

João Miguel Vaz da Silva

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatóide, Esclerose Múltipla e
Lúpus – “*Keypoints*” – Revisão Sistemática**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

João Miguel Vaz da Silva

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatóide, Esclerose Múltipla e
Lúpus – “*Keypoints*” – Revisão Sistemática**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Atesto a originalidade do trabalho,



(João Miguel Vaz da Silva)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Porto, 2022

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doença autoimune: Artrite Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) e Esclerose Múltipla (EM) abordando os seguintes aspetos: a) suscetibilidade à infecção; b) exacerbação da doença autoimune pós-infecção viral; c) terapêuticas imunossupressoras e agravamento da infecção; d) associação da doença e Covid Longo.

Metodologia: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados eletrónica PubMed/Medline e foram considerados artigos científicos publicados nos últimos 2 anos (Janeiro de 2020 a Junho de 2022), em idioma português e inglês (Prospero CRD42022365576). Todos os estudos foram realizados em humanos com uma das doenças autoimunes, AR, LES ou EM e com infecção por SARS-CoV-2. Para a revisão sistemática foram considerados 18 artigos sobre AR para análise e leitura completa, 25 sobre EM e 12 sobre LES.

Resultados: De acordo com a revisão sistemática efetuada, por si só, a presença de doença autoimune reumática (AR ou LES) associa-se à maior suscetibilidade de contrair SARS-CoV-2 Esta associação é mais marcante nos indivíduos com AR em comparação com indivíduos saudáveis. Em ambas as patologias a suscetibilidade à infecção aumenta com comorbilidades associadas. No caso de indivíduos com EM os estudos mostram suscetibilidade ao SARS-CoV-2 semelhante à população em geral. Relativamente à exacerbação da doença autoimune pós-infecção verificou-se que tal acontece nos indivíduos com as 3 patologias, AR, LES e EM podendo mesmo ocorrer o óbito. No caso da AR e LES a exacerbação é mais marcante quando existem comorbilidades associadas tais como hipertensão, Diabetes Mellitus, doenças respiratórias, cardíacas ou renais, assim como o número de hospitalizações e internamentos em unidades de cuidados intensivos. Em relação às terapêuticas imunossupressoras observou-se que para os pacientes com AR o uso de glucocorticóides está associado a um agravamento da infecção por SARS-CoV-2, em pacientes com LES as terapias anti-CD20 e com inibidores da IL-6 associaram-se ao pior quadro clínico do paciente. Também na EM o uso de anticorpos anti-CD20, assim como a metilprednisolona, levou ao agravamento da infecção. Relativamente ao Covid Longo os estudos apontaram que para indivíduos com AR e LES o risco de se manterem por semanas/meses as complicações da infecção pelo SARS-CoV-

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

2 é maior afetando, no caso dos pacientes com AR os sistemas respiratórios, cardiovasculares e gastrointestinais enquanto nos pacientes com LES o sistema renal era sempre o mais afetado podendo mesmo ocorrer tromboembolismo venoso e sepsis. Em ambas as patologias a mortalidade tardia foi evidente. Em relação à EM as complicações tardias são semelhantes às da população em geral independentemente do tipo e duração da EM.

Conclusões: Indivíduos com AR ou LES são mais suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2 principalmente se tiverem comorbilidades associadas. No caso da EM tal não foi verificado. No pós-infecção viral assiste-se a uma exacerbação das doenças autoimunes que se associa a um maior número de hospitalizações e mesmo morte. Algumas terapias imunossupressoras refletem um quadro clínico agravado: na AR glucocorticóides e inibidores da IL-6, no caso da LES, inibidores da IL-6 e anticorpos anti-CD20 e na EM anticorpos anti-CD20 e metilprednisolona. As sequelas da infecção pelo SARS-Cov-2 podem acompanhar o indivíduo com AR ou LES por semanas ou meses afetando variados sistemas e implicando reinternamentos. No caso dos indivíduos com EM tal não se verificou.

Palavras-chave: COVID-19 e doenças autoimunes; Lupus Eritematoso Sistémico e COVID-19; Artrite Reumatoide e COVID-19; Esclerose Múltipla e COVID-19; COVID Longo.

Os resultados obtidos neste trabalho de dissertação serão apresentados no 14º Congresso da ANF (Associação Nacional de Farmácias), a decorrer em Lisboa nos dias 9, 10 e 11 de 2023, no formato de comunicação Oral.

