

Frequência da Covid-19 em pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico

Frequency of Covid-19 in followed patients diagnosed with systemic erythematous lupus

Rafael Chaves Claudino de Queiroga¹, Danielle Christinne Soares Egypto de Brito¹

RESUMO

Objetivos: Determinar a frequência da Covid-19 em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico, bem como descrever aspectos relacionados a esse adoecimento. **Métodos:** Estudo observacional longitudinal, com 418 indivíduos, divididos em um grupo caso, composto de 224 portadores de doenças reumáticas imunomediadas, e grupo controle, composto de 194 contactantes domiciliares sem essas doenças. **Resultados:** A ocorrência de Covid-19 entre indivíduos com lúpus foi de 5,8% (n=13), por outro lado, 41,1% (n=92) relataram sintomas gripais. Dentre os casos da Covid-19 em indivíduos com lúpus, 15,4% (n=2) necessitaram da internação hospitalar e 7,7% (n=1) tiveram necessidade de ventilação mecânica. Nenhum paciente evoluiu a óbito. Foram 11 (84,6%) as pessoas que relataram não ter havido piora dos sintomas do lúpus com a infecção da Covid-19. **Conclusão:** As manifestações da Covid-19 nos indivíduos com lúpus foram compatíveis com aquelas demonstradas para a população geral. O uso de hidroxiquina e de corticoides não demonstrou associação protetora ou de risco para a ocorrência da Covid-19, sendo necessários estudos adicionais, também para determinar se indivíduos com lúpus estão mais suscetíveis a formas graves da Covid-19.

Descritores: Covid-19; Lúpus eritematoso sistêmico; Hidroxiquina; Corticosteroides; Pandemias

ABSTRACT

Objectives: To determine the frequency of Covid-19 in people with systemic lupus erythematosus, as well as to describe aspects related to this illness. **Methods:** A longitudinal observational study was conducted with 418 individuals, who were divided in one case group, consisting of 224 people with immune-mediated rheumatic diseases, and a control group, composed of 194 home contacts with none of these illnesses. **Results:** The occurrence of Covid-19 among people with lupus was 5,8% (n=13). On the other hand, 41,1% (n=92) reported flu-like symptoms. Among the cases of Covid-19 in people with lupus, 15,4% (n=2) needed hospitalization and 7,7% (n=1) needed mechanical ventilation. No patient progressed to death. Eleven individuals (84,6%) reported no worsening of the manifestations of lupus while with Covid-19. **Conclusion:** The manifestations of Covid-19 among the people with lupus were consistent with those reported for the general population. The use of hydroxychloroquine and corticoids did not show risky or protective association to the occurrence of Covid-19, with additional studies therefore being required also to determine if individuals with lupus are more susceptible to severe presentations of Covid-19.

Keywords: Covid-19; Lupus erythematosus, systemic; Hydroxychloroquine; Adrenal cortex hormones; Pandemics

¹ Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

Data de submissão: 4/2/2021. Data de aceite: 26/7/2021.

Autor correspondente: Rafael Chaves Claudino de Queiroga. Avenida Maria Rosa, 1.033, apto. 702 – Manaíra. CEP: 58038-460 – João Pessoa, PB, Brasil – Tel.: 55 (83) 98640-0178 – E-mail: rafaelccq@hotmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.

Conflitos de interesse: nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley sob parecer 4.418.430, CAAE: 39800420.8.0000.5183, com o seguinte título da pesquisa: Ocorrência da Covid-19 em Pacientes Portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico Acompanhados em Hospital Terciário.

Contribuição dos autores:

Concepção e delineamento do projeto: RCCQ e DCSEB.

Coleta, análise e interpretação de dados: RCCQ e DCSEB.

Redação e revisão crítica do manuscrito: RCCQ e DCSEB.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: RCCQ e DCSEB.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um surto de pneumonia com causa desconhecida foi relatado em Wuhan, na China.¹ Posteriormente, em fevereiro de 2020, evidenciou-se a presença de um vírus, então denominado 2019-nCoV, nesses pacientes hospitalizados.² Esse agente etiológico passou a ser chamado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2),¹ sendo um vírus do tipo RNA de fita simples, da família *Coronaviridae*, cujos membros causam infecções respiratórias. Já a doença causada por esse vírus recebeu o nome de doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19),³ sendo declarada, em 11 de março de 2020, como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS).⁴ Desde seu surgimento, o SARS-CoV-2 expandiu-se mundialmente,¹ e a última atualização da OMS realizada até o momento (4 de fevereiro de 2021) informa os seguintes números: 103.989.900 casos confirmados da Covid-19, incluindo 2.260.259 mortes, no mundo, e 9.283.418 casos confirmados, incluindo 226.309 mortes, no Brasil.⁵

