

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB**  
**PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**GUSTAVO ARAÚJO DO NASCIMENTO SANTOS**  
**ALINE RIZZO BORGES**

**SÍNDROMES GRIPAIS E INFECÇÃO POR CORONAVÍRUS EM PACIENTES**  
**USUÁRIOS DE IMUNOSSUPRESSORES NO DF: UM ESTUDO DE CASO**  
**CONTROLE**

**BRASÍLIA**



**GUSTAVO ARAÚJO DO NASCIMENTO SANTOS**

**ALINE RIZZO BORGES**

**SÍNDROMES GRIPAIS E INFECÇÃO POR CORONAVÍRUS EM PACIENTES  
USUÁRIOS DE IMUNOSSUPRESSORES NO DF: UM ESTUDO DE CASO  
CONTROLE**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Ana Paula Monteiro Gomides Reis

**BRASÍLIA**

**2021**

## **AGRADECIMENTOS**

O desenvolvimento desse projeto de iniciação científica contou com a ajuda de diversas pessoas, principalmente das quais agradeço:

A nossa professora e orientadora Dra. Ana Paula Gomides por nos permitir e incentivar a realizar esse projeto e por ser solícita e paciente durante toda pesquisa.

Aos nossos familiares por nos darem apoio e durante a elaboração deste trabalho.

Aos pacientes que se disponibilizaram em participar da pesquisa, dispondo o seu tempo para que fosse possível a realização desta pesquisa.

Aos alunos voluntários que foram essenciais para a coleta de dados.

À Reumatoliga DF e à Sociedade Brasileira de Reumatologia por fomentar o estudo da reumatologia e a prática de pesquisas entre os alunos de graduação em medicina.

## RESUMO

Em um contexto de pandemia pelo COVID-19 em que mais de 150 milhões de casos já ocorreram, busca-se avaliar o comportamento das síndromes gripais e do COVID-19 na população com doenças reumatológicas em uso de imunossuppressores convencionais sintéticos no Distrito Federal. Por meio de um questionário aplicado em entrevistas telefônicas, os pacientes foram acompanhados durante 12 semanas em 5 contatos para avaliar a presença de sintomas gripais ou casos confirmados de COVID-19. Os dados coletados foram analisados descritivamente, feitas associações entre duas variáveis categóricas utilizando-se os testes de Qui-Quadrado e teste exato de Fisher, e realizadas comparações de médias entre dois grupos por meio de testes não paramétricos de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis. Foram estimadas regressões Binomiais Negativas simples (univariada) e múltiplas (multivariada). Para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software estatístico SPSS 20.0 e STATA 12. Um total de 373 pacientes foram incluídos no estudo, 170 faziam uso de imunossuppressores, a maioria era do sexo feminino (91,7%, n=342) com a média de idade de 45,7 anos. Em relação às comorbidades no grupo em uso de imunossuppressores 20% (n=33) tinham hipertensão arterial sistêmica, 11,5% (n=19) tinham doença renal, 7,3% (n=12) tinham doença pulmonar, 6,1% (n=10) tinham cardiopatia e 5,5% (n=9) tinham diabetes mellitus. No modelo multivariado final a idade ( $p=0,001$ ) e uso de imunossupressor ( $p=0,003$ ) foram significativas. Observou-se que a frequência de sintomas gripais foi 66,0% maior em pacientes que faziam uso de imunossuppressores comparativamente àqueles que não faziam uso dessa medicação. Não se obteve diferença significativa no número de casos por COVID-19. Dessa forma, o uso de imunossuppressores convencionais sintéticos associou-se a uma maior frequência de sintomas gripais.

**Palavras-chave:** Imunossuppressores; Doenças reumatológicas imunomediadas; COVID-19; Coronavírus; Síndrome gripal.

## LISTAS DE QUADROS, GRÁFICOS, TABELAS

### QUADROS

Quadro 1 - Classificação do grau de imunossupressão conferido pelo tratamento com drogas imunomoduladoras, imunossupressoras ou imunobiológicos	9
---	---

### GRÁFICOS

Gráfico 1 - Definição de casos operacionais para COVID-19	13
Gráfico 2 - Organograma das visitas telefônicas	14

### TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes com DRIM em uso de imunossupressor por características sociodemográficas	16
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com DRIM em uso de imunossupressor por doença reumática	17
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com DRIM em uso de imunossupressor por número de visitas	17
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com DRIM em uso de imunossupressor por sintomas de gripe/virose	18
Tabela 5 - Medidas-resumo da frequência de sintomas de gripe/virose por uso de imunossupressor	19
Tabela 6 - Resultados dos modelos de regressões Binominais Negativas univariadas e multivariadas	19

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
2.1	Fisiopatologia do COVID-19	8
2.2	Quadro clínico COVID-19	9
2.3	Imunossupressores	9
2.4	Panorama dos imunossupressores e COVID-19	10
3	MÉTODO	11
3.1	Delineamento	11
3.1	População em estudo e tamanho amostral	11
3.2	Critérios de inclusão	11
3.4	Critérios de exclusão	11
3.5	Grupo controle	12
3.6	Coleta de dados	12
3.7	Organograma de visitas	14
3.8	Análise estatística	14
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
	REFERÊNCIAS	21
	APÊNDICES	24

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia pelo SARS-Cov 2 declarada em março de 2020 pela OMS já supera 150 milhões de casos no mundo e atualmente tem o número de mortes superior a 3 milhões.<sup>1</sup> Ao longo do tempo, após o início da pandemia, foram identificados grupos que apresentavam maior risco de evoluir para casos graves como insuficiência respiratória aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo, além de estarem associados à uma maior taxa de mortalidade para a COVID-19.

Este grupo, predominantemente, apresenta pessoas com comorbidades prévias, baixa imunidade e idosos, sendo as principais características que os enquadra como grupo de risco: idade  $\geq$  60 anos, pessoas com doença pulmonar crônica, asma moderada ou grave, cardiopatias, insuficiência renal, doenças hepáticas, diabetes mellitus e hipertensos, obesos, tabagistas e imunossuprimidos.<sup>2</sup> No contexto da pandemia a preocupação com pacientes portadores de doenças imunomediadas como grupo de risco em virtude da imunossupressão causada pela doença de base ou pelo tratamento se torna ainda maior.<sup>3</sup>

Os imunossupressores são medicações que atenuam a ação do sistema imune das mais diversas formas. Estes são utilizados há mais de 50 anos sendo o primeiro deles o corticoide. Apesar de seu benefício claro, essas medicações também causam diversos efeitos adversos, sendo que nos últimos anos têm surgido inibidores cada vez mais específicos, culminando num tratamento mais efetivo e diminuindo os efeitos indesejáveis.<sup>4</sup>

A terapia imunossupressora está associada a um maior risco de complicações por infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias. Algumas dessas drogas apresentam associação clara com certos patógenos, isso ocorre devido ao mecanismo de ação da medicação e ao perfil imunológico.<sup>5</sup>

De acordo com uma análise de dados publicados pela China e Itália, até março de 2020 não haviam relatos de casos graves pela COVID19 em pacientes com uso de imunossupressores ou imunobiológicos e indicando que esses não possuem maior risco de complicações do que a população em geral.<sup>6</sup> Assim, essa observação clínica chamou a atenção de reumatologistas sobre um potencial efeito benéfico ou “protetor” dessas medicações sobre os desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2.

