacina quatro semanas após a infusão do abatacept e retrazar a seguinte infusão mais uma semana. Não é necessário ajustes para a segunda dose.

Ciclofosfamida IV

Ajuste as administrações de ciclofosfamida IV para que ocorram aproximadamente uma semana depois de cada dose da vacina, se possível.

Rituximab

Iniciar a primeira dose da vacina quatro semanas antes do próximo ciclo. após a segunda dose da vacina, retrazar o rituximab 2-4 semanas se a atividade da doença o permitir.

Portanto, é imprescindível estabelecer um roteiro, um diálogo entre o médico e o paciente para se ter informações precisas, atualizadas e de acordo com a realidade de cada um. Fazemos esta sugestão tendo em vista que, até o momento, todas as análises e publicações realizadas pelas diferentes sociedades de reumatologia recomendam a vacinação contra o covid-19 neste grupo de pacientes.

Decisão compartilhada

Evidências atuais indicam que pacientes com doenças reumáticas apresentam risco aumentado de infecção por COVID-19, mas isso não significa que seja mais grave ou tenha maior risco de mortalidade (11,12,13).

Uma observação inicial indica que os pacientes latino-americanos com doenças reumáticas e covid-19 tiveram mortalidade semelhante aos pacientes do resto do mundo, apesar de necessitarem de maior suporte ventilatório (11). Dados registrados no Brasil revelam que a imunossupressão com esteroides e ciclofosfamida estava associada a piores desfechos em maiores de 50 anos e observaram que o tratamento com agentes biológicos anti-TNF poderia ter efeito protetor (12).

Uma meta-análise recente parece confirmar que os pacientes reumáticos geralmente têm um risco aumentado de contrair a doença, o que é atribuído em princípio ao uso de corticosteroides (altas doses), e reafirma que os pacientes com o uso de biológicos parecem ter um menor risco de apresentar uma doença grave (13).

Em relação à resposta à imunização contra o COVID-19, relatórios preliminares indicam que os pacientes geram anticorpos após a aplicação da vacina. Uma análise recente publicada no *Annals of the Rheumatic Diseases* indica que "as vacinas de mRNA da SARS-CoV-2 levam ao desenvolvimento de anticorpos nos pacientes imunossuprimidos sem efeitos colaterais significativos ou indução de surtos de doenças." Eles acrescentam que, apesar do pequeno tamanho desta coorte, "fomos capazes de demonstrar a eficácia e segurança das vacinas de mRNA" (14). Os resultados publicados suportam que os anticorpos anti-SARS-CoV-2, bem como a atividade neutralizante, podem ser detectados em todos os participantes do estudo. "Os efeitos colaterais foram comparáveis em ambos os grupos. Nenhum efeito adverso sério foi observado e nenhum paciente apresentou um agravamento da doença (14).

Quanto à possibilidade de recaída, indicam que é improvável. "Os resultados preliminares das investigações locais indicam que não. Além disso, em estudos anteriores, nenhum sintoma consistente com doenças autoimunes ou distúrbios inflamatórios foi observado em participantes que receberam uma vacina de mRNA covid-19 em comparação com aqueles que receberam o placebo" (14).

De acordo com as evidências disponíveis, é adequado recomendar a vacinação, exceto para uma contraindicação específica, levando em consideração que os benefícios superam os riscos (1), o que também se aplica aos pacientes com doenças reumáticas. Outro fator a se considerar é que, além da eficácia, a proteção contra as formas graves da doença, incluindo hospitalização e casos graves que podem levar ao óbito, também devem ser avaliadas como benefícios da vacinação (15, 16) conforme mostra a tabela 3.

Tabela 3. Eficácia, proteção contra hospitalização e casos graves por COVID 19 com as vacinas disponíveis

Vacina

Plataforma

Dose



Proteção para hospitalização por covid-19 e morte

Proteção para casos graves

Eficácia

Moderna

ARNm

2

97 %

97 %

94,1 %

Pfizer

ARNm

2

100 %

100 %

95 %

Janssen

Vetores virais

1

100 %

85 %

72 % Estados Unidos; 66 % América Latina; 57 % África do sul (95 % B1.351)

AstraZeneca

Vetores virais

2

100 %

100 %

70 % no geral; 76 % 1 dose.

Novavax

Proteínas

2

100 %



100 %

89,3 % Reino Unido; 60% África do sul (94 % B.1.351).

Sputnik

Vetores virais

2

100 %

100 %

91,6 %

Sinovac

Vírus inativado

2

100 %

83,70 %

50,65 %

Fonte: Adaptado da informação nas referências 15,16 y 17.

CONCLUSÕES

No contexto atual, quando todas as informações sobre a evolução dos pacientes ainda não estão disponíveis, é razoável fazer uma avaliação antes da vacinação. Portanto, é importante que o médico tratante analise cuidadosamente os seguintes pontos:

- O grau de imunossupressão de um determinado paciente
- O esquema de tratamento
- Atividade de doença
- Comorbidades existentes
- História de anafilaxia ou reações alérgicas
- A disponibilidade e o tipo de vacinas na sua região geográfica

De acordo com as considerações anteriores, uma decisão compartilhada entre médico e paciente pode ser tomada de forma adequada quanto às necessidades e possibilidades de vacinação.