A Covid-19 possui espectro clínico bastante variável, compreendendo desde indivíduos assintomáticos, até estados clínicos graves, que cursam com insuficiência respiratória, podendo necessitar de suporte ventilatório mecânico e cuidados intensivos. O diagnóstico da infecção pode ser realizado por testes moleculares, com emprego da reação em cadeia de polimerase (PCR), ou sorológicos, com identificação de anticorpos relacionados ao SARS-CoV-2.⁶

Até o momento, não há tratamento antiviral recomendado para Covid-19. Logo, o manejo é individualizado e direcionado aos sintomas. Durante a pandemia da Covid-19, muitas terapias foram propostas e estão em protocolos de pesquisa, a saber: corticoides, agentes antivirais, imunomoduladores, terapia com soro de indivíduos previamente infectados, anticoagulantes, entre outras.^{6,7} Dentre os imunomoduladores descritos, estão a cloroquina (CLQ) e a hidroxicloroquina (HCQ), classificados como antimaláricos, já que inicialmente foram indicados para o tratamento da malária, tendo descrição posterior de eficácia como imunomodulares, sendo empregados para o tratamento da artrite reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome do anticorpo antifosfolípido. Há preferência pelo uso da HCQ, por possuir melhor perfil de segurança em comparação com a CLQ.⁸ Outras drogas amplamente empregada nas doenças reumáticas imunomediadas (DRIM), como AR, LES e arterite de células gigantes, são os corticoides, a exemplo da prednisona, que, em determinadas doses, possuem ação imunossupressora.⁹

O LES é uma doença autoimune complexa com múltiplas manifestações clínicas, em virtude de sua associação com inúmeros autoanticorpos. A fisiopatologia dessa DRIM reside no fenômeno de formação e deposição de imunocomplexos em diversos órgãos e tecidos, associada a fatores genéticos, ambientais, hormonais e epigenéticos.¹⁰ Sintomas constitucionais, mucocutâneos e musculoesqueléticos representam os mais relatados e precoces do LES, contudo, também existem manifestações renais, neuropsiquiátricas, hematológicas, cardiovasculares e respiratórias.¹¹ O diagnóstico da doença é feito por uma combinação de manifestações clínicas típicas e sorologias positivas, e seu manejo objetiva manter a doença em um menor nível de atividade possível.¹² O tratamento medicamentoso inclui imunomoduladores, sendo a HCQ indicada para todos pacientes, salvo na existência de contraindicações.¹²

Diante de uma pandemia e de um grande volume de informações emergentes, este estudo visa analisar a frequência da Covid-19 em pacientes com LES, descrevendo as principais manifestações clínicas, avaliando formas graves, bem como investigando piora de atividade do LES diante do diagnóstico da Covid-19. Ademais, secundariamente, esta pesquisa objetiva determinar a ocorrência de sintomas gripais em pacientes com LES, além de avaliar a relação do uso de antimaláricos (CLQ e HCQ) e ocorrência da Covid-19 e a relação entre o uso de corticoides (prednisona) e ocorrência da Covid-19.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional longitudinal multicêntrico de maneira remota. A população da pesquisa foi composta de indivíduos diagnosticados com DRIM e seus contactantes domiciliares, tendo a amostra sido coletada, por conveniência, do banco de dados da pesquisa Avaliação do Efeito do Uso Crônico dos Antimaláricos sobre a Frequência de Infecção pelo Novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) em Pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas e foi constituída por 437 indivíduos, divididos em um grupo caso, composto de 241 portadores de DRIM, e um grupo controle, composto de 196 contactantes domiciliares sem DRIM.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão para padronização da amostra: possuir diagnóstico de LES; estar em uso de HCQ por pelo menos 30 dias; ter mais de 18 anos ao início da pesquisa e autorizar contato telefônico por 5 meses. Para os contactantes (grupo controle), excetuam-se os critérios de possuir diagnóstico de LES e estar em uso de HCQ. Também foram determinados critérios de exclusão: possuir antecedente de transplante de qualquer órgão sólido ou de medula

óssea; possuir neoplasia hematológica ou de órgãos sólidos nos últimos 12 meses; uso de imunoglobulina humana nos últimos 30 dias; fazer tratamento com terapia de substituição renal e possuir diagnóstico do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Ainda dois critérios de exclusão se aplicaram somente aos contactantes: ter diagnóstico de DRIM e usar HCQ durante o período da pesquisa.