A hipótese seria que esses medicamentos poderiam ser usados como prevenção ou tratamento da COVID-19 e suas complicações, pois atuariam reduzindo a fase de resposta inflamatória exacerbada causada pela doença. Nesta o paciente apresenta um grande aumento das citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL) 2, 6 e 7 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), sendo relacionada com o desenvolvimento de complicações como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e com uma maior mortalidade.<sup>7</sup> Apesar disso, essa suspeita inicial tem sido contestada e hoje alguns imunossupressores são tidos como fator de risco para casos graves causados pelo SARS-CoV-2.

Partindo da premissa que os imunossupressores, são largamente usados na reumatologia essa pesquisa teve como objetivo comparar a frequência de síndromes gripais e infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumatológicas imunomediadas em uso de imunossupressores com os pacientes em uso de outros esquemas terapêuticos.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Fisiopatologia do COVID-19

O coronavírus humano é um vírus encapsulado de RNA fita simples que se utiliza do núcleo das células humanas para se multiplicar. Nos humanos esse vírus funde seu envelope com a membrana das células por meio da enzima conversora de angiotensina (ECA), sendo essa enzima altamente presente nos pulmões, coração, íleo e rins. O fato de a ECA estar principalmente nos pulmões explica o porque normalmente esse órgão é o principal e o primeiro a ser acometido. A infecção do vírus faz com que sejam produzidas pelas células infectadas IL-6 e IL-8, duas citocinas inflamatórias com poder de atrair neutrófilos.<sup>8</sup>

A resposta do hospedeiro contra o coronavírus possui 2 fases. A primeira é inata e participam dela células dendríticas e macrófagos alveolares. A resposta adaptativa é mediada por linfócitos T CD4+ e CD8+ e por linfócitos B (com produção de anticorpos). Nos casos em que a doença evolui para quadros mais graves são encontrados no sangue aumento de citocinas pró inflamatórias tais como IL-6, IL-10, TNF-a, fator estimulador de granulócitos, sendo que a IL-6 aumenta proporcionalmente a gravidade do caso. Outra alteração encontrada nos casos severos são a presença de linfócitos T patogênicos com expressão de IFN- $\gamma$  e fator estimulador



de granulócitos. Todas essas citocinas juntamente com o neutrófilos e linfócitos T que são estimuladas para o combate do vírus promovem também a destruição do parênquima pulmonar saudável.<sup>8</sup>

## 2.2 Quadro Clínico COVID-19

O Ministério da Saúde classifica as manifestações clínicas de infecção pelo SARS-CoV-2 de acordo com a sua gravidade e apresentação, dividindo os casos em 5 grupos. O caso assintomático é aquele que não apresenta manifestações clínicas, porém possui exame laboratorial positivo para COVID-19, porém; já o caso leve se apresenta com sintomas inespecíficos como coriza, dor de garganta, tosse, anosmia, ageusia, febre, calafrios, mialgia, fadiga, cefaleia, diarreia e/ou dor abdominal. O caso moderado se caracteriza pelo agravamento do caso leve, apresentando persistência ou piora do quadro clínico, além dos casos de pneumonia sem evidências de gravidade, os casos de síndrome respiratória aguda grave são definidos como casos graves. Quando a COVID-19 evolui para sepse, disfunção de múltiplos órgãos, insuficiência respiratória grave, síndrome do desconforto respiratório aguda, pneumonia grave e necessidade de internação em unidades de terapia intensiva ou de suporte ventilatório é classificada como caso crítico.<sup>9</sup>

## 2.3 Imunossupressores

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) classifica os pacientes quanto ao grau de imunossupressão conferido pelo tratamento com medicamentos imunomoduladores, imunossupressores ou imunobiológicos (Quadro 1).<sup>10</sup>

Quadro 1. Classificação do grau de imunossupressão conferido pelo tratamento

**Pacientes considerados não imunossuprimidos:**

Sem medicamentos

Sulfasalazina ou cloroquina hidroxicloroquina

Corticosteroide tópico, inalatório, peri-articular ou intra-articular

**Pacientes considerados sob baixo grau de imunossupressão:**

Metotrexato  $\leq 0,4$  mg/kg/semana ou  $\leq 20$  mg/semana, leflunomida 20mg/dia

Corticosteróides  $< 20$  mg/dia de prednisona ou equivalente

**Pacientes considerados sob alto grau de imunossupressão:**

Corticosteróides em doses  $\geq$  mg/dia (ou  $> 2$  mg/kg/dia para pacientes com peso  $< 10$ kg) de prednisona ou equivalente durante  $\geq 14$  dias

Pulsoterapia com metilprednisolona

A imunossupressão pode ser atingida por diversas medicações com diferentes mecanismos de ação. Atualmente alguns de maior relevância são os glicocorticóides, Azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetila, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus, Inibidores de TNF- $\alpha$  e anticorpos monoclonais.

Os glicocorticóides são hormônios esteróides que realizam a modulação do sistema imune por meio de ações intracelulares. Sua modulação genômica reduz a produção de citocinas inflamatórias importantes como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-4. Essa medicação possui ação em quase todas as células corporais e possui além da ação imunossupressora, ação anti-inflamatória.

A azatioprina, o metotrexato e o micofenolato de mofetila são agentes citotóxicos da classe dos antimetabólitos. Eles atuam substituindo os metabólitos naturais de forma que impedem que a via que esses metabólitos participam ocorra. A azatioprina funciona como análogo de purina, enquanto o metotrexato é um análogo de folato. O micofenolato de mofetila, por sua vez, tem ação inibindo a inosina monofosfato desidrogenase. Essa é uma medicação mais recente que as demais, de forma que possui ação mais específica sobre as células imunes e um menor número de efeitos adversos. A ciclofosfamida é também um agente citotóxico, sendo porém da classe dos alquilantes. Sua ação consiste na alquilação do DNA, que realiza a supressão dos linfócitos B.

A ciclosporina promove a supressão de linfócitos T, essa ação ocorre por meio da inibição da produção de IL-2 nessas células. O tacrolimus tem ação semelhante à supressão de linfócitos T, porém age por um mecanismo distinto e é mais potente que a ciclosporina. Ele se liga à proteína FK inibindo a calcineurina. Como consequência, a produção de IL-3, IL-4, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  é inibida.<sup>4</sup>

Os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas modificadas com intuito de agir sobre um alvo específico como citocinas e receptores celulares. Eles podem ser derivados do ser humano, animais ou quiméricos. O Adalimumabe, Certolizumabe, Golimumabe, Infliximabe, Rituximabe e siltuximabe são exemplos que fazem parte dessa classe de medicação.<sup>11</sup>

#### 2. 4 Panorama dos imunossupressores e COVID-19

O micofenolato de mofetil é outro imunossupressor que possui uma ação antiviral potente contra o SARS-COV, apesar disso devido a sua ação imunossupressora é provável que os riscos sejam maior do que os benefícios do seu uso nos pacientes com COVID-19.<sup>12</sup>

A ciclosporina e o tacrolimus são imunossupressores inibidores da calcineurina que vem sendo estudados para identificar um possível efeito antiviral contra o COVID-19. Esses medicamentos bloqueiam a imunofilina intracelular, uma molécula que faz parte dos mecanismos de replicação de coronavírus. Nos testes in vitro essas substâncias foram capazes de reduzir a replicação viral, porém um análogo foi testado em ratos e foi incapaz de reduzir a morbimortalidade de forma que o uso clínico dessas substâncias contra o COVID-19 ainda tem que ser elucidados.<sup>13</sup>

### 3 **MÉTODO**

#### 3.1 **Delineamento**

Esta pesquisa é um corte transversal derivado do estudo multicêntrico Mario Pinotti II,<sup>14,15</sup> que avaliou os pacientes do Distrito Federal.

