

# Fatores Associados ao Risco de Infecção e de Hospitalização pelo SARS-Cov-2 em Pacientes Reumáticos: uma Revisão Narrativa

## *Factors Associated with the Risk of Infection and Hospitalization by SARS-Cov-2 in Rheumatic Patients: A Narrative Review*

Camila Fernandes <sup>1</sup>

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0768-9675>

Yuri Quintans Araujo <sup>2</sup>

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8986-546X>

Tiago de Sousa Viana <sup>3</sup>

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9945-3058>

Marcos Vinicios Pitombeira Noronha <sup>4</sup>

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8152-5401>

### Resumo

**INTRODUÇÃO:** A síndrome respiratória aguda grave-coronavírus 2 (SARS-CoV-2), apresenta heterogeneidade clínica, a depender das singularidades dos indivíduos. As doenças reumatológicas, que cursam com alterações imunológicas, além de, necessitarem da terapia imunomodulatória para seu controle, acabam por influenciar na responsividade à infecção pelo SARS-CoV-2. Contudo, tal associação, bem como os fatores de risco e de gravidade, não estão claramente elucidados. **OBJETIVO:** analisar os fatores associados à infecção e à hospitalização de pacientes reumatológicos pelo SARS-CoV-2. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão narrativa, que utilizou as bases de dados PUBMED, Science Direct e o Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), com os descritores “COVID-19”, “Rheumatic Disease” and “Immunosuppression”. Foram selecionadas 11 produções científicas para compor esta revisão. **RESULTADOS:** Doença reumatológica não foi associada à maior suscetibilidade à infecção/hospitalização por SARS-Cov-2. Em relação aos fatores demográficos, a associação com o aumento do risco de adoecimento/internação por COVID-19 não foi convergente. As comorbidades foram apontadas como fator de maior propensão para a infecção viral, já quanto às drogas antirreumáticas, houve divergências. **CONCLUSÕES:** O presente estudo verificou que pacientes reumatológicos apresentaram suscetibilidade semelhante à infecção/hospitalização da população geral. A idade avançada e a presença de comorbidades foram associados ao risco aumentado de infecção grave e hospitalização por COVID-19. Quanto à terapia imunossupressora, pacientes em uso de Rituximabe ou de glicocorticosteróides de forma crônica, apresentaram maior taxa de hospitalização e infecção grave por COVID-19, com aquele aumentando ainda o risco de morte. Já o uso de anti-TNF alfa apresentou efeito protetor. Entretanto, destaca-se que os achados são preliminares e dependem de novos estudos conduzidos na área para a tomada de decisão.

**Palavras-chave:** covid-19. doenças reumáticas. imunossupressão.

### Abstract

**INTRODUCTION:** The severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) presents clinical heterogeneity, depending on the singularities of the individuals. Rheumatic diseases, which course with immunological alterations, in addition to requiring immunomodulatory therapy for their control, end up influencing the responsiveness to SARS-CoV-2 infection. However, this association, as well as the risk and severity factors, have not

<sup>1</sup> Universidade Federal do Ceará, Brasil. E-mail: [cami.fernandes@uece.br](mailto:cami.fernandes@uece.br)

<sup>2</sup> Universidade Estadual do Ceará, Brasil. E-mail: [yuri.quintans@aluno.uece.br](mailto:yuri.quintans@aluno.uece.br)

<sup>3</sup> Universidade Estadual do Ceará, Brasil. E-mail: [tiago.viana@aluno.uece.br](mailto:tiago.viana@aluno.uece.br)

<sup>4</sup> Universidade Estadual do Ceará, Brasil. E-mail: [vinicios.noronha@aluno.uece.br](mailto:vinicios.noronha@aluno.uece.br)

been clearly elucidated. **PURPOSE:** to analyze the factors associated with infection and hospitalization of rheumatologic patients by SARS-Cov-2. **MATERIALS AND METHODS:** This is a narrative literature review, which used the PUBMED, Science Direct and the Regional Portal of the Virtual Health Library (VHL) databases, with the descriptors "COVID-19", "Rheumatic Disease" and "Immunosuppression". 11 scientific productions were selected to compose this review. **RESULTS:** Rheumatic disease was not associated with increased susceptibility to infection/hospitalization by SARS-Cov-2. Regarding demographic factors, the association with increased risk of illness/hospitalization due to COVID-19 was not convergent. Comorbidities were identified as a factor of greater propensity for viral infection, as for anti-rheumatic drugs, there were divergences. **CONCLUSIONS:** The present study found that rheumatologic patients had similar susceptibility to infection/hospitalization as the general population. Advanced age and the presence of comorbidities were associated with an increased risk of severe infection and hospitalization for COVID-19. As for immunosuppressive therapy, patients using rituximab or glucocorticosteroids chronically had a higher rate of hospitalization and severe infection by COVID-19, with the former still increasing the risk of death. The use of anti-TNF alpha presented a protective effect. However, it is noteworthy that the findings are preliminary and depend on new studies in the area for decision making.

**Keywords:** covid-19. rheumatic diseases. immunosuppression.

## Introdução

A síndrome respiratória aguda grave-coronavírus 2 (SARS-CoV-2) surgiu na China no final de dezembro de 2019<sup>1</sup>. A COVID-19 é caracterizada por uma heterogeneidade clínica significativa, que pode variar de condições assintomáticas a potencialmente fatais, estando as características individuais dos pacientes infectados relacionados aos diferentes desfechos observados<sup>2</sup>. O surgimento e a rápida disseminação global da pandemia da doença associada à COVID-19 levantaram várias questões na comunidade médica sobre o risco de infecção e os fatores de riscos em pacientes com doenças reumáticas autoimunes<sup>3</sup>.

As doenças reumáticas autoimunes são caracterizadas por funcionamento irregular do sistema imunológico e inflamação mediada por imunidade nos tecidos-alvo<sup>4</sup>. Nesse contexto, sendo a COVID-19 uma nova doença infecciosa, a resposta do paciente reumatológico pode estar associada a um risco aumentado de infecção grave, com manifestações inflamatórias pulmonares e sistêmicas graves relacionadas a um possível mecanismo de hiperinflamação<sup>5</sup>. Dessa forma, indivíduos com doenças reumáticas parecem apresentar um risco aumentado de

infecção pelo SARS-Cov-2, com morbidade significativa<sup>6</sup>.

Nessa perspectiva, uma grande importância na mortalidade associada à infecção por coronavírus em pacientes reumatológicos foi dada às comorbidades concomitantes dos pacientes<sup>4</sup>. Para COVID-19, uma correlação próxima foi encontrada com diabetes, hipertensão, doença cardiovascular e, em menor extensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença hepática crônica e doenças malignas<sup>7</sup>. Desse modo, é de grande relevância o entendimento da relação entre a COVID-19 e a população de pacientes que sofrem de doenças imunoreumatológicas.

No entanto, a compreensão dos fatores associados a maiores taxas de infecção e de hospitalização pelo SARS-CoV-2 no contexto das doenças reumatológicas permanece incerta, levando a incertezas quanto ao manejo desses doentes, especialmente para aqueles que tomam imunossuppressores ou imunomoduladores<sup>8</sup>. Neste sentido, justifica-se a realização desse trabalho, de forma a investigar a resposta de pacientes reumatológicos à infecção pelo SARS-CoV-2 e os fatores de risco associados.

Desse modo, o presente estudo tem como objetivo analisar, com base na

literatura vigente, os fatores de risco associados à infecção e à hospitalização de pacientes reumatológicos pelo SARS-Cov-2.

## Materiais e Métodos

### Amostra e tipo de estudo

Esta pesquisa bibliográfica foi conduzida a partir de uma revisão de literatura, buscando uma abordagem narrativa. Esse tipo de pesquisa tem como base a análise do material pela organização e pela interpretação no atendimento ao objetivo da investigação<sup>9</sup>.