A amostra foi analisada quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk, tendo sido encontrado valor de $p=0,000$ para idade, constituindo amostra anormal. Após os critérios de inclusão e exclusão, o grupo caso permaneceu com 224 indivíduos com LES incluídos para análise e o grupo dos contactantes domiciliares com 194 pessoas, totalizando 418.

Foram analisadas as seguintes variáveis categóricas: município de residência, sexo, escolaridade, comorbidades, tabagismo, etilismo, uso de antimalárico, uso de corticoide e diagnóstico da Covid-19. Foram obtidos dados acerca das variáveis numéricas peso e idade. Para os indivíduos do grupo caso, com diagnóstico de LES, também foram obtidos os seguintes dados (variáveis categóricas): antimalárico em uso (frequência semanal, aquisição, indicação, suspensão, motivo de suspensão), uso de corticoide oral e sua dose, presença de sintomas gripais, necessidade de internação ou de ventilação mecânica, óbito, método de diagnóstico da Covid-19, administração da vacina da gripe e piora de sintomas após manifestações gripais. Também foram obtidas as seguintes variáveis numéricas: tempo de uso do antimalárico, tempo de suspensão e tempo de duração dos sintomas gripais. Todos os dados foram obtidos a partir de um seguimento de 5 meses de cada indivíduo, por meio de seis ligações telefônicas realizadas entre abril e setembro de 2020. Para avaliação dos quadros graves da Covid-19 nos indivíduos com LES, foram utilizadas as variáveis internação hospitalar, necessidade de ventilação mecânica e óbito.

As informações de cada indivíduo, quando do momento dos contatos telefônicos, foram implantadas em *software on-line Research Eletronic Data Capture* (REDCap) versão 10.2.1. Posteriormente, foram tabuladas em Microsoft Excel 2019 e, finalmente, inseridas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0.0, no qual foram feitos os cálculos estatísticos.

Todos os procedimentos realizados para a elaboração deste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley, sob parecer 4.418.430, CAAE 39800420.8.0000.5183 e com o seguinte título da pesquisa: Ocorrência da Covid-19 em Pacientes Portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico Acompanhados em Hospital Terciário.

Foi realizada estatística descritiva para as variáveis categóricas, calculando frequências e percentuais, bem como para as variáveis numéricas, utilizando média como medida de tendência central e desvio-padrão (DP) como medida de dispersão. Foi também empregada estatística analítica para o cálculo do risco relativo na avaliação da associação entre uso de HCQ e de corticoides com a ocorrência da Covid-19, considerando intervalo de confiança de 95% (IC95%).

RESULTADOS

A caracterização demográfica, clínica e social da amostra, separada em dois grupos (indivíduos com LES e seus contactantes) está apresentada na tabela 1, predominando as mulheres, com 90,2% ($n=202$), no grupo dos indivíduos com LES, e os homens, com 59,3% ($n=115$), no grupo dos contactantes. A média de idade foi de 40 anos (DP de 12,3) para o grupo dos indivíduos com LES e de 40,7 anos (DP de 15,8) para o outro grupo.

A frequência das comorbidades foi comparada entre os dois grupos (Tabela 2). Destaca-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS) como a comorbidade mais relatada para ambos os grupos com 23,2% ($n=52$) nos indivíduos com LES e 19,6% ($n=38$) nos contactantes. *Diabetes mellitus* (DM) foi proporcionalmente mais encontrado entre os contactantes com 6,2% ($n=12$) do que entre os indivíduos com LES, em que foi citada por 4,5% ($n=10$). Entre as outras doenças endócrinas e metabólicas, merece destaque o hipotireoidismo, relatado por dez pessoas (4,5%) com diagnóstico de LES.

Os indivíduos com diagnóstico de LES (224; 53,6%) também foram caracterizados quanto a aspectos relacionados ao tratamento de sua doença com HCQ e corticoide, bem como quanto ao aparecimento de sintomas gripais durante os 5 meses da pesquisa e a vacinação contra a influenza, dados trazidos na tabela 3.

As características dos sintomas gripais, nesse grupo de indivíduos, encontram-se detalhadas na tabela 4, sendo a cefaleia, com 58,7% ($n=54$), o sintoma mais relatado, seguida pela coriza, com 51,1% ($n=47$), e pela tosse, com 46,7% ($n=43$).