#### 3.2 **População em estudo e tamanho amostral**

Foram incluídos no estudo 373 pacientes com doenças reumatológicas diversas, em tratamento em serviços especializados, sendo 170 usuários de imunossupressores e 203 não usuários destas drogas (grupo controle).

#### 3.3 **Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo homens e mulheres, com idade  $\geq 18$  anos, que fizeram uso de imunossupressores convencionais sintéticos por, pelo menos, 30 dias antes da inclusão. Além disso os participantes apresentam diagnóstico prévio de pelo menos uma doença reumatológica imunomediada (DRIM) conforme os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) ou Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR): lúpus eritematoso sistêmico (LES),<sup>16</sup> síndrome de Sjögren (SS),<sup>17</sup> artrite reumatoide (AR),<sup>18</sup> esclerose sistêmica (ES), miopatias inflamatórias, doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), dermatomiosite/polimiosite, Chikungunya crônica, esclerose sistêmica (ES) ou osteoartrite (OA)<sup>19</sup> de mãos (subgrupo). Todos os pacientes fazem acompanhamento reumatológico no DF.

### 3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentam história prévia de transplante sólido de qualquer órgão ou de medula óssea, neoplasia de órgãos sólidos ou de linhagem linfocítica ou mieloproliferativas nos últimos 12 meses com ou sem quimioterapia adjuvante; pacientes em terapia de substituição renal (diálise peritoneal ou hemodiálise); HIV positivo, independente de terapia anti-retroviral; fizeram uso de imunoglobulina humana endovenosa nos últimos 30 dias.

### 3.5 Grupo Controle

Para o grupo controle foram selecionados homens e mulheres com idade  $\geq 18$  anos, que não estavam em uso de imunossupressores convencionais sintéticos. Além disso os participantes apresentam diagnóstico prévio de pelo menos uma DRIM conforme os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) ou Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR): lúpus eritematoso sistêmico (LES),<sup>16</sup> síndrome de Sjögren (SS),<sup>17</sup> artrite reumatoide (AR),<sup>18</sup> esclerose sistêmica (ES), miopatias inflamatórias, doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), dermatomiosite/polimiosite, Chikungunya crônica, esclerose sistêmica (ES) ou osteoartrite (OA)<sup>19</sup> de mãos (subgrupo). Todos os pacientes fazem acompanhamento reumatológico no DF.

### 3.6 Coleta de Dados

Foram convidados a participar os pacientes, com diagnóstico de doenças reumáticas descritas, que fazem acompanhamento ambulatorial em serviços da rede pública ou em clínicas privadas do DF. A coleta de dados foi feita a partir de um questionário (ANEXO A), por meio de contato telefônico periódico realizado por estudantes de medicina treinados, com a inclusão realizada durante um período de 8 semanas, sendo iniciado no final de março de 2020 se estendendo até o final de maio de 2020.

Os dados foram armazenados na plataforma RedCap, online, a partir de ligações telefônicas realizadas a cada 15 dias nas primeiras 4 entrevistas seguidas de 1 ligação com intervalo de 12 semanas da primeira visita, de acordo com o pico da primeira onda da COVID-19 no DF, totalizando 5 ligações telefônicas.

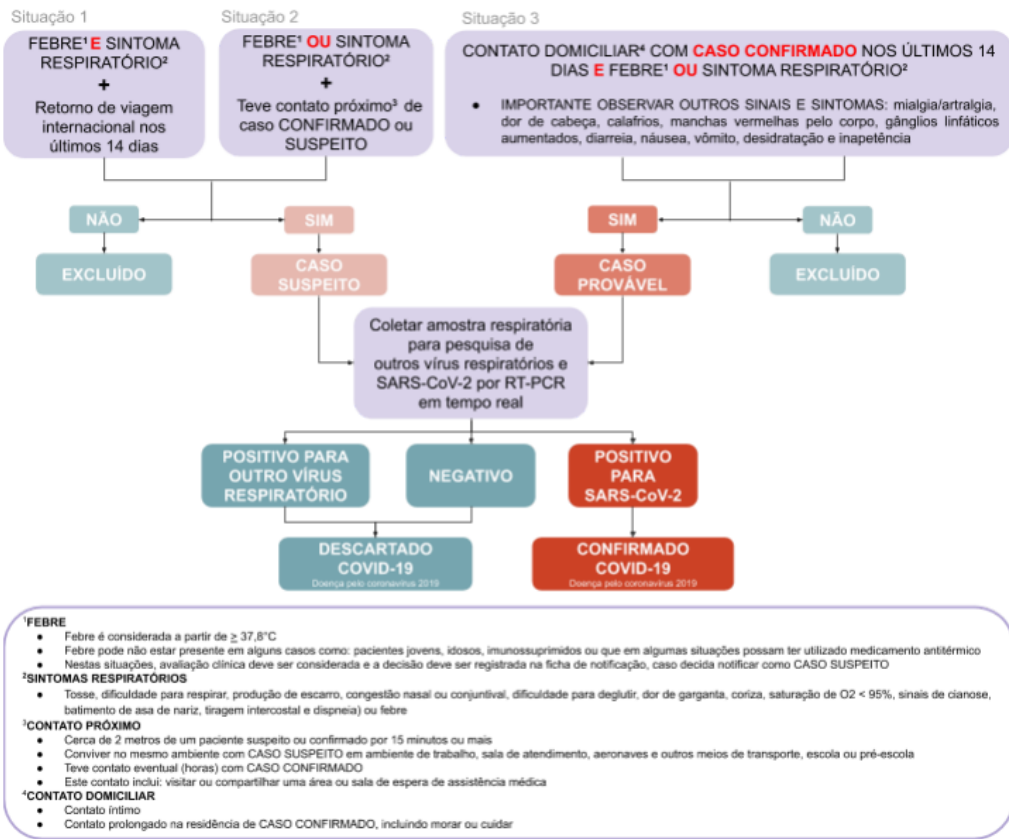
Na coleta de dados foi abordado sobre as características sociodemográficas,

imunossupressor em uso (metotrexato, ciclofosfamida oral ou pulsoterapia, micofenolato de mofetil, azatioprina, leflunomida); doença reumatológica (indicação do imunossupressor e avaliação do paciente sobre a atividade da doença); comorbidades; tabagismo, etilismo e uso de outras medicações. Além disso, foram investigados os sintomas da COVID19 e dados epidemiológicos em pacientes e em contactantes do mesmo ambiente domiciliar.