### Delineamento da pesquisa

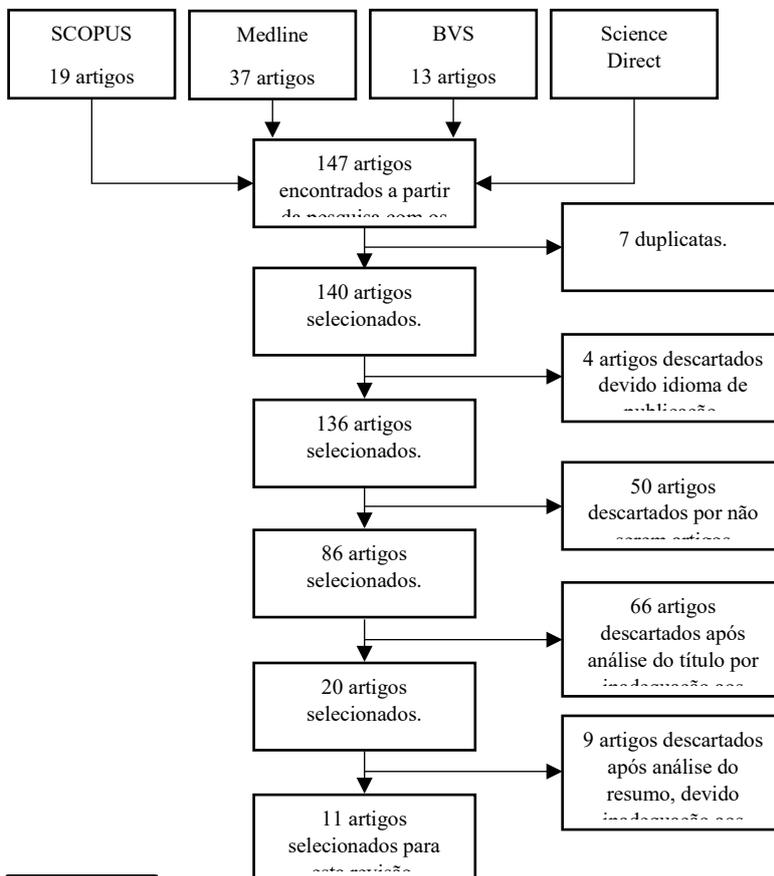
As fontes de pesquisa utilizadas foram as bases de dados bibliográficas MEDLINE via PUBMED, Science Direct, Scopus, além do banco de dados Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), fazendo uso dos seguintes descritores MeSH (Medical Subject Headings): “COVID-19”, “Rheumatic

*Disease*”, “*Immunosuppression*” e de suas combinações, utilizando o operador booleano “AND”.

### Crítérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão para a seleção de artigos científicos foram: artigos originais com abordagem referente ao assunto publicados entre 01 de março 2020 e 15 de junho de 2021 (período das buscas) nos idiomas português, inglês e espanhol. Produções envolvendo população pediátrica, revisões de literatura, série de casos, opiniões de especialistas, editoriais e artigos em duplicatas ou com assunto divergente do interesse do estudo em questão foram excluídos. Assim, a partir da busca através dos descritores, realizada de 15 de maio a 15 de junho de 2021, e após aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionadas 11 produções científicas para compor esta revisão (Figura 1). Os números trazidos por cada um dos artigos incluídos podem ser acompanhados na Tabela 1.

Figura 1. Diagrama de Fluxo da seleção de artigos para esta revisão narrativa.



**Tabela 1.** Resumo das principais características dos estudos selecionados para revisão.

Referência	Tipo de estudo	Objetivos	Nº de Pacientes Reumáticos Internados por Covid-19	Nº de Mortos	Principais Achados
Arleo T. et al. Clin Rheumatol. 2021. 9:1–10 <sup>13</sup> .	Estudo de Coorte Monocêntrico	Determinar o curso clínico e os resultados em pacientes com doença reumática com doença por coronavírus 2019 (COVID-19) e comparar os resultados com pacientes não infectados	48,6% (34/70)	8,6% (6/70)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 49% dos pacientes que foram internados usaram glicocorticoides orais com mais frequência do que aqueles tratados ambulatorialmente (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Todos os 10 pacientes em uso de medicamentos anti-TNF<math>\alpha</math> foram tratados ambulatorialmente (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Aqueles hospitalizados com COVID-19 precisaram com mais frequência de intubação na UTI [17 (50%) vs 27 (26%), <math>p = 0,01</math>] e de intubação [10 (29%) vs 6 (6%), <math>p &lt; 0,01</math>] do que pacientes não infectados e apresentaram maiores taxas de mortalidade [6 (18%) vs 3 (3%), <math>p &lt; 0,01</math>].</li> <li>• Dos seis pacientes com COVID-19 que morreram, apenas um era de ascendência africana (<math>p = 0,03</math>)</li> </ul>
D'Silva KM et al. Ann Rheum Dis. 2020. Volume 79 <sup>14</sup> .	Estudo de Coorte Comparativo Multicêntrico	Investigar diferenças nas manifestações e resultados da infecção por doença de coronavírus 2019 (COVID-19) entre aqueles com e sem doença reumática.	44,2% (23/52)	5,8% (3/52)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com e sem doença reumática apresentaram sintomas e achados laboratoriais semelhantes.</li> <li>• Uma proporção semelhante de pacientes com e sem doença reumática foi hospitalizada [23 (44%) vs 42 (40%), <math>p=0,50</math>].</li> <li>• Aqueles com doença reumática necessitaram de internação em terapia intensiva e ventilação mecânica com mais frequência [11 (48%) vs 7 (18%), OR 3,11 (IC 95% 1,07 a 9,05)]</li> <li>• A mortalidade foi semelhante entre os dois grupos [3 (6%) vs 4 (4%), <math>p=0,69</math>]</li> </ul>
Fredi M. et al. The Lancet Rheumatology. 2020. Volume 2 <sup>11</sup> .	Estudo Observacional e Estudo de caso-controle monocêntrico	Analisar o curso da síndrome aguda respiratória grave da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas que vivem em um distrito da Lombardia com alta prevalência de COVID-19	72,3% (47/65)	15,4% (10/65)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De 1.525 pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas: 117 (8%) apresentavam sintomas compatíveis com COVID-19. 65 pacientes tiveram uma confirmação de infecção por SARS-CoV-2 por SWAB, enquanto 52 apresentaram um espectro de sintomas indicativos de COVID-19, mas não foram testados.</li> <li>• 47 (72%) dos 65 pacientes com COVID-19 confirmado desenvolveram pneumonia que demandou internação hospitalar</li> <li>• 12 (10%) mortes ocorreram entre os 117 pacientes com COVID-19 confirmado ou suspeito</li> <li>• Pacientes falecidos com COVID-19 confirmado eram mais velhos que os sobreviventes [idade mediana de 78,8 anos (IQR 75,3–81,3) vs 65,5 anos (53,3–74,0); <math>p=0,0002</math>]</li> <li>• Não foram observadas diferenças de sexo, comorbidades ou terapias entre os pacientes falecidos e os sobreviventes</li> </ul>

Referência	Tipo de estudo	Objetivos	Nº de Pacientes Reumáticos Internados por Covid-19	Nº de Mortos	Principais Achados
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• O estudo caso-controle incluiu 26 pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas e pneumonia por COVID-19 e 62 controles pareados</li> <li>• Não foram encontradas diferenças significativas entre casos e controles na duração dos sintomas de COVID-19 antes da admissão, na duração da permanência no hospital ou no sistema local de pontuação de radiografia de tórax</li> <li>• Glicocorticoides foram usados para manifestações respiratórias graves relacionadas ao envolvimento pulmonar em 17 (65%) de 26 casos e tocilizumab em seis (23%) de 26 casos.</li> <li>• Eventos trombóticos ocorreram em quatro (15%) dos 26 casos</li> <li>• Quatro (15%) dos 26 casos e seis (10%) dos 62 controles morreram durante o período do estudo</li> </ul>
Marques CDL et al. RMD Open. 2021. Volume 7 <sup>5</sup> .	Estudo de Coorte Observacional Retrospectivo Multicêntrico	Avaliar os fatores de risco associados a desfechos desfavoráveis: atendimento de emergência, hospitalização, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação mecânica e óbito em pacientes com doença reumática imunomediada (IMRD) e COVID-19	32,9% (110/334)	8,4% (28/334)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 334 participantes foram inscritos, a maioria mulheres, com idade média de 45 anos; lúpus eritematoso sistêmico foi o IMRD mais frequente (32,9%)</li> <li>• O atendimento de emergência foi necessário em 160 pacientes, 33,0% foram internados, 15,0% foram internados na UTI e 10,5% foram submetidos à ventilação mecânica; 28 pacientes (8,4%) morreram</li> <li>• No modelo de ajuste multivariado para atendimento de emergência, diabetes [razão de prevalência, RP 1,38; (IC 95% 1,11 a 1,73); p=0,004], doença renal [RP 1,36; (IC 95% 1,05 a 1,77); p=0,020], glicocorticoides orais [RP 1,49; (IC 95% 1,21 a 1,85); p&lt;0,001] e pulsoterapia com metilprednisolona [RP 1,38; (IC 95% 1,14 a 1,67); p=0,001] permaneceram significativos</li> <li>• Para internação, idade &gt;50 anos [RP 1,89; (IC 95% 1,26 a 2,85); p=0,002], não uso de inibidor do fator de necrose tumoral (TNFi) [RP 2,51; (IC 95% 1,16 a 5,45); p=0,004] e metilprednisolona pulsoterapia [RP 2,50; (IC 95% 1,59 a 3,92); p &lt;0,001] permaneceram significativos</li> <li>• Para admissão na UTI, glicocorticoides orais [RP 2,24; (IC 95% 1,36 a 3,71); p&lt;0,001] e pulsoterapia com metilprednisolona [RP 1,65; (IC 95% 1,00 a 2,68); p&lt;0,043] permaneceram significativos</li> <li>• As duas variáveis associadas ao óbito foram pulsoterapia com metilprednisolona ou ciclofosfamida [RP 2,86; (IC 95% 1,59 a 5,14); p&lt;0,018]</li> </ul>