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

Abstract

Aim: To assess the impact of SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune diseases: Rheumatoid Arthritis (RA), Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Multiple Sclerosis (MS) by addressing the following aspects: a) susceptibility to infection; b) exacerbation of the autoimmune disease after viral infection; c) immunosuppressive therapies and infection worsening; d) autoimmune disease association with Long Covid.

Methodology: We conducted a literature search in the PubMed/Medline electronic database and considered scientific articles published in the last 2 years (January 2020 to June 2022), in Portuguese and English (Prospero CRD42022365576). All studies were performed in humans with one of the autoimmune diseases, RA, SLE or MS and with SARS-CoV-2 infection. For the systematic review, 18 articles on RA were considered for analysis and full reading, 25 on MS and 12 on SLE.

Results: According to the systematic review, by itself, the presence of autoimmune rheumatic disease (RA or SLE) is associated with greater susceptibility to contract SARS-CoV-2. This association is more striking in individuals with RA compared to healthy individuals. In both pathologies, susceptibility to infection increases with associated comorbidities. In individuals with MS, studies show similar susceptibility to SARS-CoV-2 as in the general population. Post-infection exacerbation of autoimmune disease was observed in individuals with the three pathologies, RA, SLE and MS, and death may occur. In the case of RA and SLE, exacerbation is more significant when there are associated comorbidities such as hypertension, Diabetes Mellitus, respiratory, heart or kidney diseases, as well as the number of hospitalisations and admissions to intensive care units. Regarding immunosuppressive therapies, it was observed that for RA patients the use of glucocorticoids is associated to a worsening of the SARS-CoV-2 infection, in SLE patients anti-CD20 and IL-6 inhibitor therapies were associated to a worse clinical picture of the patient. Also in MS, the use of anti-CD20 antibodies as well as methylprednisolone led to worsening of the infection. Regarding long Covid, studies showed that for individuals with RA and SLE, the risk of persisting for weeks/months the complications of infection by SARS-CoV-2 is higher, affecting in patients with RA the respiratory, cardiovascular and gastrointestinal systems, whereas in patients with SLE, the renal system was always the most affected, and venous thromboembolism and sepsis

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

could even occur. In both pathologies late mortality was evident. Regarding MS, late complications are similar to those of the general population regardless of the type and duration of MS.

Conclusions: Individuals with RA or SLE are more susceptible to SARS-CoV-2 infection, especially if they have associated comorbidities. Post viral infection leads to autoimmune diseases exacerbation with more hospitalizations and even death. Some immunosuppressive therapies reflect a worsened clinical picture: in RA glucocorticoids and IL-6 inhibitors, in SLE, IL-6 inhibitors and anti-CD20 antibodies and in MS anti-CD20 antibodies and methylprednisolone. The sequelae of SARS-CoV-2 infection may accompany the individual with RA or SLE for weeks or months, affecting various systems and requiring readmissions. This did not occur in individuals with MS.

Keywords: COVID-19 and autoimmune diseases; Lupus Systemic Erythematous and COVID-19; Rheumatoid arthritis and COVID-19; Multiple Sclerosis and COVID-19; Long COVID

Dedicatória

Dedico este trabalho ao meu irmão António, mesmo ausente fisicamente, continua ser a minha maior fonte de inspiração, de coragem, de perseverança e consolidação.

Aos meus pais pela educação que me deram, pela disponibilidade incondicional e pelo esforço contínuo para me permitir explorar o mundo e desenvolver capacidades pelas diversas experiências.

À minha esposa pelo apoio e encorajamento de seguir este percurso, mesmo em período muito difícil devido à pandemia causada pela COVID-19, pelo suporte familiar nos longos períodos de ausência e uma especial dedicatória para o meu filho Tomás que, mesmo nos períodos de ausência, nos pedidos de silêncio, foi sempre capaz de manter um sorriso e um carinho tão especial que me motivaram exponencialmente a seguir esta etapa cheio de coragem.

Aos meus irmãos que sempre fizeram parte da minha construção social, intelectual e que sempre me abriram muitas vezes o caminho a novas experiências. A todo o apoio neste período difícil, mas especial.

Aos meus sogros que sempre me apoiaram e disponibilizaram para ajudar durante todo o período da minha formação.

Aos meus amigos que sem eles a vida nunca teria o mesmo sabor, a mesma alegria.