Dentre os indivíduos que relataram manifestações gripais no período do estudo, alguns foram diagnosticados com Covid-19 (13; 5,8% dos indivíduos com LES incluídos na amostra). Esse grupo de indivíduos portadores de LES e que receberam o diagnóstico da Covid-19 foram caracterizados conforme mostrado na tabela 5 quanto ao método de confirmação diagnóstica da infecção pelo SARS-CoV-2, duração dos sintomas e relação deles com piora de atividade da doença de base (LES) e outros parâmetros avaliados para identificação de casos graves da Covid-19. A maioria dos indivíduos (8; 61,5%)

Tabela 1. Características dos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico e de seus contactantes domiciliares

	LES (n=224)	Contactantes (n=194)
Idade média	40±12,3	40,7±15,8
Sexo		
Feminino	202 (90,2)	79 (40,7)
Masculino	22 (9,8)	115 (59,3)
Peso médio, kg	67,4±13,7	75,9±13,8
Procedência		
Capital de UF	115 (51,3)	96 (49,5)
Não capital	109 (48,7)	98 (50,5)
Escolaridade		
Analfabeto	7 (3,1)	9 (4,6)
Fundamental completo	61 (27,2)	50 (25,8)
Médio completo	99 (44,2)	81 (41,8)
Superior completo	57 (25,4)	54 (27,8)
Tabagismo		
Sim	7 (3,1)	6 (3,1)
Não	217 (96,9)	188 (96,9)
Etilismo		
Sim	1 (0,4)	15 (7,7)
Não	223 (99,6)	179 (92,3)
Diagnóstico da Covid-19		
Sim	13 (5,8)	8 (4,1)
Não	211 (94,2)	186 (95,9)
Uso de corticoide		
Sim	67 (29,9)	1 (0,5)
Não	157 (70,1)	193 (99,5)

Resultados expressos por média ± desvio-padrão ou n (%).
LES: lúpus eritematoso sistêmico; UF: unidade federativa.

Tabela 2. Comorbidades dos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico e seus contactantes

	LES (n=224)	Contactantes (n=194)
HAS	52 (23,2)	38 (19,6)
Outras doenças circulatórias	10 (4,5)	11 (5,7)
DM	10 (4,5)	12 (6,2)
Outras doenças endócrinas e metabólicas	14 (6,3)	9 (4,6)
Doenças respiratórias	15 (6,7)	12 (6,2)
Doenças geniturinárias	11 (4,9)	3 (1,5)
Transtornos mentais	11 (4,9)	3 (1,5)
Doenças do sistema nervoso	5 (2,2)	2 (1,0)
Doenças do olho	3 (1,3)	1 (0,5)
Doenças do sistema osteomuscular	17 (7,6)	2 (1,0)
Doenças da pele	1 (0,4)	3 (1,5)
Doenças do sangue	2 (0,9)	1 (0,5)
Doenças do aparelho digestivo	1 (0,4)	6 (3,1)

Resultados expressos por n (%).
LES: lúpus eritematoso sistêmico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus.

Tabela 3. Características dos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico, incluindo aspectos relacionados à hidroxiquina

	LES (n=224)
Antimalárico e dose mg/dia	
HCQ 400	220 (98,2)
HCQ 300	1 (0,4)
HCQ 200	3 (1,3)
Tempo de uso, anos	7,2±5,3
Dias/semana	
7	193 (86,2)
6	6 (2,7)
5	24 (10,7)
3	1 (0,4)
Aquisição	
Compra em farmácia	76 (33,9)
Manipula em farmácia	3 (1,3)
Recebe do SUS	145 (64,7)
Suspensão da HCQ	
Sim	62 (27,7)
Não	162 (72,3)
Motivo da suspensão	
Desabastecimento no SUS e/ou farmácias	50 (80,6)
Por decisão própria	10 (16,1)
Por orientação médica	2 (3,2)
Tempo de suspensão, dias	16,0±15,9
Sintomas gripais	
Sim	92 (41,1)
Não	132 (58,9)
Duração dos sintomas, dias	8,7±6,3
Piora dos sintomas do LES após sintomas gripais	
Sim	27 (29,3)
Não	65 (70,7)
Diagnóstico da Covid-19	
Sim	13 (5,8)
Não	211 (94,2)
Uso de corticoide	
Sim	67 (29,9)
Não	157 (70,1)
Dose de corticoide, mg/dia	
Até 10	50 (74,6)
11-20	14 (20,9)
Mais de 20	03 (4,5)
Recebeu vacina contra influenza	
Sim	150 (67,0)
Não	74 (33,0)