Referência	Tipo de estudo	Objetivos	Nº de Pacientes Reumáticos Internados por Covid-19	Nº de Mortos	Principais Achados
PAPA N. et al. Therapeutic Advances In Musculoskeletal Disease. 2020. Volume 12 <sup>7</sup> .	Estudo Observacional Monocêntrico	Descrever a prevalência e a gravidade do COVID-19 em uma grande coorte de pacientes com Esclerose Sistêmica durante a epidemia de SARSCOV-2 em uma área de alta prevalência da infecção na Itália.	100% (2/2)	50% (1/2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um total de 526 pacientes com ES foram contatados e entrevistados. Deles, 270 e 256 tinham ES cutânea limitada e cutânea difusa, respectivamente</li> <li>Doença Intersticial Pulmonar esteve presente em 45% dos pacientes e a maioria (68,2%) foi tratada com terapia imunossupressora</li> <li>Apenas dois pacientes foram hospitalizados por COVID-19 pneumonia, e um deles morreu apesar do suporte ventilatório invasivo</li> <li>Mais 11 pacientes relataram sintomas semelhantes aos da gripe compatíveis com uma forma leve de COVID-19</li> </ul>
Pistone A.; Tant, L.; Soyfoo, MS. Rheumatology in Practice. 2020. Volume 4 <sup>1</sup> .	Estudo Observacional Retrospectivo Monocêntrico	Pouco se sabe sobre a incidência e consequências da infecção por doença de coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes com doenças reumáticas. Para melhorar nosso conhecimento neste campo, coletamos dados de pacientes com doenças reumáticas inflamatórias que desenvolveram infecção por COVID-19	30,4% (7/23)	4,3% (1/23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um total de 23 pacientes desenvolveram infecção por COVID-19</li> <li>Sete pacientes necessitaram de internação [feminino 57%, idade média 59 +/- 9 anos], e 16 pacientes foram acompanhados ambulatorialmente [feminino 80%, idade média 50 +/- 14 anos]</li> <li>Todos os pacientes internados apresentavam mais de uma comorbidade</li> <li>No momento da infecção, todos os pacientes estavam em terapia imunossupressora composta por DARMDS sintéticos convencionais e/ou bioterapia, com ou sem Corticosteroides</li> <li>Os sintomas mais comuns dos pacientes infectados por COVID-19 foram febre, dispneia, tosse e fadiga</li> <li>O tempo médio de internação foi de 21 +/- 19 dias</li> <li>Três pacientes desenvolveram SDRA, incluindo um que morreu</li> </ul>
SARZI-PUTTINI, Piercarlo et al. Journal of Autoimmunity. 2021. Volume 116 <sup>10</sup> .	Estudo Observacional Retrospectivo Multicêntrico	Determinar se os pacientes que recebem tratamento biológico ou com pequenas moléculas são mais suscetíveis ao desenvolvimento de COVID-19 do que a população em geral.	29,8% (14/47)	14,9% (7/47)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Todos os pacientes com COVID-19 (47) tinham história de 13,25 (DP 9,43) anos de duração da doença com atividade moderada/alta da doença em 72,3%.</li> <li>As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (14 pacientes, 29,7%) e doenças pulmonares (10 pacientes, 21,2%); os dados de comorbidade não foram diferentes nos pacientes reumáticos sem COVID-19. Dos 47 sujeitos, 16 (34%) relataram 2 comorbidades médicas e 16 (31,9%) relataram 3 ou mais comorbidades.</li> <li>Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação ao tratamento com bDMARD ou corticosteróide sistêmico;</li> <li>40% dos pacientes em ambos os grupos estavam recebendo monoterapia.</li> </ul>

Referência	Tipo de estudo	Objetivos	Nº de Pacientes Reumáticos Internados por Covid-19	Nº de Mortos	Principais Achados
					<ul style="list-style-type: none"> <li>A taxa geral de infecção foi de 0,65 e o risco bruto de fatalidade de casos (CFR) nos pacientes com COVID-19 foi de 14,9%.</li> <li>Não houve diferença na taxa de mortalidade entre os pacientes que receberam os diferentes medicamentos biológicos individuais ou pequenas moléculas, mas houve uma tendência, embora não significativa, de mais infecções entre os pacientes que receberam inibidores do fator de necrose tumoral.</li> </ul>
Santos CS et al. Clin Rheumatol. 2020. Volume 39 <sup>6</sup> .	Estudo Observacional Prospectivo Monocêntrico	Descrever as características epidemiológicas dos pacientes com doenças reumáticas internados com COVID-19 e determinar os fatores de risco associados à mortalidade em um ambiente hospitalar de terceiro nível em León, Espanha.	100% (38/38)	26,3% (10/38)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes que morreram de COVID-19 tinham marcadores de hiperinflamação mais altos do que os pacientes que sobreviveram: proteína C reativa [181 (IQR 120-220) vs 107,4 (IQR 30-150); <i>p</i> 0,05]; lactato desidrogenase [641,8 (IQR 465,75-853,5) vs 361 (IQR 250-450), <i>p</i> 0,03]; ferritina sérica [1026 (IQR 228,3-1536,3) vs 861,3 (IQR 389-1490,5), <i>p</i> 0,04]; D-dímero [12.019,8 (IQR 843,5-25.790,5) vs 1544,3 (IQR 619-1622), <i>p</i> 0,04].</li> <li>Fatores de risco que foram associados à mortalidade: atividade da doença reumática (<i>p</i> 0,003), dislipidemia (<i>p</i> 0,01), doença cardiovascular (<i>p</i> 0,02) e doença pulmonar intersticial (<i>p</i> 0,02).</li> <li>A atividade da doença reumática foi significativamente associada à febre (<i>p</i> 0,05), doença pulmonar intersticial (<i>p</i> 0,03), doença cardiovascular (<i>p</i> 0,03) e dislipidemia (<i>p</i> 0,01).</li> </ul>
SANTOS C. et al. Rmd Open. 2021. Volume 7 <sup>12</sup> .	Estudo Observacional Retrospectivo Monocêntrico	Estimar a taxa de infecção por COVID-19 em pacientes tratados com medicamentos biológicos modificadores da doença (bDMARDs) para doenças reumáticas inflamatórias (DRM), determinar a influência do tratamento com agentes biológicos como fatores de risco ou de proteção e estudar o prognóstico de pacientes com doenças reumáticas doenças que recebem agentes biológicos em comparação com a população geral em um ambiente hospitalar de terceiro nível em León, Espanha.	10% (4/10)	5% (2/40)	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 pacientes de um total de 820 pacientes com doenças reumáticas (4,8%) recebendo bDMARDs contraíram COVID-19 e 4 necessitaram de atendimento hospitalar.</li> <li>A taxa bruta de incidência de COVID-19 que requer cuidados hospitalares na população geral foi de 3,6% e foi de 0,89% no grupo com doenças reumáticas subjacentes.</li> <li>90% dos pacientes que receberam bDMARDS com COVID-19 não precisaram de hospitalização.</li> <li>Pacientes com doenças reumáticas que testaram positivo para COVID-19 eram mais velhos [feminino: idade mediana 60,8 IQR 46-74; masculino: idade mediana 61,9 IQR 52-70,3] do que</li> </ul>