Aos meus professores por partilharem o saber-fazer e saber-saber, permitindo a consolidação de conhecimentos para concluir a minha formação.

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

Agradecimentos

Agradeço com zelo todo acompanhamento aplicado pela orientadora da dissertação, Prof. Doutora Sandra Soares. Fê-lo sempre com motivação, com energia, com disponibilidade, com questões, com opiniões, com correções e com um fantástico espírito de realização e conclusão. Com a Prof. Doutora Sandra Soares praticou-se “ginástica acrobática” com o objetivo de realizar um trabalho com profissionalismo e definição. Agradeço-lhe por todos os conhecimentos partilhados.

À Prof. Doutora Márcia Carvalho pela orientação teórica na realização de uma dissertação, partilhando inúmeras técnicas e experiências de forma a nos preparar para a redação deste trabalho.

Aos demais professores pela partilha de conhecimentos.

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

Índice

Resumo	IV
Abstract.....	VI
Dedicatória.....	VIII
Agradecimentos	IX
Índice de Figuras	XI
Índice de Tabelas	XII
Lista de abreviaturas	XIII
I. Introdução	1
1.1 Motivação	4
1.2 Objetivos.....	4
1.3 Metodologia.....	5
II. Desenvolvimento	10
2.1. COVID-19 (Enquadramento teórico)	10
2.2. Artrite Reumatóide, Lupus Eritematoso Sistémico e Esclerose Múltipla (Contextualização).....	14
III. Resultados	18
3.1 Doenças autoimunes e suscetibilidade à infeção por SARS-CoV-2	27
3.2 COVID-19 e exacerbações da patologia autoimune.....	29
3.3 Terapia imunossupressora e agravamento da infeção por SARS-CoV-2.....	34
3.4 Associação entre doença autoimune e o “Covid longo”.....	36
IV. Discussão	40
V. Conclusão	46
VI. Bibliografia.....	48
VII. Anexos.....	53

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

Índice de Figuras

Figura 1 - Diagrama de Fluxo PRISMA (Esclerose Múltipla).....	7
Figura 2 - Diagrama de Fluxo PRISMA (Lupus Eritematoso Sistémico).....	8
Figura 3 - Diagrama de Fluxo PRISMA (Artrite Reumatóide).....	8
Figura 4 - Estrutura genómica do SARS-CoV-2.....	10
Figura 5- Evolução do número de casos confirmados de COVID-19.....	11
Figura 6 -Evolução do número de mortes confirmadas por COVID-19	11
Figura 7 - Fases da COVID-19.....	14
Figura 8 - Mãos de paciente com Artrite Reumatóide.....	15
Figura 9 - Principais manifestações clínicas em doentes com LES	17
Figura 10 - Implicações do COVID LONGO	37

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

Índice de Tabelas

Tabela 1 -Número de casos contabilizados pela OMS nos diferentes picos de infecção por SARS-CoV-2.....	12
Tabela 2 - Caracterização dos estudos relativos a Artrite Reumatóide e infecção por SARS-CoV-2.....	19
Tabela 3 - Caracterização dos estudos relativos a Esclerose Múltipla e infecção por SARS-CoV-2.....	21
Tabela 4 - Caracterização dos estudos relativos a Lupus Eritematoso Sistémico e infecção por SARS-CoV-2.....	25

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

Lista de abreviaturas

AIES- Anti-inflamatório esteroide

AINES – Anti-inflamatório não esteroide

AOF- Falência de órgãos associados, do inglês *Multiple Organ Failure*

AR – Artrite Reumatóide

COVID-19 – Doença por Coronavírus 2019, do Inglês *Coronavirus Disease 2019*

DA – Doenças Autoimunes

DMARDS - Medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, do Inglês *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*

DMDs – Medicamentos modificadores de doença, do Inglês *Disease- Modifying Drugs*

ECA2 - Enzima conversora da angiotensina II

EM – Esclerose múltipla

EUA- Estados Unidos da América

HCQ – Hidroxicloroquina

IFN(s) – Interferão(ões)

IL-1- Interleucina 1

IL-6- Interleucina 6

JAKi - Inibidores JAK, do Inglês *Janus Kinase inhibitors*

LES – Lupus eritematoso sistêmico

OMS – Organização Mundial de Saúde, do inglês *World Health Organization (WHO)*

PCR – Reação em cadeia da polimerase, do Inglês *Polymerase Chain Reaction*

SARS-CoV-2 – Síndrome respiratória aguda grave 2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*.