Resultados expressos por n (%) ou média ± desvio-padrão.
LES: lúpus eritematoso sistêmico; HCQ: hidroxiquina; SUS: Sistema Único de Saúde.

teve seu diagnóstico por meio de teste rápido, e a média de duração dos sintomas foi de 14,5 dias (DP de 8,0). Dois indivíduos (15,4%) foram internados para tratar Covid-19, dos quais um (7,7%) precisou de ventilação mecânica, e nenhum foi a óbito.

Dois pacientes (15,4%) relataram piora dos sintomas do LES após o adoecimento por Covid-19, enquanto 11 (84,6%) negaram piora. Ainda, nesse grupo de indivíduos, foram analisados os sintomas da Covid-19 mais frequentemente relatados (Tabela 6), figurando a anosmia, com 76,9% (n=10), a ageusia e a cefaleia, ambos com 69,2% (n=9), como os três sintomas mais citados.

Por fim, a tabela 7 demonstra o cálculo de medida de associação (risco relativo) entre o uso de HCQ ou de corticoide e o diagnóstico da Covid-19. O risco relativo entre o uso de HCQ e o diagnóstico da Covid-19 foi de 1,432 (IC95% 0,581-3,532), já entre o uso de corticoides e o diagnóstico da Covid-19 foi de 0,851 (IC95% 0,244-2,974).

DISCUSSÃO

No presente trabalho, a proporção mulher:homem de prevalência de LES foi de 9,2:1, próxima a dados apresentados na literatura, que é de 10:1.¹³ Já os percentuais de tabagismo entre os indivíduos com LES foram iguais

Tabela 4. Sintomas gripais nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (em ordem decrescente de frequência)

	LES com sintomas (n=92)
Cefaleia	54 (58,7)
Coriza	47 (51,1)
Tosse	43 (46,7)
Dor de garganta	35 (38,0)
Astenia	34 (37,0)
Febre	27 (29,3)
Ageusia	25 (27,2)
Anosmia	22 (23,9)
Náuseas	21 (22,8)
Dispneia	20 (21,7)
Diarreia	17 (18,5)
Tonturas	14 (15,2)
Mialgia	5 (5,4)
Vômitos	4 (4,3)
Congestão nasal	3 (3,3)
Artralgia	2 (2,2)
Espirro	2 (2,2)
Calafrios	1 (1,1)
Rouquidão	1 (1,1)
Dor retro-orbitária	1 (1,1)

Resultados expressos por n (%)
LES: lúpus eritematoso sistêmico.

Tabela 5. Aspectos relacionados à Covid-19 nos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico

	LES com Covid-19 (n=13)
Método de confirmação	
RT-PCR	1 (7,7)
Sorologia	4 (30,8)
Teste rápido	8 (61,5)
Duração de sintomas, dias	14,5±8,0
Internação	
Sim	2 (15,4)
Não	11 (84,6)
Ventilação mecânica	
Sim	1 (7,7)
Não	12 (92,3)
Óbito	
Sim	0
Não	13 (100)
Piora dos sintomas do LES após Covid-19	
Sim	2 (15,4)
Não	11 (84,6)

Resultados expressos por n (%) ou média ± desvio-padrão.

LES: lúpus eritematoso sistêmico; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa.

Tabela 6. Sintomas da Covid-19 nos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico

	LES e Covid-19 (n=13)
Anosmia	10 (76,9)
Ageusia	9 (69,2)
Cefaleia	9 (69,2)
Tosse	8 (61,5)
Febre	7 (53,8)
Náuseas	7 (53,8)
Astenia	6 (46,2)
Diarreia	6 (46,2)
Dispneia	6 (46,2)
Coriza	5 (38,5)
Dor de garganta	5 (38,5)
Tonturas	4 (30,8)
Vômitos	2 (15,4)
Mialgia	1 (07,7)

Resultados expressos por n (%)

LES: lúpus eritematoso sistêmico.