Referência	Tipo de estudo	Objetivos	Nº de Pacientes Reumáticos Internados por Covid-19	Nº de Mortos	Principais Achados
					aqueles que foram negativos para COVID-19 [feminino: idade mediana 58,3 IQR 48-69; masculino: idade mediana 56,2 IQR 47-66].
SCIRE, C.A. et al. Clinical And Experimental Rheumatology. 2020. Volume 38 <sup>2</sup> .	Estudo Observacional Retrospectivo Multicêntrico	Monitorar o COVID-19 em pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas (DRMs),	69,8% (162/232)	19% (44/232)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A população era composta principalmente por pacientes idosos (média de idade 62,2 anos), que faziam uso de corticosteroides (51,7%) e sofriam de multimorbidades (mediana de comorbidades 2).</li> <li>A artrite reumatoide foi a doença mais frequente (34,1%), seguida de espondiloartrite (26,3%), doença do tecido conjuntivo (21,1%) e vasculite (11,2%).</li> <li>A maioria dos casos tinha doença ativa (69,4%).</li> <li>A apresentação clínica da COVID-19 foi típica, com sintomas sistêmicos (febre e astenia) e respiratórios.</li> <li>O desfecho geral foi grave, com altas frequências de internação (69,8%), oxigênio de suporte respiratório (55,7%), ventilação não invasiva (20,9%) ou ventilação mecânica (7,5%) e 19% dos óbitos.</li> <li>Pacientes do sexo masculino geralmente manifestaram pior prognóstico.</li> </ul>
ZHONG J. et al. The Lancet Rheumatology. 2020. Volume 2 <sup>4</sup> .	Estudo Observacional Retrospectivo Multicêntrico	Investigar a suscetibilidade ao COVID-19 em pacientes com doenças reumáticas autoimunes durante a pandemia de COVID-19.	Não Informado	Não Informado	<ul style="list-style-type: none"> <li>A taxa geral de COVID-19 em pacientes com doença reumática autoimune na população do estudo foi de 0,43% (27 de 6.228 pacientes).</li> <li>O COVID-19 foi diagnosticado em 27 (63%) de 43 pacientes com doença reumática e em 28 (34%) de 83 sem doença reumática [OR 2,68 (IC 95% 1.14-6.27); p=0.023].</li> <li>Pacientes com doença reumática que estavam tomando hidroxicloroquina tiveram um risco menor de infecção por COVID-19 do que pacientes tomando outros medicamentos antirreumáticos modificadores da doença [OR 0,09 (IC 95% 0,01-0,94); p = 0,044].</li> <li>Além disso, o risco de COVID-19 aumentou com a idade [OR 1,04 (IC 95% 1,01-1,06); p=0,0081].</li> </ul>
<b>TOTAL</b>			47,4% (441/930)	12% (112/930)	

Referência	Tipo de estudo	Objetivos	Nº de Pacientes Reumáticos Internados por Covid-19	Nº de Mortos	Principais Achados

**Tabela 2.** Resumo dos principais resultados com significância estatística por artigo incluído do estudo

Referência	Variáveis com Significância Estatística
Arleo T. et al. Clin Rheumatol. 2021. 9:1–10 <sup>13</sup> .	<p><b>Necessidade de Hospitalização</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade (ser mais velho) (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Comorbidade: Doença Renal (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Comorbidade: Insuficiência Cardíaca (<math>p = 0,02</math>)</li> <li>• Tipo de Doença Reumática: Polimialgia Reumática ou Arterite de Células Gigantes (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Uso Crônico de Glicocorticoides (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Fator Protetor: Doença Inflamatória Intestinal (<math>p = 0,03</math>), uso de DARMD biológico (<math>p = 0,02</math>), uso de anti-TNFalfa (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> </ul> <p><b>Pacientes Hospitalizados com COVID-19 vs. Pacientes Hospitalizados sem COVID-19</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais pacientes com Polimialgia Reumática ou com Arterite de Células Gigantes no grupo com COVID-19 (<math>p = 0,04</math>)</li> <li>• Pacientes não infectados recebiam mais frequentemente hidroxicloroquina (<math>p = 0,03</math>)</li> <li>• Pacientes do grupo com COVID-19 tiveram maiores picos de Proteína C Reativa (<math>p &lt; 0,01</math>) e menores valores mínimos de Albumina (<math>p = 0,02</math>) durante sua primeira internação</li> <li>• Pacientes com COVID-19 tiveram maior permanência hospitalar (<math>p = 0,03</math>), mais admissões em UTI (<math>p = 0,01</math>) e maior necessidade de Intubação (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Pacientes com COVID-19 precisaram de mais dias de ventilador (<math>p = 0,02</math>) e morreram mais durante a internação (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> </ul> <p><b>Pacientes Admitidos com COVID-19: Sobreviventes vs aqueles que faleceram</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que morreram eram mais velhos (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Fator de proteção: raça Afro-americana (<math>p = 0,03</math>)</li> <li>• Admissão em UTI e morte (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• Necessidade de ventilação e morte (<math>p = 0,03</math>)</li> </ul>
D'Silva KM et al. Ann Rheum Dis. 2020. Volume 79 <sup>14</sup> .	<p><b>Pacientes com COVID-19: Portadores de Doença Reumática vs Não Portadores de Doença Reumática</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comorbidades: Doença Arterial Coronariana (<math>p = 0,03</math>), Doença Intersticial Pulmonar (<math>p = 0,01</math>) e Apneia Obstrutiva do Sono (<math>p = 0,03</math>) foram mais comuns no grupo com doença reumática</li> <li>• Necessidade de Admissão em UTI/ Ventilação Mecânica foi maior no grupo com doença reumática (<math>p = 0,01</math>)</li> <li>• Maior necessidade de Ventilação Mecânica no grupo com doença reumática (<math>p = 0,02</math>)</li> </ul> <p><b>Pacientes Reumáticos com COVID-19: Necessidade de Hospitalização</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo que necessitou de Hospitalização tinha mais Idade (mais velhos) (<math>p = 0,05</math>), mais comorbidades (<math>p = 0,03</math>) e mais diabetes (<math>p = 0,04</math>)</li> </ul>
Fredi M. et al. The Lancet Rheumatology. 2020. Volume 2 <sup>11</sup> .	<p><b>Pacientes portadores de Doença Reumática: Casos Confirmados de COVID-19 vs Casos Suspeitos de COVID-19</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos confirmados eram mais velhos (<math>p = 0,001</math>) e tinham maiores taxas de comorbidades como Hipertensão Arterial Sistêmica (<math>p = 0,031</math>) e obesidade (<math>p = 0,059</math>)</li> </ul> <p><b>Entre os Pacientes portadores de Doença Reumática com COVID-19 confirmada</b></p>

Referência	Variáveis com Significância Estatística
	<ul style="list-style-type: none"> <li>O grupo que necessitou de hospitalização era mais velho (p=0,036)</li> <li>O grupo dos que faleceram eram mais velhos (p=0,0002)</li> </ul> <p><b>Estudo Caso-Controlle entre pacientes Hospitalizados por COVID-19 Com Doença Reumática (Casos) vs Sem Doença Reumática (Controle)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>O menor número de linfócitos registrado (linfopenia mais profunda) foi registrado no grupo dos Casos (p=0,021)</li> </ul>
<p>Marques CDL et al. RMD Open. 2021. Volume 7<sup>5</sup>.</p>	<p><b>Necessidade de atendimento no Departamento de Emergência por Pacientes Reumáticos com COVID-19 Confirmada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inatividade no trabalho (p=0,002), presença de diabetes (p=0,008), hipertensão (p=0,020), hipotireoidismo (p=0,030), doença renal (p=0,046), uso de corticosteroide oral (p&lt;0,001) e pulsoterapia com metilprednisolona (p=0,018) foram implicados em maior necessidade de atendimento no Departamento de Emergência</li> <li>Considerando o ajuste multivariável usando o modelo de Poisson, a diabetes, a doença renal, o uso de glicocorticoides orais e a pulsoterapia com metilprednisolona permaneceram significativos</li> </ul> <p><b>Pacientes Reumáticos com COVID-19 Confirmada: Necessidade de Hospitalização</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não usar inibidores do TNFalfa foi associado a maior necessidade de hospitalização (p=0,007)</li> <li>Considerando associações binárias, uma maior necessidade de hospitalização foi associada à idade &gt; 50 anos (p=0,002), não usar inibidor de TNF (p=0,005), uso de glicocorticoides orais (p=0,005), uso de glicocorticoides orais em doses superiores a 20mg/dia (p=0,007) e pulsoterapia com metilprednisolona como tratamento da doença reumática (p=0,014)</li> <li>Considerando a análise multivariável usando o modelo de Poisson, idade &gt; 50 anos, não usar inibidor de TNF e a pulsoterapia com metilprednisolona se mantiveram estatisticamente significante</li> </ul> <p><b>Pacientes Reumáticos com COVID-19 Confirmada: Admissão em UTI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de glicocorticoides orais (p=0,001), não usar inibidor de TNF e pulsoterapia com metilprednisolona ou ciclofosfamida como tratamento de doença reumática (p=0,042)</li> <li>Considerando a análise multivariável usando o modelo de Poisson, o uso de corticosteroides orais e a pulsoterapia com metilprednisolona se mantiveram estatisticamente significante, enquanto a doença Lúpus Eritematoso Sistêmico mostrou-se como possível efeito protetor para admissão em UTI</li> </ul> <p><b>Pacientes Reumáticos com COVID-19 Confirmada: Risco de Morte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não usar inibidores de TNF e pulsoterapia com metilprednisolona ou ciclofosfamida como tratamento de doença reumática foram associados com risco aumentado de morte (P 0,018)</li> </ul>
<p>PAPA N. et al. Therapeutic Advances In Musculoskeletal Disease. 2020. Volume 12<sup>7</sup>.</p>	<p><b>Artigo Não Apresentou Análise Estatística</b></p>
<p>Pistone A.; Tant, L.; Soyfoo, MS . Rheumatology Advances in Practice. 2020. Volume 4<sup>1</sup>.</p>	<p><b>Artigo Não Apresentou Análise Estatística</b></p>
<p>SARZI-PUTTINI, Piercarlo et al. Journal of Autoimmunity. 2021. Volume 116<sup>10</sup>.</p>	<p><b>Artigo não apresentou resultados com significância estatística.</b></p>
<p>Santos CS et al. Clin Rheumatol. 2020. Volume 39<sup>6</sup>.</p>	<p><b>Pacientes com doença reumática e COVID-19 confirmado sobreviventes vs Pacientes com doença reumática e COVID-19 confirmado falecidos: comorbidades.</b></p>