Reiteramos que até que mais informações estejam disponíveis sobre o nível de proteção fornecido pelas vacinas covid-19, em condições da vida real, as pessoas que decidem vacinar-se devem seguir todas as medidas de autocuidado conhecidas e comprovadas, a saber:

- Usar uma máscara
- Dois metros de distância de outras pessoas
- Evite aglomerações e locais com pouca ventilação
- Lavagem de mãos
- Isolamento em caso de apresentação de sintomas ou contato com uma pessoa com diagnóstico de covid-19

*Os autores agradecem ao comitê executivo da PANLAR pela amável revisão deste artigo

FONTES RECOMENDADAS

Para obter informações adicionais sobre as vacinas, sugerimos acessar às fontes pertinentes que possam orientar-nos, tais como as relacionadas a seguir:

- OMS:<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
- OPS:<https://www.paho.org/es/vacunas-contracovid-19>
- CDC:<https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>
- Plataforma de seguimiento das vacinas:<https://www.covid-19vaccinetracker.org/>
- FDA:<https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol/enfermedad-del-coronavirus-covid-19>

Referências

1. Fajardo E, Caballero-Uribe Carlo V. Vacunación y enfermedades reumáticas. Una decisión compartida. Parte 1. Seguridad y eficacia. Global Rheumatology DOI:<https://doi.org/10.46856/grp.26.e076>
2. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, Calabrese C, Gravalles EM, Harpaz R, Kroger A, Sadun RE, Turner AS, Anderson Williams E, Mikuls TR. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases - Version 1. Arthritis Rheumatol. 2021 Mar 17. DOI: 10.1002/art.41734. Epub ahead of print. PMID: 33728796.
3. EULAR View point on SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with RMDs. European Alliance of Associations for Rheumatology. 2021. Disponível em:https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm
4. CDC Vaccine Considerations for People with Underlying Medical Conditions Disponível em:<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html> Updated Mar. 12, 2021
5. Recomendaciones sobre la vacunación contra COVID-19 en pacientes con enfermedades autoinmunes. Asociación Colombiana de Reumatología. 2021. Disponível em:<https://asoreuma.org/wp-content/uploads/2021/02/RECOMENDACIONES-SOBRE-LA-VACUNACION-CONTRA-COVID-19.pdf>
6. Vacunación COVID-19: Dudas frecuentes. Sociedad Chilena de Reumatología 2021. Disponível em:<http://www.sochire.cl/ficha.php?id=435>
7. Guía sobre vacunación contra el COVID-19 y enfermedades reumáticas. Sociedad Uruguaya de Reumatología. 2021. Disponível em:<https://www.reumatologia.uy/post/gu%C3%ADa-sobre-vacunaci%C3%B3n-contra-el-covid-19-y-enfermedades-reum%C3%A1ticas>
8. Posición frente a Vacuna SARS CoV 2. Sociedad Argentina de Reumatología 2021. Disponível em:https://www.reumatologia.org.ar/noticias_detalle.php?IdNoticia=1508
9. Vacunación contra COVID-19 y enfermedades reumáticas. Sociedad Paraguaya de Reumatología. 2021. Disponível em: <https://twitter.com/SocPyaReumato/status/1363646607187734528?s=20>

10. Nova atualização para Reumatologistas acerca da vacinação contra Covid-19. Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2021. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/covid-19/nova-atualizacao-para-reumatologistas-acerca-da-vacinacao-contra-covid-19/>

11. Ugarte-Gil, Manuel F., et al. Characteristics Associated with Covid-19 in Patients with Rheumatic Disease in Latin America: Data from the Covid-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. Global Rheumatology, 2020.

12. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, Silva CR, Santos GPJ, Reis-Neto ET, Matos P, Devidé G, Dantas A, Giorgi RD, Marinho AO, Valadares LDA, Melo AKG, Ribeiro FM, Ferreira GA, Santos FPS, Ribeiro SLE, Andrade NPB, Yazbek MA, Souza VA, Paiva ES, Azevedo VF, Freitas ABSB, Provenza JR, Toledo RA, Fontenelle S, Carneiro S, Xavier R, Pileggi GCS, Reis APMG. High Levels of Immunosuppression are Related to Unfavourable Outcomes in Hospitalised Patients with Rheumatic Diseases and COVID-19: First Results of ReumaCoV Brasil Registry. RMD Open. 2021 Jan;7(1):e001461. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001461. Erratum in: RMD Open. 2021 Feb;7(1): PMID: 33510041; PMCID: PMC7844930.

13. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:384-391.

14. Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al. Immunogenicity and Safety of Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Patients with Chronic Inflammatory Conditions and Immunosuppressive Therapy in a Monocentric Cohort. Annals of the Rheumatic Diseases. Published Online First: 24 March 2021. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220272

15. Krammer, F. SARS-CoV-2 Vaccines in Development. Nature 2020; 586:516–27. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>

16. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A Review of the Challenges Assessing the Clinical Efficacy of Vaccines against SARS-CoV-2. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):e26-e35. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33125914; PMCID: PMC7837315.

17. Linde P. El País América ¿Cuál es la mejor vacuna contra la covid-19? ¿Cuál protege más? El porcentaje de eficacia no es la única variable que importa. Disponible em: https://elpais.com/sociedad/2021-04-13/cual-es-la-mejor-vacuna-contra-la-covid-19-cual-protege-mas-el-porcentaje-de-eficacia-no-es-la-unica-variable-que-importa.html?ssm=TW_CC