Tabela 7. Tabelas cruzadas utilizadas para cálculo de medida de associação entre uso de corticoide e diagnóstico da Covid-19 e uso de hidroxiquina e diagnóstico da Covid-19

			Covid-19		
	Sim	Não	Total	Risco relativo	IC95%
Corticoide					
Sim	3	65	68	0,851	0,244-2,974
Não	18	332	350		
Total	21	397	418		
HCQ					
Sim	13	211	224	1,432	0,581-3,532
Não	8	186	194		
Total	21	397	418		

Resultados expressos por n, quando não indicado de outra forma.

IC95%: intervalo de confiança de 95%; HCQ: hidroxiquina.

àqueles encontrados para os contactantes: 3,1% de tabagistas em ambos os grupos. À análise descritiva, o percentual de etilismo foi superior no grupo dos contactantes (7,7%) em comparação aos indivíduos com LES, em que só um caso relatou o etilismo (0,4%).

Entre as pessoas com diagnóstico de LES, todas (n=224) estavam em tratamento com antimalárico, especificamente HCQ, já que esse foi um critério de inclusão para a seleção da amostra, estando de acordo com a última atualização das recomendações da *European League Against Rheumatism* (EULAR), que defende que a HCQ seja recomendada para todos os pacientes com LES.¹⁴ Por outro lado, o percentual de indivíduos em uso de corticoide entre aqueles com LES foi de 29,9% (n=67), inferior ao de estudo que relata uso de corticoide em 73% de sua amostra de indivíduos com LES.¹⁵ As recomendações da EULAR defendem a minimização da dose de corticoides para $\leq 7,5$ mg ao dia equivalente à prednisona ou mesmo descontinuação do uso.¹⁴ Em nosso estudo, a maioria dos pacientes em uso de corticoides (50; 74,6%) relatou usar dose de ≤ 10 mg ao dia. Assim, o ponto de corte escolhido denota limitação do estudo por não especificar a dose precisa em uso, não sendo possível classificar se estavam na dose minimizada de $\leq 7,5$ mg ao dia para evitar danos orgânicos irreversíveis.

Quanto às comorbidades dos indivíduos com LES, a HAS esteve presente em 23,2% (n=52) e DM em 4,5% (n=10), valores inferiores (sobretudo para HAS), ao encontrado em dois estudos de prevalência para a cidade de Florianópolis (SC), que encontrou prevalência 64,7% de HAS¹⁶ e 5,7% de DM.¹⁷ Já no grupo de contactantes, a prevalência de HAS foi de 19,6% (n=38) e de DM de 6,2% (n=12), compatíveis com dados da literatura que trazem prevalência de 23,2% de HAS¹⁸ e 7,5% de DM em indivíduos brasileiros.¹⁹

Analisando o grupo de indivíduos com LES, percebe-se que 98,2% (n=220) utilizam dose de 400mg ao dia de HCQ, com tempo médio de uso em anos de 7,2 (DP de 5,3). A maioria deles (145; 64,7%) recebe a HCQ pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e outra parcela (76; 33,9%) adquire o medicamento em farmácia. Quanto à suspensão do uso da HCQ no período da pesquisa, 62 indivíduos (27,7%) relataram interrupção do uso por motivos variados, fato que pode estar diretamente relacionado à pandemia da Covid-19, como estudo realizado nos Estados Unidos que apresentou 12,7% de suspensão de medicamentos por portadores de LES, levantando como provável causa a diminuição na procura por consultas médicas, em virtude do período pandêmico.²⁰ Neste estudo que se apresenta, o principal motivo da descontinuação do uso foi o desabastecimento no SUS e/ou farmácias (50; 80,6%). Apenas uma minoria (2; 3,2%) fez

por orientação médica, sem detalhamento de qual médico (se especialista ou generalista) orientou a suspensão, tendo em vista que a literatura recomendou a manutenção do tratamento imunomodulador e imunossupressor durante a pandemia da Covid-19, inclusive realçando o potencial perigo com mudança do regime de uso da HCQ.²¹ Cox aponta que a pandemia da Covid-19 levou ao aumento da demanda pela HCQ, causando uma depleção nos estoques, inclusive para as populações para as quais a HCQ era inicialmente indicada.²²

Os sintomas gripais mais frequentemente apresentados pelos indivíduos com LES foram cefaleia (54; 58,7%), coriza (47; 51,1%), tosse (43; 46,7%), dor de garganta (35; 38%), astenia (34; 37%) e febre (27; 29,3%). Essas manifestações estão de acordo com os principais sinais e sintomas das síndromes gripais como pelo vírus influenza.²³ O percentual de indivíduos vacinados contra a influenza foi de 67% (n=150), abaixo da meta de 90% trazida por Informe Técnico do Ministério da Saúde para o ano de 2020, para indivíduos com comorbidades, como imunossupressão por drogas ou por doenças.²⁴