Referência	Variáveis com Significância Estatística
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensão arterial [9 (90%) vs 14 (50%); OR 9 (IC 95% 1,0 - 80,8); <i>p</i> 0,049], dislipidemia [9 (90%) vs 12 (43%); OR 12 (IC 95% 1,33-108); <i>p</i> 0,03], diabetes [9 (90%) vs 6 (28%); OR 33 (IC 95% 3,46 - 314,55); <i>p</i> 0,002], doença pulmonar intersticial [6 (60%) vs 6 (21%); OR 5,5 (IC 95% 1,16 - 26); <i>p</i> 0,03], doença cardiovascular [8 (80%) vs 11 (39%); OR 6,18 (95% IC 1,10 - 34,7); <i>p</i> 0,04] foram associado a maior mortalidade dos pacientes reumáticos com COVID-19 confirmado.</li> </ul> <p><b>Pacientes com doença reumática e COVID-19 confirmado sobreviventes vs Pacientes com doença reumática e COVID-19 confirmado falecidos: atividade de doença.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um índice moderado/alto de atividade da doença reumática [7 (25%) vs 6 (60%); OR 41,4 (4,23 - 405.23), <i>p</i> 0.04] foi associado a maior risco de mortalidade nos pacientes reumáticos com COVID-19 confirmado.</li> <li>A atividade da doença reumática foi significativamente associada à febre (<i>p</i> 0,05), doença pulmonar intersticial (<i>p</i> 0,03), doença cardiovascular (<i>p</i> 0,03) e dislipidemia (<i>p</i> 0,01).</li> </ul> <p><b>Pacientes com doença reumática e COVID-19 confirmado sobreviventes vs Pacientes com doença reumática e COVID-19 confirmado falecidos: marcadores de inflamação.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes que morreram de COVID-19 tinham marcadores de hiperinflamação mais altos do que os pacientes que sobreviveram: proteína C reativa [181 (IQR 120-220) vs 107,4 (IQR 30-150); <i>p</i> 0,05]; lactato desidrogenase [641,8 (IQR 465,75-853,5) vs 361 (IQR 250-450); <i>p</i> 0,03]; ferritina sérica [1026 (IQR 228,3-1536,3) vs 861,3 (IQR 389-1490,5); <i>p</i> 0,04]; D-dímero [12.019,8 (IQR 843,5-25.790,5) vs 1544,3 (IQR 619-1622); <i>p</i> 0,04].</li> </ul>
<p>SANTOS C. et al. Rmd Open. 2021. Volume 7<sup>12</sup>.</p>	<p><b>Pacientes Reumáticos com COVID-19 confirmado vs COVID-19 descartado: idade e sexo.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sexo masculino e idade &gt; 60 anos foi associado a maior risco de infecção pelo Sars-CoV-2 na população do estudo (<i>p</i> 0,03).</li> </ul> <p><b>Paciente Reumáticos com COVID-19 confirmado vs COVID-19 descartado: comorbidades.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entre as comorbidades avaliadas, pacientes com hipertensão [45% vs 26%, OR 2,25 (IC 95% 1,18 - 4,27), <i>p</i> 0,02] e pacientes com doença cardiovascular [23% vs 9,6%, OR 2,73 (IC 95% 1,25 - 5,95), <i>p</i> 0,02] apresentaram risco maior de infecção pelo Sars-CoV-2 na população do estudo.</li> </ul> <p><b>Paciente Reumáticos com COVID-19 confirmado vs COVID-19 descartado: tabagismo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paciente fumante [13% vs 4,6%, OR 2,95 (IC 95% 1,09 - 7,98), <i>p</i> 0,04] apresenta risco aumentado para infecção pelo Sars-CoV-2 na população do estudo.</li> </ul> <p><b>Paciente Reumáticos com COVID-19 confirmado vs COVID-19 descartado: terapêutica específica.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes que faziam uso do rituximab [20% vs 8%, 2,28 (IC 95% 1,24 - 6,32); <i>p</i> 0,02] e uma dose mais alta de glicocorticoides [OR 2,5 (IC 95% 1,3 - 10,33); <i>p</i> 0,02] eram mais propensos a infecção pelo Sars-CoV-2.</li> <li>Os pacientes tratados com inibidores de IL-6 [2,5% vs 14%, OR 0,16, (IC 95% 0,10 - 0,97); <i>p</i> 0,03] eram menos propensos a infecção pelo Sars-CoV-2.</li> </ul>
<p>SCIRE, C.A. et al. Clinical And Experimental Rheumatology. 2020. Volume 38<sup>2</sup>.</p>	<p><b>Artigo não apresentou resultados com significância estatística.</b></p>
<p>ZHONG J. et al. The Lancet Rheumatology. 2020. Volume 2<sup>4</sup>.</p>	<p><b>Pacientes com doença reumática e com COVID-19 vs Paciente sem doença reumática e com COVID-19: idade</b></p>

Referência	Variáveis com Significância Estatística
	<ul style="list-style-type: none"> <li>O risco de COVID-19 aumentou com a idade após ajuste para sexo e doença reumática [OR 1,04 (IC 95% 1,01 - 1,06); p=0,0081].</li> </ul> <p><b>Pacientes com doença reumática e com COVID-19 vs Paciente sem doença reumática e com COVID-19: risco de infecção.</b>                      Paciente com doença reumática tiveram maior risco de infecção pelo Sars-CoV-2 comparado aos pacientes sem doença reumática no estudo. [OR foi de 2,68 (IC 95% 1,14 - 6,27; p=0,023)]</p> <p><b>Pacientes com doença reumática e com COVID-19 vs Paciente sem doença reumática e com COVID-19: terapêutica específica.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com doença reumática em uso de hidroxicloroquina apresentaram menor risco de COVID-19 do que aqueles que estavam tomando outros DMARDs [OR 0,09 (IC 95% 0,01 - 0,94); p=0,044].</li> </ul>

## Resultados

### Fatores associados ao aumento do risco de infecção pelo SARS-COV-2 e/ou pior prognóstico

#### *Doença reumática*

Pacientes reumáticos foram considerados como grupo vulnerável para infecção por SARS-COV-2<sup>4</sup>. Neste estudo, 27/43 (63%) dos pacientes com doença reumática e 28 /83 (34%) dos pacientes sem doença reumática desenvolveram COVID-19 (OR 3,32; IC 95% 1,54-7,14; p=0,0023], o que demonstra uma maior propensão de infecção após exposição no grupo de pacientes reumáticos. Entretanto, outros estudos apontaram que a população de doentes reumáticos não se mostrou particularmente suscetível ao novo coronavírus em relação à população em geral, de modo que outros fatores de risco parecem estar mais implicados nessa associação<sup>6, 7, 10, 11</sup>.

Tampouco o tipo de doença reumática se mostrou relevante no que diz respeito à significância de associação com risco de infecção pelo SARS-Cov-2<sup>12</sup>. Entretanto, observou-se que pacientes com Polimialgia Reumática (PMR) ou com Arterite de Células Gigantes (GCA) eram mais frequentes no grupo com COVID-19 (p=0,04)<sup>13</sup>.

#### *Sexo*

A variável sexo não apresentou significância estatística entre os

pacientes reumáticos<sup>4, 12</sup>, o qual determinou uma razão de chances semelhantes para homens e mulheres (OR 0,6; IC 95% 0,26-1,35; p=0,22)<sup>4</sup>. Em discordância, uma maior proporção de homens que evoluíram com pneumonia ao se infectarem pelo SARS-Cov-2, apesar de tal subgrupo, no seu estudo, apresentar uma série de particularidades, como serem mais velhos, possuírem mais comorbidades e serem mais tabagistas<sup>2</sup>.

#### *Idade*

Ainda abordando as variáveis demográficas, idade > 65 anos foi uma característica que mostrou significância para o risco de infecção, mesmo após estudo de análise multivariável<sup>12</sup>. Em concordância, pacientes reumáticos com idade > 50 anos estiveram associados a maiores prevalências de desfechos desfavoráveis de COVID-19<sup>5</sup>. Por outro lado, outro estudo negou diferença significativa nas idades daqueles com e sem doença reumática diagnosticados com COVID-19 [ 49,2 (+/-11,6) anos vs. 48,4 (+/-19,1) anos; p=0,82]<sup>4</sup>.

#### *Raça/Etnia*

A última variável do subgrupo abordada pelos estudos, raça/etnia, apresentou uma distribuição similar em ambos os grupos (pacientes com e sem doença reumática, ambos com COVID-19 (p=0,2 em ambos).