Nas visitas de seguimento foram abordadas a continuidade do uso de imunossupressores, contato com casos suspeitos de COVID-19, avaliação de um possível quadro gripal e seu desfecho e avaliação da doença reumatológica.

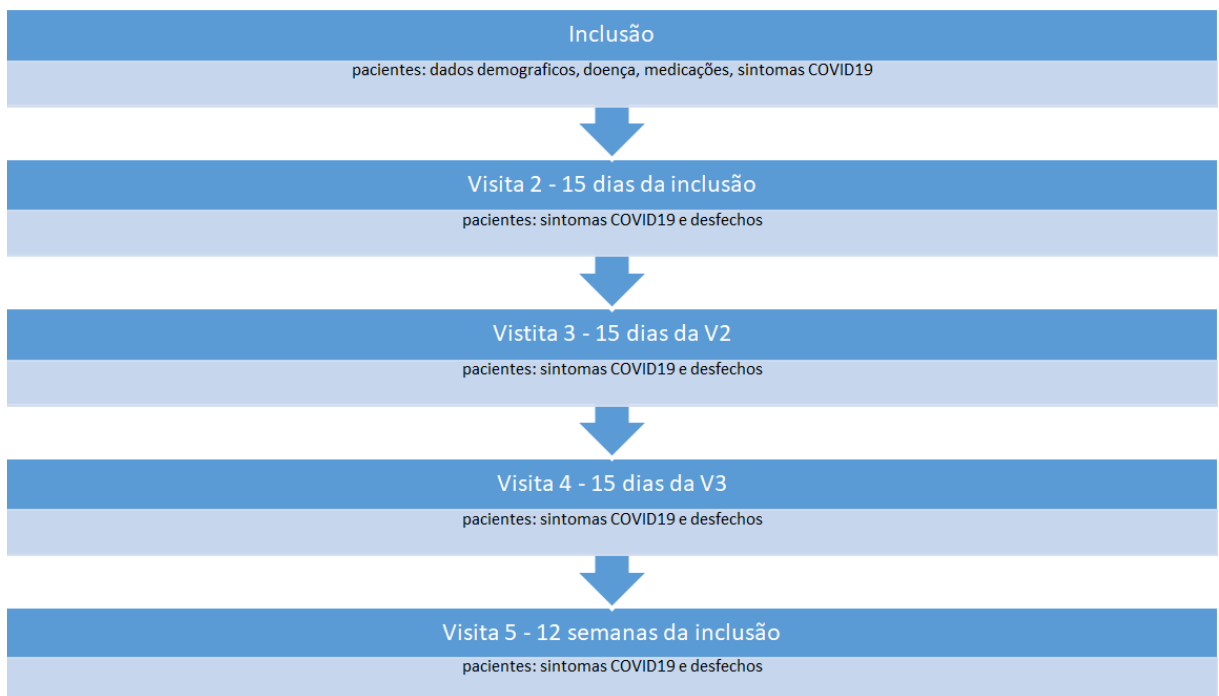
Os pacientes que apresentaram sintomas gripais (febre, tosse seca, congestão nasal, falta de ar, indisposição, mialgia, queda do estado geral, perda súbita de olfato e paladar) e/ ou tenham tido contato com paciente com COVID19 positivo e confirmado, bem como aqueles que tiveram contato relevante com paciente suspeito foram considerados casos suspeitos conforme o Ministério da Saúde. Aqueles com demonstração da infecção por PCR em orofaringe ou sorologia confirmatória foram considerados COVID19 positivos, conforme o Ministério da Saúde. Os pacientes que necessitaram de internação e/ou uso de ventilação mecânica foram considerados casos moderados a graves e seus desfechos destes foram analisados (óbito ou alta).<sup>20</sup> As condutas de cada paciente foram realizadas de acordo com o julgamento clínico do médico assistente.

Gráfico 1. Definição de casos operacionais para COVID-19<sup>20</sup>



### 3.7 Organograma das Visitas

Gráfico 2. Organograma das visitas telefônicas



### 3.8 Análise Estatística

Inicialmente os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média, quartis, mínimo, máximo e desvio padrão).

As existências de associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas utilizando-se o teste de Qui-Quadrado, ou alternativamente em casos de amostras pequenas, o teste exato de Fisher.

As comparações de médias entre dois grupos e mais de dois grupos foram realizadas por meio de testes não paramétricos de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis, respectivamente devido à fuga de normalidade na distribuição dos dados. A normalidade na distribuição foi testada via teste de Kolmogorov-Smirnov. Em se verificando diferenças de médias no teste de Kruskal-Wallis, grupos distintos de médias foram identificados via comparações múltiplas de Dunn-Bonferroni para se manter o nível de significância global.

As associações lineares entre as variáveis numéricas foram avaliadas via correlação de Spearman.

Para se avaliar o efeito das características demográficas e clínicas, ajustadas pelo número de visitas (variáveis preditoras), sobre o número de sintomas sugestivos de gripe ou virose foram utilizados modelos de regressão Binomial Negativa. O modelo de regressão Binomial Negativa é empregado em situações nas quais os modelos de Poisson não se mostram adequados devido a problemas de superdispersão. A adequação do uso do modelo Binomial Negativa foi verificada via teste de razão de verossimilhança. Foram estimadas regressões Binomiais Negativas simples (univariada) e múltiplas (multivariada). No modelo multivariado inicial foram incluídas todas as variáveis preditoras e em seguida, as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância.

Para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software estatístico SPSS 20.0 e STATA 12.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 373 pacientes com DRIM foram incluídos neste estudo, destes 170 estavam em uso de imunossupressores, formando o grupo caso, e 203 não fazem uso de imunossupressores, formando o grupo controle. A maioria desses pacientes era do sexo

feminino, 342 pacientes (91,7%). A média de idade foi de 45,7 anos (mínimo de 18 e máximo de 88 anos). Dessa forma o perfil de pacientes da pesquisa se mostra semelhante ao encontrado na literatura com uma maioria de mulheres e adultas. No estudo de Dias et al.<sup>21</sup> (2017) que analisando o perfil de pacientes reumatológicos usuários do Sistema único de Saúde, encontrou 81,6% de mulheres e maioria acima dos 40 anos. Assim como no estudo de Bonetti et al.<sup>22</sup> (2020) que também encontrou uma maioria de mulheres (83,5%) e uma média de idade próxima (55 anos).

Dos 170 pacientes com DRIM usuários de imunossupressores 156 (91.8%) eram do sexo feminino. A média de idade dos participantes foi de 43 anos (mínimo 18 e máximo de 83 anos). Outras características sócio demográficas da população podem ser vistas na tabela 1. Características epidemiológicas essas que refletem o perfil de idade e sexo geral dos pacientes com doenças reumatológicas.