Dentre os indivíduos com LES que cursaram com sintomas gripais, 13 foram diagnosticados com Covid-19, cabendo discussão acerca das características desses adoecimentos. A maioria foi diagnosticada por teste rápido (8; 61,5%), provavelmente pela maior disponibilidade desse teste. Entretanto, destaca-se que o número de diagnósticos pode estar subestimado pela falta de testes diagnósticos da Covid-19, sobretudo para pessoas com formas não graves da doença.²⁵ Os sintomas da Covid-19 apresentados por mais de 50% dos indivíduos com LES e Covid-19 foram: anosmia (10; 76,9%), ageusia (9; 69,2%), cefaleia (9; 69,2%), tosse (8; 61,5%), febre (7; 53,8%) e náuseas (7; 53,8%). Pascarella et al. descrevem os seguintes sintomas como principais: febre, tosse, dispneia leve, dor de garganta, cefaleia, conjuntivite e manifestações gastrintestinais.²⁶ Kim et al., por sua vez, determinam os sintomas para casos leves (em ordem decrescente de frequência): tosse, escarro, hiposmia, congestão nasal, hipoageusia, mialgia, cefaleia e coriza. Logo, observa-se variedade nas descrições dos sintomas mais frequentes, porém dentro de um mesmo grupo de manifestações.²⁷

Para determinar casos graves da Covid-19 neste estudo, foram utilizados parâmetros de internação hospitalar, necessidade de ventilação mecânica e óbito, com percentuais, respectivamente, de 15,4% (n=2), 7,7% (n=1) e 0%. Uma revisão de casos publicados por Stradner et al. aponta provável risco aumentado de formas críticas da Covid-19 em indivíduos com doenças inflamatórias sistêmicas, como LES e vasculites, porém o mesmo cita a necessidade de mais estudos para elucidar essa relação.²⁸ Tiendrébégo et al., em uma série de cinco ca-

sos de pessoas com DRIM (sendo três de AR e dois de LES), relataram caso de subtipo grave da Covid-19 (entre os dois com LES) com necessidade de intubação orotraqueal, levantando a possibilidade de risco de indivíduos com essa doença desenvolverem quadros graves de Covid-19, porém o mesmo artigo relata que esse paciente possuía comorbidades significativas, como cardiopatia, doença renal crônica e síndrome nefrótica, fatores sabidamente de risco para admissão em unidade de terapia intensiva.²⁹

Neste trabalho, foram realizados ainda dois cálculos de risco relativo, visando à identificação de associação protetora ou de risco entre uso de HCQ e desenvolvimento da Covid-19, bem como entre o uso de corticoides e o desenvolvimento da Covid-19. Contudo, ambos os resultados não apresentaram significância estatística, pois os intervalos de confiança (calculados em 95%) para ambas as situações contiveram valores abaixo e acima do 1, não determinando proteção ou risco para os fatores. Essa é uma limitação do estudo, provavelmente advinda da pequena amostra de indivíduos para a realização desses cálculos. Zurita et al., em uma série de cinco casos de indivíduos com LES tratados com HCQ que vieram a desenvolver a Covid-19, sustentam que HCQ não é eficaz para prevenir a Covid-19, contudo, o mesmo trabalho relata a necessidade de mais estudos para avaliar a relação entre HCQ e Covid-19.³⁰ Por fim, vale salientar outra limitação da presente pesquisa, que consiste na obtenção de dados por contato telefônico, ou seja, na dependência das respostas fornecidas pelos entrevistados.

CONCLUSÃO

As manifestações da Covid-19 nos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico foram compatíveis com as demonstradas para a população geral, ainda que não haja um consenso sobre os sinais e sintomas mais frequentes. Neste estudo, minoria apresentou forma grave, considerada pela necessidade de internação e ventilação mecânica; nenhum paciente evoluiu para óbito. O uso de hidroxiquina e de corticoides não demonstrou associação protetora ou de risco para a ocorrência da Covid-19, sendo necessárias outras pesquisas para estudarem essa temática.