#### *Comorbidades*

A maioria dos pacientes com mais de uma comorbidade tiveram danos mais severos na infecção pelo novo coronavírus<sup>1</sup>. Em contrapartida, em outro estudo observou-se que o número médio de comorbidades foi similar em ambos os grupos em pacientes com COVID-19 e doença reumática vs em pacientes com COVID-19 e sem doença reumática ( $p=0,3$ )<sup>14</sup>.

No grupo de pacientes em uso de b-DARMDs que tiveram COVID-19, as comorbidades que mostraram significância para o risco de adquirirem a infecção foram hipertensão, doença cardiovascular e tabagismo. Entretanto, apenas as duas últimas seguiram relevantes após análise multivariada<sup>12</sup>. Além disso, foi relatado que diabetes e doença renal foram as condições associadas a maiores prevalências de desfechos desfavoráveis de COVID-19 em pacientes reumáticos<sup>5</sup>. Ademais, pontua-se uma frequência aumentada de hipertensão e de obesidade nos pacientes com virologia de SARS-Cov-2 confirmada, considerando esses fatores de risco associados aos sintomas mais severos de COVID-19<sup>11</sup>.

#### *Medicações em uso para doença reumática de base*

Em relação à terapia crônica das doenças reumáticas de base, o prognóstico da infecção por COVID-19 está mais relacionado à presença de outros fatores de risco do que à própria doença reumática ou DME, ou à terapia desta doença<sup>6, 11</sup>. Nessa perspectiva, não foi possível avaliar a associação do COVID-19 com o uso combinado de diferentes imunossuppressores ou de combinações de DARMDs<sup>5</sup>.

As opiniões acerca da influência do uso de corticoide foram bastante conflituosas. Os usuários de prednisona mostraram risco aumentado de resultados adversos na infecção por SARS-Cov-2, em comparação com pacientes que não a utilizavam<sup>2</sup>. Além disso, outro estudo garante que tanto uso de corticosteróide oral

como a pulsoterapia com metilprednisolona estão associados a maiores prevalências de desfechos desfavoráveis no caso de a infecção em questão ser adquirida<sup>5</sup>. Fechando esse ponto de vista, o uso de altas doses de glicocorticoides mostrou significância para o risco de adquirirem a infecção, apesar de não se manter assim ao ser realizada a análise multivariável<sup>12</sup>. Numa visão oposta ao que foi proposto até então, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao uso de corticoides em dose baixa/moderada (5 - 15 mg/dia) entre o grupo dos infectados e dos não infectados por COVID-19<sup>4, 10</sup>.

Ao comparar os pacientes hospitalizados com e sem COVID-19, percebeu-se que pacientes não infectados recebiam mais frequentemente hidroxicloroquina ( $p=0,03$ )<sup>13</sup>. Além disso, pacientes com doença reumática em uso de hidroxicloroquina tiveram um risco menor de COVID-19 do que aqueles que estavam tomando outros DARMDs [OR 0,09; IC 95% 0,01-0,94;  $p=0,044$ ]<sup>4</sup>. Entretanto, não se observou um efeito protetor da hidroxicloroquina em relação à COVID-19, sendo tal grupo de usuários passíveis de desenvolver a doença e de seguirem em risco de resultados desfavoráveis<sup>5, 14</sup>.

As terapias crônicas com medicamentos biológicos para doença reumática de base foram associadas a menor risco de resultados adversos da infecção pelo novo coronavírus<sup>2</sup>. Por outro lado, não houve diferença estatisticamente significativa para o uso de b-DARMDs entre o grupo dos infectados e dos não infectados por COVID-19<sup>10</sup>. Ademais, outras drogas, que não a hidroxicloroquina, apresentaram prevalências de uso semelhantes entre o grupo dos pacientes reumáticos hospitalizados com e sem COVID-19<sup>13</sup>.

Especificamente, os medicamentos inibidores de TNF-alfa apresentaram um efeito protetor para desfechos favoráveis da infecção pelo SARS-Cov-2<sup>5</sup>. Sobre a mesma categoria dos fármacos biológicos,

o uso de rituximab (anti-CD20) foi uma característica do grupo de pacientes em uso de b-DARMDs que tiveram COVID-19 e o uso de inibidores de IL-6 (sarilumab e tocilizumab) foi uma característica relevante entre o grupo de pacientes com doença reumática em uso de b-DARMDs que não adquiriram a infecção por COVID-19. Destaca-se que nenhuma dessas associações permaneceu com significância após análise multivariável<sup>12</sup>.

A última classe de drogas utilizadas no tratamento da doença reumática de base abordada nesta revisão, os ts-DARMDs, foram apontados com potencial efeito protetor, apesar de que, após ajuste por idade, gênero e comorbidades tal tratamento não permaneceu significativamente associado ao resultado<sup>2</sup>.

#### **Fatores associados à necessidade de hospitalização**

##### *Doença Reumática*

No quesito necessidade de hospitalização, não foram constatadas diferenças entre os variados tipos de doença reumática e nem na severidade de tais doenças de base no grupo dos pacientes hospitalizados<sup>14</sup>.

##### *Idade*

Em relação aos fatores demográficos, o mais citado foi a idade dos pacientes. Foi constatado que a idade maior que 50 anos (RP 1,91; IC 95% 1,26-2,91;  $p=0,002$ ) é fator com significância estatística associados à necessidade de hospitalização<sup>5</sup>. Além disso, a idade média do grupo de pacientes que se internou foi quase 10 anos mais velha do que a que não precisou de tal procedimento (idade média de 59 anos vs 50 anos)<sup>1, 14</sup>. Já em outro estudo, tal diferença entre as idades médias foi ainda maior, de 16,8 anos entre os grupos (65,2 anos vs 48,4 anos dos que não necessitaram de hospitalização;  $p<0,01$ )<sup>13</sup>. Confirmando tal associação, um outro estudo garantiu ser a idade a única diferença significativa, maior entre o grupo hospitalizado [média de 70 anos (variando entre 60,5-76 anos) vs. 54 anos (variando entre 47,0-73,8 anos;  $p=0,036$ )]<sup>11</sup>.

##### *Sexo*

Um único estudo apontou que homens têm maior proporção de hospitalização do que mulheres. Entretanto, tal subgrupo do estudo apresentou idade média superior às mulheres do estudo, além de maiores índices de comorbidades (particularmente doenças cardiovasculares) e de maior frequência de tabagismo (14,5% vs. 7,4%)<sup>2</sup>.

##### *Raça/Etnia*

Ainda sobre fatores demográficos, observou-se a ocorrência de uma maior proporção de afro-americanos que precisaram de hospitalização vs que não precisaram (30% vs. 14%)<sup>14</sup>. Em desacordo, outro estudo apontou que a taxa de hospitalização entre os afro-americanos foi similar à geral<sup>13</sup>.

##### *Comorbidades*

Outra categoria de variáveis muito importante de ser avaliada, as comorbidades, não foram apontadas como estatisticamente relevantes para maiores chances de hospitalização<sup>11</sup>. Entretanto, observou-se que, entre os pacientes com doença reumática, aqueles hospitalizados tinham mais comorbidades [2(1-2) vs. 1(0-1);  $p=0,03$ ], além de que todos os pacientes hospitalizados tinham mais de uma comorbidade<sup>1, 14</sup>.

Especificamente acerca das comorbidades, ao comparar pacientes com COVID-19 hospitalizados com os não-hospitalizados, concluiu-se que aqueles tinham mais comorbidade de doença renal ( $p<0,01$ ) e de insuficiência cardíaca ( $p=0,02$ )<sup>13</sup>. Por sua vez, maioria dos pacientes admitidos em hospital tinham comorbidades importantes: hipertensão (60%), dislipidemia (55%), diabetes (32%), doença cardiovascular (50%) e doença pulmonar intersticial (32%)<sup>6</sup>. Nesse contexto, a doença mais comum no grupo dos pacientes reumáticos hospitalizados foi a diabetes [9(39%) vs. 4(14%);  $p=0,04$ ]<sup>14</sup>. Ademais, outro estudo aponta que 1/3 dos pacientes obesos incluídos precisaram de hospitalização<sup>1</sup>.

### *Medicações em uso para doença reumática de base*

Quando se observa as medicações em uso para o tratamento das doenças reumáticas de base, alguns autores negam diferenças entre hospitalizados e pacientes tratados em casa<sup>11, 14</sup>.