Em relação às comorbidades no grupo em uso de imunossupressores (além da doença reumática de base) verificamos que 20% (n=33) tinham hipertensão arterial sistêmica (HAS), 11,5% (n=19) tinham doença renal, 7,3% (n=12) tinham doença pulmonar, 6,1% (n=10) tinham cardiopatia, 5,5% (n= 9) tinham diabetes mellitus e 21,2% (n=35) apresentavam outras comorbidades. A prevalência de HAS, cardiopatias e diabetes mellitus foi inferior ao encontrado no estudo de Dias et al.<sup>21</sup> (2017) em que obteve uma prevalência de HAS, cardiopatias e diabetes mellitus de 62,1%, 17,8% e 24,4%, respectivamente, nos pacientes reumáticos. O estudo de Bonetti et al.<sup>22</sup> (2020) encontrou, também, uma prevalência de HAS (50,9%) e diabetes mellitus (16,1%) maior do que no presente estudo.

**Tabela 1 - Distribuição dos pacientes com DRIM em uso de imunossupressor por características sócio demográficas**

<b>Escolaridade, N(%)</b>	
Analfabeto	5/170 (2,9)
Fundamental	23/170 (13,5)
Médio	46/170 (27,1)
Superior	96/170 (56,5)
<b>Situação de trabalho, N(%)</b>	
Ativo	97/170 (57,1)
Inativo	73/170 (42,9)
<b>Profissão, N(%)</b>	
Atendimento ao público	29/168 (17,3)
Dona de Casa	29/168 (17,3)
Educação	11/168 (6,5)
Saúde	20/168 (11,9)



Segurança	4/168 (2,4)
Outra	75/168 (44,6)
<b>Número de moradores, N(%)</b>	
1 pessoa/Mora sozinho	22/170 (12,9)
2 ou 3 pessoas	97/170 (57,1)
4 pessoas ou mais	51/170 (30,0)
<b>Tabagismo</b>	
Não	162/168 (96,4)
Sim	6/168 (3,6)
<b>Etilismo</b>	
Não	161/168 (95,8)
Sim	7/168 (4,2)
<b>Peso (kg)</b>	
Média ± DP	68,2 ± 13,8
Mediana (Min a Máx)	67 (44 a 120)

A distribuição dos pacientes quanto ao diagnóstico da doença reumatológica pode ser vista na tabela 2.

**Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com DRIM em uso de imunossupressor por doença reumática**

<b>Doença reumática, N(%)</b>	
Artrite reumatóide	42/170 (24,7)
Doença mista do tecido conjuntivo	8/170 (4,7)
Esclerose sistêmica	2/170 (1,2)
Lúpus cutâneo	5/170 (2,9)
Lúpus Eritematoso Sistêmico	120/170 (70,6)
Osteoartrite	4/170 (2,4)
Síndrome de Sjögren	12/170 (7,1)
Outra	7/170 (4,1)
Outras - descrição?	
Fibromialgia	5/7 (71,4)
Síndrome CREST	1/7 (14,3)

Em relação ao controle da doença reumatológica antes da epidemia pela COVID-19 80,5% (n=136) afirmaram doença controlada, 13% (n=22) afirmaram controle parcial e 6,5% (n=11) relataram que a doença reumatológica não estava controlada.

Quando analisados os tipos de imunossupressores convencionais não biológicos em uso verificamos que haviam 41,2% (n=70) em uso de azatioprina, 40,6% (n=69) em uso de metotrexato, 17,6% (n=30) em uso de micofenolato de mofetil, 2,9% (n=5) em uso de

leflunomida, 1,8% (n=3) em uso de ciclofosfamida oral e 0,6% (n=1) em uso de pulsoterapia com ciclofosfamida.

Os pacientes foram contactados em até 5 entrevistas telefônicas (visitas) com a distribuição conforme tabela 3.

**Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com DRIM em uso de imunossupressor por número de visitas**

Número de visitas	
1	20/170 (11,8)
2	19/170 (11,2)
3	27/170 (15,9)
4	28/170 (16,5)
5	76/170 (44,7)

Foram analisados a frequência e tipos de sintomas gripais na amostra de pacientes usuários de imunossupressores e os resultados podem ser vistos na tabela 4.

**Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com DRIM e com uso de imunossupressores por sintomas de gripe/virose**

	Momentos de avaliação				
	Inclusão	V2	V3	V4	V5
<b>Sintomas de gripe/virose, N(%)</b>					
Não	116/169 (68,6)	122/144 (84,7)	108/127 (85)	94/101 (93,1)	75/89 (84,3)
Sim	53/169 (31,4)	22/144 (15,3)	19/127 (15)	7/101 (6,9)	14/89 (15,7)
<b>Tipos de sintomas, N(%)</b>					
Astenia	16/53 (30,2)	3/22 (13,6)	1/19 (5,3)	1/7 (14,3)	5/14 (35,7)
Cefaleia	22/53 (41,5)	11/22 (50,0)	8/19 (42,1)	3/7 (42,9)	9/14 (64,3)
Coriza	25/53 (47,2)	10/22 (45,5)	10/19 (52,6)	3/7 (42,9)	4/14 (28,6)
Diarreia	7/53 (13,2)	2/22 (9,1)	0/19 (0,0)	0/7 (0,0)	2/14 (14,3)
Diminuição do paladar	5/53 (9,4)	0/22 (0,0)	0/19 (0,0)	0/7 (0,0)	0/14 (0,0)
Dispneia	12/53 (22,6)	1/22 (4,5)	1/19 (5,3)	0/7 (0,0)	2/14 (14,3)
Dor de garganta	20/53 (37,7)	10/22 (45,5)	8/19 (42,1)	3/7 (42,9)	7/14 (50,0)
Febre	14/53 (26,4)	5/22 (22,7)	4/19 (21,1)	2/7 (28,6)	5/14 (35,7)
Náuseas	3/53 (5,7)	1/22 (4,5)	0/19 (0,0)	0/7 (0,0)	1/14 (7,1)
Perda de Olfato	2/53 (3,8)	0/22 (0,0)	0/19 (0,0)	0/7 (0,0)	2/14 (14,3)

Tonturas	1/53 (1,9)	0/22 (0,0)	0/19 (0,0)	0/7 (0,0)	0/14 (0,0)
Tosse	35/53 (66)	11/22 (50)	6/19 (31,6)	2/7 (28,6)	6/14 (42,9)
Vômitos	2/53 (3,8)	1/22 (4,5)	0/19 (0,0)	0/7 (0,0)	1/14 (7,1)
Outros	2/53 (3,8)	0/22 (0,0)	2/19 (10,5)	1/7 (14,3)	0/14 (0,0)
Dor no corpo	0/2 (0,0)	-	0/2 (0,0)	1/1 (100,0)	-
Dor torácica	1/2 (50,0)	-	0/2 (0,0)	0/1 (0,0)	-
Espirros	0/2 (0,0)	-	2/2 (100,0)	0/1 (0,0)	-
Sinusite	1/2 (50,0)	-	0/2 (0,0)	0/1 (0,0)	-