AGRADECIMENTOS

A pesquisa recebeu apoio da Sociedade Brasileira de Reumatologia, que disponibilizou a plataforma *on-line* REDCap, para obtenção dos dados utilizados neste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. Covid-19 outbreak: an overview. *Chemotherapy*. 2019 [cited 2022 Nov. 10];64(5-6):215-23. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/507423>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. doi: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
- Xavier J, Giovanetti M, Adelino T, Fonseca V, Barbosa da Costa AV, Ribeiro AA, et al. The ongoing Covid-19 epidemic in Minas Gerais, Brazil: insights from epidemiological data and SARS-CoV-2 whole genome sequencing. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1824-34. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2221751.2020.1803146>
- Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). Folha informativa Covid-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. 2020 [cited 2022 Nov. 10]. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19>
- World Health Organization (WHO). WHO coronavirus disease (Covid-19) dashboard. 2020 [cited 2022 Nov. 10]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (Covid-19). 2022 Oct 13. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32150360.
- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Drug Discov Ther*. 2020 [cited 2022 Nov. 10];14(1):58-60. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/14/1/14_2020.01012/article
- Reis Neto ET, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Ferreira GA, Marques CD, Mota LM, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv Rheumatol*. 2020 [cited 2022 Nov. 10];60(1):32. Available from: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-020-00134-8>
- Krasselt M, Baerwald C. Efficacy and safety of modified-release prednisone in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2016 [cited 2022 Nov. 10];1047. Available from: <https://www.dovepress.com/efficacy-and-safety-of-modified-release-prednisone-in-patients-with-rh-peer-reviewed-article-DDDT>
- 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):1400-12. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40930>
- Basta F, Fasola F, Triantafyllis K, Schwarting A. Systemic lupus erythematosus (SLE) therapy: the old and the new. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):433-46. doi: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00212-9>
- Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
- Costi LR, Iwamoto HM, Neves DC, Caldas CA. Mortality from systemic erythematosus lupus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(6):574-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.09.001>
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>

15. Santos FM, Borges MC, Correia MI, Telles RW, Lanna CC. Avaliação do estado nutricional e da atividade física em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(6):631-8.
16. Zanzoni FR. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica no lúpus eritematoso sistêmico. Universidade Federal de Santa Catarina; 2011.
17. Miranda C da S. Prevalência de diabetes melito em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico [Trabalho de Conclusão de Curso]. Santa Catarina: Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina; 2011 [citado 2022 Nov. 10]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/120964>
18. Fiório CE, Cesar CL, Alves MC, Goldbaum M. Prevalência de hipertensão arterial em adultos no município de São Paulo e fatores associados. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200052>
19. Flor LS, Campos MR. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(1):16-29. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010002>
20. George MD, Venkatachalam S, Banerjee S, Baker JF, Merkel PA, Gavigan K, et al. Concerns, healthcare use, and treatment interruptions in patients with common autoimmune rheumatic diseases during the Covid-19 Pandemic. *J Rheumatol.* 2021 Apr;48(4):603-607. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.201017>
21. Littlejohn E. Keeping lupus patients on hydroxychloroquine during the Covid-19 pandemic. *Cleve Clin J Med.* 2020 May 11;ccc023. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc023>
22. Cox S. To dispense or not to dispense: Lessons to be learnt from ethical challenges faced by pharmacists in the Covid-19 pandemic. *Dev World Bioeth.* 2021;21(4):193-200. doi: <https://doi.org/10.1111/dewb.12284>
23. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3243-7. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3243>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico – 22ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2022 Nov 10]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/informe-tecnico-ms-campanha-influenza-2020-final.pdf>
25. Gomides A, Ferreira G, Kakehasi A, Lacerda M, Marques C, Mota L, 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;9(10):e23532. doi: <https://doi.org/10.2196/23532>
26. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. Covid-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13091>
27. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild Covid-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020 [cited 2022 Nov. 10];26(7):948.e1-948.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20302688>
28. Stradner MH, Dejaco C, Zwerina J, Fritsch-Stork RD. Rheumatic musculoskeletal diseases and Covid-19 a review of the first 6 months of the pandemic. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:562142. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.562142>
29. Tiendrébéogo WJS, Kaboré F, Diendéré EA, Ouedraogo DD. Case series of chronic inflammatory rheumatic disease patients infected by coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Case Rep Rheumatol.* 2020;2020:8860492. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8860492>
30. Zurita MF, Iglesias Arreaga A, Luzuriaga Chavez AA, Zurita L. SARS-CoV-2 Infection and Covid-19 in 5 patients in Ecuador after prior treatment with hydroxychloroquine for systemic lupus erythematosus. *Am J Case Rep.* 2020;21:e927304. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.927304>