Acerca dos corticoides existem diferenças nos estudos abordados nesta revisão. Os pacientes hospitalizados tendiam a receber mais corticoides em terapia crônica (71% vs. 36% entre o grupo dos não hospitalizados;  $p < 0,01$ )<sup>13</sup>. Além disso, o uso de corticosteroide oral (RP 1,82; IC 95% 1,1-2,74;  $p = 0,005$ ), corticosteroide oral em dose  $> 20\text{mg}/\text{dia}$  (RP 2,18; IC 95% 1,29-3,66;  $p = 0,007$ ) e pulsoterapia com metilprednisolona (RP 2,90; IC 95% 1,73-4,87;  $p = 0,014$ ) acarretava maior necessidade de internação<sup>5</sup>. Já outro autor, em seu estudo, informa que, entre seus pacientes, o uso de corticosteroides foi menos frequente entre os admitidos em hospital (2 vs. 3)<sup>1</sup>.

O uso de b-DARMDs apresenta efeito protetor para necessidade de hospitalização, visto que pacientes internados tendiam a receber menos b-DARMDs ( $p = 0,02$ ), e que, destes, nenhum paciente em uso de inibidor de TNF-alfa foi hospitalizado ( $p < 0,01$ )<sup>13</sup>. Da mesma forma, observou-se que biológicos (5 vs. 12) foram menos frequentemente usados entre os pacientes internados<sup>1</sup>. Além disso, identificou-se que não usar inibidores de TNF-alfa era fator estatisticamente associado à admissão em hospital (RP 2,69; IC 95% 1,26-2,91;  $p = 0,005$ )<sup>5</sup>.

Ainda sobre as terapias farmacológicas comumente prescritas para pacientes reumáticos, mostrou-se que o uso de cs-DARMDs foi menos comum nos pacientes hospitalizados (4 vs 11)<sup>1</sup>. Já outros autores não perceberam relação entre o uso prévio de antimaláricos (ex: hidroxicloroquina) e hospitalização<sup>6, 13</sup>.

### **Discussão**

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), sendo as gotículas e contato as principais vias de transmissão<sup>15</sup>. Além disso, os pacientes com COVID-19 grave são caracterizados por resposta inflamatória sistêmica aguda e tempestade de citocinas, o que pode resultar em lesão de múltiplos órgãos. A tempestade sistêmica de citocinas está associada a uma mortalidade considerável. Citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-18, IFN- $\gamma$  e IL-6) são induzidas por ativação imune inata excessiva resultante de respostas imunes iniciais retardadas ou prejudicadas e são mediadores-chave da hiperinflamação de fase tardia em COVID-19<sup>3</sup>.

A partir disso, sugeriu-se uma maior suscetibilidade dos pacientes reumáticos ao COVID-19 e uma gravidade da doença nesses pacientes. No entanto, o impacto da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doença reumática crônica ainda não está claro. Os pacientes reumáticos podem ser suscetíveis a infecções devido aos seus tratamentos imunossupressores ou condição subjacente. De acordo com Parr et al., 2014<sup>16</sup>, pacientes reumáticos apresentam maior risco para desenvolvimento de doenças infecciosas pulmonares, cujo manejo depende da cessação da terapia imunossupressora. Pacientes com artrite reumatoide, apresentam duas vezes mais chances de desenvolvimento de infecção, estando este risco associado ao uso de glicocorticoides e inibidores de TNF-alfa<sup>17</sup>.

Os achados dos estudos preliminares sugerem que os pacientes reumáticos não são mais suscetíveis ao COVID-19 do que a população em geral<sup>7, 10</sup>. Nesse contexto, alguns estudos apontaram que uma maior atividade da doença reumática estava associada a uma maior probabilidade de desenvolver infecção pelo SARS-Cov-2, sendo a atividade moderada/alta da doença significativamente associada à morte relacionada ao COVID-19<sup>8, 10, 13</sup>.

Em relação a necessidade hospitalização, estudos evidenciaram maior

chance de hospitalização nos pacientes com doença reumática com um maior número de internações desses pacientes a nível global e nacional<sup>24,25</sup>. Nesse contexto, estudos também apontam maiores taxas quando sobretudo quando associado a exposição a glicocorticoides  $\geq 10$  mg/dia<sup>24</sup>.

No que se refere à gravidade da infecção pelo SARS-Cov-2 nos pacientes reumáticos, os pacientes com doença reumática tinham sintomas e chances de hospitalização e mortalidade semelhantes a população em geral, mas chances três vezes maiores de admissão em terapia intensiva/ventilação mecânica em comparação com pacientes sem doença reumática<sup>14</sup>. Em concordância, observou-se uma maior taxa de admissão na UTI, ventilação e morte entre os pacientes reumáticos com COVID-19, sugerindo um pior desempenho clínico<sup>13</sup>. Além disso, entre as pessoas com doença reumática, a morte relacionada ao COVID-19 foi associada a fatores gerais conhecidos (idade avançada, sexo masculino e comorbidades específicas) e fatores específicos da doença (atividade da doença e medicamentos específicos)<sup>8, 13</sup>.

Por outro lado, foi proposto que o uso de terapias imunossupressoras pelos pacientes reumáticos seria benéfico no tratamento do COVID-19, com estudos demonstrando uma incidência menor de COVID-19 nos pacientes recebendo imunossupressores do que na população em geral<sup>1, 6, 7, 13, 15</sup>. Além disso, o benefício potencial de medicamentos biológicos no tratamento de COVID-19 é evidenciado por aqueles com doença mais grave com níveis mais elevados de citocinas, incluindo IL-6 e TNF<sup>6</sup>. Em concordância, observou-se que as chances de hospitalização por COVID-19 dos pacientes reumáticos seriam reduzidas pelo uso de tratamentos anti-TNF<sup>1</sup>.

Outra explicação para a melhora dos resultados em pacientes em uso de DMARDs é que esses pacientes acompanham seu reumatologista mais de perto e têm melhor controle de sua

doença subjacente<sup>7, 13</sup>. Além disso, esses pacientes normalmente requerem menos uso crônico de esteróides, que é um conhecido fator de risco para resultados piores<sup>1, 13</sup>.

A relação da infecção por SARS-Cov-2 em doentes reumáticos com o sexo dos pacientes ainda permanece incerta. Alguns estudos mostraram que dentre os fatores associados ao óbito, o sexo masculino aumenta a chance de óbito relacionado ao COVID-19 nesses pacientes<sup>8, 10</sup>. Por outro lado, outro estudo não encontrou diferenças significativas no sexo e na doença reumatológica entre os pacientes com teste positivo para COVID-19 e os pacientes com teste negativo<sup>6</sup>.

No que concerne ao fator demográfico “idade dos pacientes”, foi estabelecido, em nosso estudo, que a idade avançada, em particular acima dos 60 anos, é um fator para o risco aumentado de hospitalização em pacientes reumáticos, o que é consistente com vários estudos relatados anteriormente<sup>18-21</sup>. Ainda sobre fatores demográficos, observou-se a ocorrência de uma maior proporção de afro-americanos que precisam de hospitalização vs que não precisaram (30% vs. 14%)<sup>14</sup>. Em desacordo, outro estudo mostrou que a taxa de hospitalização entre os afro-americanos foi similar à geral<sup>13</sup>.

Em nosso estudo, as comorbidades dos pacientes foram associadas à maior chance de manifestação grave da COVID-19 (Covid-19) e de hospitalização no grupo de pacientes reumatológicos, especialmente naqueles que apresentavam mais de uma comorbidade<sup>1, 14</sup>. Entre as comorbidades, sobressaíram-se hipertensão/doença cardiovascular, insuficiência cardíaca, diabetes, doença pulmonar preexistente, insuficiência renal, dislipidemia e obesidade<sup>1, 6, 13, 14</sup>. Tais resultados também foram encontrados em outros estudos, o que fortalece a premissa de que comorbidades é um dos fatores associados a maiores chances de hospitalização em

pacientes reumáticos<sup>19,22</sup>. Contudo, em um dos estudos não foi observada relevância estatística para maiores chances de hospitalização no que concerne à presença de comorbidades<sup>11</sup>.

No que tange ao tratamento base das doenças reumatológicas, temos as drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DARMDs). Elas podem ser categorizadas em sintéticos convencionais (cs-DARMDs) e biológicos (b-DARMDs). No geral, estas drogas não alteram as chances de hospitalizações e nem as taxas de mortalidade, sugerindo pequena influência dessas medicações imunossupressoras na infecção por COVID-19 e na sua gravidade<sup>11,14,20</sup>. Tal fato é contestado, pois, em seu estudo, ele estabelece que pacientes em tratamento com Rituximabe (RTX), um representante da classe b-DARMDs não inibidor de TNF alfa, têm uma taxa significativamente maior de hospitalizações, infecções graves e mortes por COVID-19 nos pacientes reumatológicos, sendo tal achado justificado pelo fato de RTX ter um efeito direto reduzindo linfócitos B maduros e indireto sobre os linfócitos T, induzindo uma redução das células CD4 e CD8, repercutindo em linfopenia grave e desregulação entre a imunidade inata e adaptativa, predispondo a um pior prognóstico<sup>19</sup>. Além disso, existe a associação entre o uso de Rituximabe e o aumento das chances de hospitalização e de morte em pacientes reumatológicos<sup>19</sup>. Já a respeito dos anti-TNF alfa, foi observado que apresentam efeito protetor no que diz respeito à necessidade de hospitalização, pois nenhum dos pacientes em uso de anti-TNF alfa foi hospitalizado durante os estudos<sup>13,18,22</sup>. Além disso, constatou-se que não usar inibidores de TNF alfa era fator associado à admissão em hospital<sup>5</sup>.