Os sintomas mais frequentes no grupo controle com síndrome gripal foram coriza (45,1%), tosse (44,6%), cefaléia (41,5%), dor de garganta (40,0%) e febre (25,1%). De forma similar no grupo em uso de imunossupressor os principais sintomas foram os mesmos, porém o sintoma mais frequente foi tosse (52,2%), seguida de cefaleia (46,1%), coriza (45,2%), dor de garganta (41,7%) e febre (26,1%). No estudo de Marques et al.<sup>23</sup> (2021) que avaliou 334 pacientes com DRIM com diagnóstico de COVID-19 identificou que os sintomas mais frequentes também foram a cefaléia (58%), a tosse (56,5%) e a febre (51,2%). Apenas 5 pacientes tiveram confirmação laboratorial do diagnóstico de COVID-19, no grupo DRIM em uso de imunossupressor foram 2 confirmações sorológicas, sendo 1 teste rápido e 1 sorologia por meio de exame de sangue confirmando a infecção, já no grupo controle foram 3 RT-PCR positivos para SARS-CoV-2. Estima-se que os casos de COVID-19 sejam de número maior do que os confirmados durante este estudo, porém a falta de disponibilidade e acesso dos testes diagnósticos na população estudada impossibilitou o diagnóstico confirmatório. Além disso, cabe ressaltar que o estudo foi realizado no início da pandemia no Brasil de forma que o número de casos era menor e a dificuldade diagnóstica era maior.

Foi identificado 1 caso de internação hospitalar no grupo grupo em uso de imunossupressor, este ocorreu na visita 1 (inclusão). Não foi identificado óbitos entre os pacientes com DRIM em uso de imunossupressores neste estudo. No grupo controle ocorreu 1 internação relatada na visita 1, também não ocorreram óbitos neste grupo.

**Tabela 5 – Medidas-resumo da frequência de sintomas de gripe/virose por uso de imunossupressor**

	Média ± DP	Mediana (Min a Máx)	N	p
<b>Uso de imunossupressor</b>				<0,001
Não	0,13 ± 0,25	0,00 (0,00 a 1,00)	203	
Sim	0,22 ± 0,32	0,00 (0,00 a 1,33)	170	

p - nível descritivo do teste Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis<sup>(\*)</sup>.

Conforme a tabela 5, verificou-se que os pacientes fizeram uso de imunossupressor apresentaram média maior de frequência de sintomas do que aqueles que não fizeram uso desse medicamento.

**Tabela 6 – Resultados dos modelos de regressões Binomiais Negativas univariadas e multivariadas**

	Modelo Univariado		Modelo multivariado inicial		Modelo multivariado final	
	RR bruto	p	RR ajustado	p	RR ajustado	p
Sexo masculino (ref. = feminino)	0,79 (0,40 - 1,55)	0,489	1,03 (0,48 - 2,21)	0,947	-	-
Idade (anos)	0,98 (0,97 - 0,99)	<0,001	0,98 (0,96 - 0,99)	0,006	0,98 (0,97 - 0,99)	0,001
Comorbidades						
Cardiopatia	0,95 (0,47 - 1,94)	0,897	1,56 (0,73 - 3,33)	0,251	-	-
DM	0,90 (0,44 - 1,83)	0,773	1,38 (0,52 - 3,69)	0,521	-	-
HAS	0,72 (0,47 - 1,12)	0,146	1,00 (0,59 - 1,69)	0,998	-	-
Doença Renal	1,39 (0,81 - 2,37)	0,228	1,01 (0,54 - 1,89)	0,969	-	-
Doença Pulmonar	0,79 (0,39 - 1,62)	0,527	1,04 (0,50 - 2,15)	0,923	-	-
Outras	1,07 (0,73 - 1,58)	0,729	1,04 (0,69 - 1,56)	0,862	-	-
Tabagismo	1,28 (0,55 - 2,95)	0,568	1,59 (0,64 - 3,97)	0,319	-	-
Etilismo	1,35 (0,50 - 3,66)	0,552	1,10 (0,40 - 3,04)	0,855	-	-
Peso (kg)	1,00 (0,98 - 1,01)	0,469	1,00 (0,98 - 1,01)	0,533	-	-
Uso de imunossupressor	1,71 (1,22 - 2,39)	0,002	1,95 (1,26 - 3,01)	0,002	1,66 (1,19 - 2,33)	0,003
N			345		366	
Superdispersão			Chi(1) = 13,70 (p<0,001)		Chi(1) = 18,55 (p<0,001)	

RR – Razão de riscos.

IC95% - Intervalo de Confiança de 95%.

No modelo multivariado final (tabela 6) foram significantes a idade ( $p=0,001$ ) e uso de imunossupressor ( $p=0,003$ ). Observou-se que a frequência de sintomas foi 66,0% maior em pacientes que faziam uso de imunossupressores comparativamente àqueles que não faziam uso dessa medicação. Além disso, verificou-se que, em média, o aumento de 1 ano de idade acarreta uma redução de 2% na frequência desses sintomas.

Hyrich, Machado<sup>24</sup> (2021) analisaram 3 grandes estudos durante a pandemia que avaliaram que os principais fatores de risco para COVID-19 para pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas e identificaram que o uso de DMARDs convencionais sintéticos estava associada à uma probabilidade maior de hospitalização por COVID-19, porém identificou que a idade > 65 anos, hipertensão ou doenças cardiovasculares, doenças pulmonares, diabetes e doença renal crônica também estavam associadas a piores desfechos.

Lessa, Carvalho<sup>25</sup> (2020) avaliou a prevalência de sintomas gripais e de COVID-19 em 91 mulheres transplantadas renais em terapia imunossupressora e identificou que 20,9% do grupo estudado apresentou sintomas gripais, classificando-os como casos suspeitos para

COVID-19. Essa prevalência se mostrou maior do que a da doença na população brasileira no mesmo período, esta diferença observada entre os dois grupos possivelmente está relacionada à terapia imunossupressora, a qual deixa o paciente mais vulnerável à COVID-19 e a outras doenças infecciosas.

O consenso do Colégio Americano de Reumatologia<sup>26</sup> (2021) afirma que até o momento não há evidência que comprove fatores de risco específicos de pacientes com DRIM para desfechos negativos na COVID-19, sendo fatores de risco da população geral a idade elevada e comorbidades prévias, porém essas comorbidades frequentemente são encontradas no grupo de DR. Os dados sobre a relação entre os tratamentos reumatológicos e a COVID-19 são escassos ou apresentam resultados conflitantes.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização da pesquisa, verificou-se que não houve diferença significativa do número de casos confirmados de COVID-19 nos 2 grupos. Além disso, o grupo em uso de imunossupressores apresentou 66% mais sintomas do que o grupo controle, mostrando maior suscetibilidade do grupo.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Genebra: WHO; [acesso em 2021 Jul 21]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
2. Ministério da Saúde. ATENÇÃO A PESSOAS COM DOENÇAS CRÔNICAS NA APS DIANTE DA SITUAÇÃO DE PANDEMIA DE COVID-19 (CORONAVÍRUS). Brasília: MS; 2020. p. 10.
3. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev.* 2020; 19(5): 102523. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523
4. Golan DE, Tashjian AH Junior, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. p. 793-805
5. Orlicka K, Barnes E, Culver EL. Prevention of infection caused by immunosuppressive drugs in gastroenterology. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013; 4(4): 167-185. doi:10.1177/2040622313485275