Ainda sobre as terapias farmacológicas comumente prescritas para pacientes reumáticos, o uso de cs-DARMDs foi menos comum nos pacientes hospitalizados, ou seja, foi associado a um risco reduzido de hospitalização<sup>1</sup>, contudo

alguns estudos não perceberam relação entre o uso prévio de antimaláricos, como a hidroxicloroquina e hospitalização<sup>6,13</sup>. Todavia, o uso de Sulfassalazina e outros imunossupressores potentes (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, ciclosporina e tacrolimus) são fatores de risco específicos para hospitalização em pacientes com doença reumática<sup>17</sup>.

No que concerne ao uso de glicocorticosteroides, observa-se que a terapia crônica é 2x mais comum no grupo dos pacientes reumáticos que foram hospitalizados por COVID-19<sup>13</sup>, bem como que o uso de corticoide oral em dose > 20 mg/dia e/ou pulsoterapia com metilprednisolona é significativamente estatístico para maior necessidade de internação hospitalar<sup>5</sup>. Além disso, o uso de corticosteroides foi menos frequente entre os admitidos em hospital<sup>1</sup>. O uso crônico de glicocorticoides orais, como prednisona, na dose equivalente  $\geq 10$  mg/dia está associado a maior chance de hospitalização em pacientes com doenças reumatológicas<sup>19</sup>, diferente do que foi constatado no estudo RECOVERY, que avaliou a eficácia da terapia aguda com glicocorticoide para tratar o COVID-19, reduzindo o número de hospitalizações. Todavia, o tratamento inicial com glicocorticoides em doses  $\geq 5$  mg/dia é associado a maior chance de uma infecção mais grave por COVID-19 (Covid-19), exigindo hospitalização<sup>21,23</sup>.

## Conclusão

Em conclusão, o presente estudo verificou que os pacientes com doenças reumatológicas não se mostraram mais suscetíveis a infecção e a hospitalização por SARS-Cov-2 quando comparado a população geral, desde que a doença de base esteja controlada, pois a atividade da doença moderada/alta reumatológica apresentou-se associada à maior mortalidade relacionado à COVID-19. Contudo, os pacientes reumáticos mostraram um pior desempenho clínico

quando internados, apresentando 3x maior chance de admissão em terapia intensiva/ventilação mecânica.

Já entre o grupo de pacientes reumáticos, idade avançada, acima dos 60 anos, foi associada ao risco aumentado de infecção mais grave e hospitalização por COVID-19, o que também foi válido para a presença de comorbidades nesse grupo de pacientes, especialmente doenças cardiovasculares e pulmonares. No que concerne ao impacto da terapia de base das doenças reumatológicas no risco de infecção e hospitalização por COVID-19, pacientes em uso de Rituximabe e em terapia crônica com glicocorticoides em dose  $\geq 5$  mg/dia apresentaram risco aumentado, diferentemente dos pacientes em uso de anti-TNF alfa que tiveram efeito protetor.

Entretanto, destaca-se que tais achados são preliminares e que dependem de novos estudos que estão sendo conduzidos na área para a confirmação dos dados obtidos e a consequente tomada de decisão.

**Participação dos autores:** *Y.Q.A.* - delineamento do estudo, coleta e análise dos resultados, discussão dos achados e elaboração do manuscrito; *T.S.V.* - delineamento do estudo, coleta e análise dos resultados, discussão dos achados e elaboração do manuscrito; *M.V.P.N.* - delineamento do estudo, coleta e análise dos resultados, discussão dos achados e elaboração do manuscrito; *C.F.* - Orientação do projeto, delineamento do estudo, discussão dos achados e elaboração do manuscrito.

## Referências Bibliográficas

1. Pistone A, Tant L, Soyfoo MS. Clinical course of COVID-19 infection in inflammatory rheumatological patients: a monocentric belgian experience. *Rheumatology Advances In Practice*. 2020; 4(2): 1-8.
2. 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). *Clinical And Experimental Rheumatology*. 2020; 38(4): 748-753.
3. Thanou A, Sawalha AH. SARS-CoV-2 and Systemic Lupus Erythematosus. *Current Rheumatology Reports*. 28 jan. 2021; 23(2): 4-5.
4. Zhong J, Shen G, Yang H, Huang A, Chen X, Dong L, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *The Lancet Rheumatology*. set. 2020; 2(9): 557-564.
5. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, Silva CR, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: first results of reumaCoV Brasil registry. *Rmd Open*. jan. 2021; 7(1): 1461-73.
6. Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clinical Rheumatology*. 27 jul. 2020; 39(9): 2789-96.
7. Del Papa N, Sambataro G, Minniti A, Maglione W, Pignataro F, Caminati A, et al. Impact of COVID-19 outbreak in an Italian cohort of patients with systemic sclerosis. *Therapeutic Advances In Musculoskeletal Disease*,. jan. 2020; 12: 1-8.
8. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the covid-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 27 jan. 2021: 1-13.

9. Taquette SR, Minayo MCDS, Rodrigues ADO. Percepção de pesquisadores médicos sobre metodologias qualitativas. *Cadernos de Saúde Pública*. 2015; 31(4): 722-32.
10. Sarzi-Puttini P, Marotto D, Caporali R, Montecucco CM, Favalli EG, Franceschini F, et al. Prevalence of COVID infections in a population of rheumatic patients from Lombardy and Marche treated with biological drugs or small molecules: a multicentre retrospective study. *Journal Of Autoimmunity*. jan. 2021; 116: 102545.
11. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, Andreoli L, Franceschini F, Airò P, et al. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. *The Lancet Rheumatology*. 2020; 2(9): e549-e556.
12. Santos CS, Fernández XC, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, et al. Biological agents for rheumatic diseases in the outbreak of COVID-19: friend or foe?. *RMD open*. 2021; 7(1): e001439.
13. Arleo T, Tong D, Shabto J, O’Keefe G, Khosroshahi A. Clinical course and outcomes of COVID-19 in rheumatic disease patients: a case cohort study with a diverse population. *Clinical Rheumatology*. 9 jan. 2021; 40(7): 2633-42.
14. D’Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallese EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US ‘hot spot’. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 26 maio 2020; 79(9): 1156-62.
15. Quartuccio, L., Valent, F., Pasut, E., Tascini, C., & De Vita, S.. Prevalence of COVID-19 among patients with chronic inflammatory rheumatic diseases treated with biologic agents or small molecules: a population-based study in the first two months of covid-19 outbreak in italy. *Joint Bone Spine*. out. 2020; 87(5): 439-443.
16. Parr JB, Gill RR, Katz, JT. Respiratory Infections in the Rheumatic Disease Patient. In: Dellaripa, P., Fischer, A., Flaherty, K. (eds) *Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease*. Springer, New York, NY. 2014.
17. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. Jan 2013; 52(1):53-61.
18. Bachiller-Corral J, Boteanu A, Garcia-Villanueva MJ, de la Puente C, Revenga M, Diaz-Miguel MC, et al. Risk of severe coronavirus infection (COVID-19) in patients with inflammatory rheumatic diseases. *The Journal of Rheumatology*. jul. 2021; 48(7): 1098-1102.
19. Goldman JD, Robinson PC, Uldrick TS, Ljungman P. COVID-19 in immunocompromised populations: implications for prognosis and repurposing of immunotherapies. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2021; 9(6).
20. Alzahrani ZA, Alghamdi KA, Almaqati AS. Clinical characteristics and outcome of COVID-19 in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology international*. 2021; 41(6), 1097-1103.
21. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Pfeil A, et al.. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Rmd Open*. 2021; 7(1), e001464.
22. Wang Q, Liu J, Shao R, Han X, Su C, Lu W. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international*. 9 mar. 2021: 1-11.
23. Montero F, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, González T, Rivera J, Collada JM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatology international*. 2020; 40(10): 1593-98.

24. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, 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. *Ann Rheum Dis*. 2020 May 29
25. NORMANDO, Paulo G et al. Redução na Hospitalização e Aumento na Mortalidade por Doenças Cardiovasculares durante a Pandemia da COVID-19 no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S.L.], 4 fev. 2021.

---

### Como citar este artigo:

Fernandes C, Araujo YQ, Viana TS, Noronha MVP. Fatores Associados ao Risco de Infecção e de Hospitalização pelo SARS-Cov-2 em Pacientes Reumáticos: uma Revisão Narrativa. *Rev. Aten. Saúde*. 2022; 20(72): 227-246.