6. D'Antiga, L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020; 26(6): 832-34. doi: 10.1002/lt.25756
7. Schoot TS, Kerckhoffs AP, Hilbrands LB, van Marum RJ. Immunosuppressive Drugs and COVID-19: A Review. *Front Pharmacol.* 2020; 11:1333. doi: 10.3389/fphar.2020.01333.
8. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020 Jun; 215. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
9. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica : emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19. Brasília, 2021. 9-10.
10. Pileggi GS, Mota LMH, Kakehasi AM, Souza AW, Rocha A, Melo AKG, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv in Rheu.* 2019; v. 59. <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0056-x>
11. Coelho JTA. Anticorpos Monoclonais. Porto: Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde; 2014. Acesso em: 2021 jul 10. Disponível em:<https://www.unipacto.com.br/storage/gallery/files/nice/documentos/Manual%20Vancouver%202021-%20ALFA.pdf>
12. Tufan A, Güler AA, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci.* 2020 Abr 21; 50(SI-1): 620-632. doi: 10.3906/sag-2004-168.
13. Poulsen NN, von Brunn A, Hornum M, Blomberg Jensen M. Cyclosporine and COVID-19: Risk or favorable? *Am J Transplant.* 2020 Nov; 20(11): 2975-2982. doi: 10.1111/ajt.16250.
14. Gomides A, Ferreira G, Kakehasi A, Lacerda M, Marques C, Mota L, Paiva E, et al. Impact of Chronic Use of Antimalarials on SARS-CoV-2 Infection in Patients With Immune-Mediated Rheumatic Diseases: Protocol for a Multicentric Observational Cohort Study. *JMIR Res Protoc.* 2020 Oct 14;9(10):e23532. doi: 10.2196/23532.
15. Pinheiro MM, Pileggi GS, Kakehasi AM, Gomides Reis APM, Reis-Neto ET, Abreu MM, et al. Incidence and risk factors for moderate/severe COVID-19 in rheumatic diseases patients on hydroxychloroquine: a 24-week prospective cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Jul 7.
16. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification

- Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(9): p. 1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
17. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): p. 9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571
18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9): p. 2669-81 doi: 10.1002/art.27584
19. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(11): p. 1601-10. doi: 10.1002/art.1780331101.
20. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico 05 - Doença pelo Coronavírus 2019 - Ampliação da Vigilância, Medidas não Farmacológicas e Descentralização do Diagnóstico Laboratorial. Brasil, 2020. p2-6.
21. Dias CZ, Dos-Santos JBR, Almeida AM, Alvares J, Guerra-Junior AA, Acurcio FAI. Perfil dos usuários com doenças reumáticas e fatores associados à qualidade de vida no sistema único de saúde, Brasil. *Rev Med Minas Gerais.* 2017; 27. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20170089>
22. Bonetti DF, Souza L, Resmini MB. Avaliação do perfil epidemiológico de pacientes atendidos no ambulatório de reumatologia das clínicas integradas de uma universidade. *Rev Saúde (Sta. Maria).* 2020; 46 (1).
23. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: first results of ReumaCoV Brasil registry. *RMD Open.* 2021.
24. Hyrich, KL, Machado, PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17; 71–72. doi.org/10.1038/s41584-020-00562-2.

25. Lessa AL, Carvalho LHF. Prevalência de síndrome gripal e sintomas da Covid-19 em mulheres transplantadas de rim em um hospital público em Recife. Recife: FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE; 2020.

26. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. Arthritis Rheumatol. 2021 Feb; 73(2).

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - Questionário

#### CADASTRO INICIAL

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

#### Quem prestou as informações registradas neste formulário?

1. O sujeito da pesquisa ( ) 2. Outra pessoa / familiar ( )

#### Critérios de Inclusão e Exclusão

##### Critérios de Inclusão

- A resposta deve ser SIM para todos os critérios, caso contrário interromper a entrevista.
- Tem idade  $\geq$  18 anos (Para pacientes e controles) 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Se é PACIENTE, tem diagnóstico de uma das doenças reumáticas imunomediadas



seguintes? - Artrite reumatoide - Lúpus eritematoso sistêmico - Síndrome de Sjogren - Esclerose Sistêmica - Dermatomiosite / polimiosite - Doença mista do tecido conjuntivo - Osteoartrite das mãos - Chikungunya (crônica) 1. Sim ( ) 2. Não ( )

- Se Controle, é co-habitante intradomiciliar 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Está em uso atual de imunossupressores ou imunobiológicos por período maior que 30 dias?  
1. Sim ( ) 2. Não ( )

#### **Critérios de Exclusão**

- A resposta deve ser não para todos os critérios, caso contrário interromper a entrevista.
- Antecedente de transplante de qualquer órgão sólido ou de medula óssea? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Neoplasia de órgãos sólidos ou de linhagem linfó e mieloproliferativas nos últimos 12 meses com ou sem quimioterapia adjuvante? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Pacientes em terapia de substituição renal (diálise peritoneal ou hemodiálise) 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- HIV positivo, independente do uso de terapia anti-retroviral (TARV) 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Uso de imunoglobulina humana endovenosa nos últimos 30 dias? 1. Sim ( ) 2. Não ( )

#### **1. Dados sociodemográficos (preencher para TODOS os sujeitos)**

- 1.1. Nome:
- 1.2. DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_
- 1.3. Telefone: 1.4. Cidade: 1.5. Idade:
- 1.6. Peso referido (Kg):
- 1.7. Se PACIENTE, hospital onde faz o acompanhamento:
- 1.8. Sexo 1.F ( ) 2.M ( )
- 1.9. Escolaridade: 1. Analfabeto ( ) 2. Fundamental ( ) 3. Médio ( ) 4. Superior ( )
- 1.10. Profissão: 1. Atendimento ao público ( ) 2. Saúde ( ) 3. Segurança ( ) 4. Educação ( ) 5. Dona de Casa ( ) 1.11. Situação de trabalho: 1. Ativo ( ) 2. Inativo ( )
- 1.12. Quantas pessoas moram na sua casa? 1. 01 pessoa / mora só ( ) 2. 02 ou 03 pessoas ( ) 3. 04 ou mais pessoas ( )

#### **2. Está em uso de qual imunossupressor/imunobiológico atualmente (preencher somente para os sujeitos PACIENTES)**

- 2.1.1. Metotrexate 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 2.1.1.1 Dose metotrexato: 1.  $\leq 20$  mg/semana ( ) 2.  $> 20$  mg/dia ( )
- 2.1.2. Ciclofosfamida oral 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 2.6.2.1. Pulsoterapia com ciclofosfamida 1. Sim ( ) 2. Não ( )

- 2.1.3. Micofenolato de mofetil 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.4. Sulfassalazina 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.5. Azatioprina 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.6. Anti-TNF 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.7. Ciclosporina 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.8. Tofacitinibe 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.9. Rituximabe 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.10. Tocilizumabe 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.11. Belimumabe 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.12. Leflunomida 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.13. Anti-inflamatório (exceto ibuprofeno) 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.14. Abatacepte 1. Sim ( ) 2. Não ( )

**Outros medicamentos de interesse** (preencher para TODOS os sujeitos)

- 2.1.16. BRA 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.17. IECA 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.1.18 Ibuprofeno 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Outros medicamentos: (resposta aberta)

**2.2 Doença reumática para a qual o imunossupressor/ imunobiológico foi indicado**

(preencher somente para os sujeitos PACIENTES)

- Artrite reumatoide
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Síndrome de Sjogren
- Esclerose Sistêmica
- Dermatomiosite / polimiosite
- Doença mista do tecido conjuntivo
- Osteoartrite das mãos
- Chikungunya (crônica) ver quais doenças
- Outras:

**2.3. Comorbidades** (preencher para TODOS os sujeitos)

- 2.3.1 HAS 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.3.2 Diabetes 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.3.3 Doença pulmonar 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.3.4. Cardiopatia 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.3.5. Doença renal 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.3.6. Outras. Quais?
- 2.3.7. Tabagismo atual 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 2.3.8. Etilismo 1. Sim ( ) 2. Não ( )

### 3. Informações Epidemiológicas (preencher para TODOS os sujeitos)

- 3.1. Teve contato com algum caso suspeito ou confirmado de infecção pelo coronavírus? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 3.2. Se sim, onde ocorreu esse contato? 1. Em viagem ( ) 2. Em casa ( ) 3. No trabalho ( ) 4. Transporte público ( ) 5. Outros ambientes

### 4. Características da infecção pelo coronavírus (preencher para TODOS os sujeitos)

- 4.1 Apresentou sintomas sugestivos de gripe ou virose na última semana? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 4.2 Se TEVE SINTOMAS, indique quais:
  - 4.2.1 Febre 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.2 Cefaléia 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.3 Tosse 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.4 Tonturas 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.5 Dispneia 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.6 Diarreia 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.7 Coriza 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.8 Náuseas 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.9 Astenia 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.10 Vômitos 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.11 Dor de garganta 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.12 Perda do olfato 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.13 Diminuição do paladar 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - 4.2.14 Outros (descreva):
- 4.3. Data de início dos sintomas:
- 4.4. Duração dos sintomas: \_\_\_\_\_ dias (se não apresentou sintomas, coloque 0)
- 4.5. Ainda apresentando sintomas: 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. Não teve sintomas ( )
- 4.6. Internação hospitalar: 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - Data da internação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_
  - Data da alta hospitalar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_
  - 4.6.1 Pronto-atendimento ( ) Enfermaria ( ) Unidade de terapia intensiva ( )
  - 4.6.2 Precisou de aparelho para respirar? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 4.7. Óbito 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Data do Óbito: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

### 5. Informação Laboratorial (preencher para TODOS os sujeitos)

- 5.1 O diagnóstico de infecção pelo Coronavírus foi confirmado por exame laboratorial? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- 5.2 Caso sim, que tipo de exame foi feito para confirmar a infecção pelo Coronavírus? 1. RT-PCR (swab de nariz e garganta) ( ) 2. Sorologia (exame de sangue) ( ) 3. ( ) Não sabe

- 5.3 Tem o exame na mão para mostrar? Se sim, tirar foto e enviar.

**6. Avaliação da doença reumática** (preencher somente para sujeitos PACIENTES)

- 6.1. A sua doença reumática estava bem controlada antes da epidemia do coronavírus? 1. Sim ( ) 2. Parcialmente ( ) 3. Não ( ) 4. Não sei ( )
- 6.2 Houve piora dos sintomas da doença reumática após o início dos sintomas gripais? 1. sim ( ) 2. não ( ) 3. Não houve sintomas gripais ( )
- 6.3 Houve mudança do tratamento após o início dos sintomas gripais? 1.Sim ( ) 2. Não ( ) 3. Não houve sintomas gripais ( )
- 6.4. Se sim, indique qual a mudança 1. Dose medicamento ( ) 2. Suspensão do medicamento ( ) 3. Esquema terapêutico ( )

**7.1 Informações finais** (preencher para TODOS os sujeitos)

- Quantas pessoas tiveram ou estão com infecção pelo coronavírus na sua casa?
- Você tomou vacina de gripe nos últimos sete dias? 1. Sim ( ) 2. Não ( )

**FICHA DE COLETA DE DADOS – SEGUIMENTO (“FOLLOW UP”)**

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

**Quem prestou as informações registradas nesta entrevista de acompanhamento? (follow-up)**

1. O próprio sujeito da pesquisa ( ) 2. Outra pessoa / familiar ( )

**Interrupção do imunossupressor/imunobiológico** (preencher somente para os sujeitos PACIENTES)

- Houve suspensão do imunossupressor/imunobiológico nas últimas semana? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Se sim, quanto tempo (dias)?

**Informações Epidemiológicas** (preencher para TODOS os sujeitos)

- Teve contato com algum caso suspeito ou confirmado de COVID na última semana? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Se sim, onde ocorreu esse contato? 1. Em viagem ( ) 2. Em casa ( ) 3. No trabalho ( ) 4. Transporte público ( ) 5. Outros ambientes

**Características da infecção pelo coronavírus** (preencher para TODOS os sujeitos)

- Apresentou sintomas sugestivos de gripe ou virose na última semana? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Se TEVE SINTOMAS, indique quais:
  - Febre 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Cefaleia 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Tosse 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - Tonturas 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Dispneia 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Diarreia 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Coriza 1.

Sim ( ) 2. Não ( ) Náuseas 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Astenia 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Vômitos 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Dor de garganta 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Perda do olfato 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Diminuição do paladar 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Outros sintomas? (descreva):

- Data de início dos sintomas de gripe ou virose:
- Duração dos sintomas: \_\_\_\_\_ dias (se não apresentou sintomas, coloque 0)
- Ainda apresentando sintomas: 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 3. Não teve sintomas ( )
- Internação hospitalar por sintomas respiratórios nas últimas semanas? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Data da internação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_
- Data da alta hospitalar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_
- Em que lugar ficou internado? pronto-atendimento ( ) enfermaria ( ) unidade de terapia intensiva ( )
- Preciso de aparelho para respirar? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Ocorreu óbito do sujeito? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
- Data do Óbito: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Informação Laboratorial** (preencher para TODOS os sujeitos)

- O diagnóstico de COVID foi confirmado por exame laboratorial? 1. Sim ( ) 2. Não ( )
  - Caso sim, que tipo de exame foi feito para confirmar a COVID?
    - 1. RT-PCR (exame da mucosa nasal ou oral) ( ) 2. Sorologia (exame de sangue) ( ) 3. ( )
- Não sabe informar

**Avaliação da doença reumática** (preencher somente para sujeitos PACIENTES)

- Houve piora dos sintomas da doença reumática após o início dos sintomas gripais? 1. sim ( ) 2. não ( ) 3. Não houve sintomas gripais
- ( ) Houve mudança do tratamento após o início dos sintomas gripais? 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 3. Não houve sintomas gripais ( )
- Se sim, indique o tipo de mudança 1. Dose de medicamentos ( ) 2. Suspensão de medicamentos ( ) 3. Esquema terapêutico ( )

**Informações finais** (preencher para TODOS os sujeitos)

- Quantas pessoas tiveram ou estão com infecção pelo coronavírus na sua casa?