SNC – Sistema Nervoso Central

SPR – Sociedade Portuguesa de Reumatologia

TNF - Fator de necrose tumoral

UCI- Unidade de Cuidados Intensivos

I. Introdução

A Covid-19 é uma doença respiratória causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, tendo sido identificada pela primeira vez na cidade de Wuhan na China em Janeiro de 2020. Nesta altura, já era responsável por vários contágios no final do ano de 2019 (Al-Qahtani, 2020; Muralidar *et al.*, 2020). Mais tarde acaba por se espalhar por vários países no mundo, vindo a ser declarada como emergência de saúde pública e posteriormente como pandemia mundial pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Muralidar *et al.*, 2020). No dia 16 de Agosto de 2022 são confirmados 588 757 628 casos de infeção por SARS-CoV-2 e 6 433 794 mortes causadas por COVID-19 no mundo inteiro (WHO, 2022).

A transmissão do SARS-CoV-2 faz-se a partir de um hospedeiro intermediário infetado para o ser humano por via respiratória ou mucosas aquando do contacto com matéria infetada, gotículas ou via fecal-oral. A invasão das células ocorre através da proteína transmembranar Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) que está presente nos pulmões, coração, vasos sanguíneos, intestino e rins (Satheesh *et al.*, 2021).

A COVID-19 é uma doença que pode atingir qualquer órgão do ser humano induzindo a ativação de uma resposta imunitária que pode ser mais ou menos intensa e em alguns casos, descontrolada (Moody *et al.*, 2021). A resposta imunitária ao SARS-CoV-2 pode acontecer pelo contacto direto dos linfócitos B com antígenos livres ou através dos linfócitos T com complexos formados por péptidos antigénicos e o Complexo *Major* de Histocompatibilidade (Moody *et al.*, 2021).

O carácter de emergência causada pela COVID-19 levou à saturação dos serviços de saúde pública na maioria dos países fortemente impactados com a escalada no número de casos de infeção que acabaria por provocar a rutura na capacidade de resposta médica. Assim sendo, pacientes com doenças crónicas autoimunes, é o caso da Artrite Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) e Esclerose Múltipla (EM), foram fortemente afetados não só pela gravidade da pandemia como também pelos condicionamentos impostos pelos confinamentos e recolher obrigatório, consequência das medidas de proteção de saúde pública impostas na maioria dos países (Pichel, 2021). O conjunto destes fatores, adicionados ao estado da doença crónica e às comorbilidades destes pacientes tais como hipertensão, diabetes, dislipidemias, colesterol, dispneias,

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

cardiopatias, entre outras, potenciaram o agravamento das mesmas (Alroughani *et al.*, 2022); (Fu *et al.*, 2022)

As doenças autoimunes (DA) caracterizam-se pela danificação de células, tecidos e órgãos, causada pela hiper reatividade do sistema imunitário. Ocorre a ativação de linfócitos T e B autoreativos por vezes associada à produção de autoanticorpos contra moléculas *self*. Estes autoanticorpos podem exacerbar doenças infecciosas pré-existentes no paciente ou aumentar a sua predisposição para outro tipo de infeções bacterianas, víricas ou fúngicas (Abbas *et al.*, 2021).

Vários estudos referem que na maioria das DA, tais como AR, LES e EM o quadro clínico do paciente deteriora-se aquando de uma infeção vírica, como o Citomegalovirus ou vírus Epstein-Barr (Moody *et al.*, 2021). A terapia imunossupressora a natureza da doença e a própria inflamação sistémica são fatores de risco agravados, também, em pacientes infetados por SARS-Cov2 (Li *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022) .

O LES é uma doença crónica autoimune que pode afetar as articulações, pele, pulmões, Sistema Nervoso Central (SNC), rins e vasos sanguíneos. Estima-se que afeta cerca de 0,07% da população portuguesa principalmente pessoas do sexo feminino em idade reprodutiva (Sousa *et al.*, 2014). A severidade causada pela infeção por SARS-CoV-2 agrava-se com problema de saúde pré-existentes, tais como doenças renais crónicas e/ou cardiovasculares, e pelo recurso à terapêutica imunossupressora. Glucocorticóides, anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), drogas modificadoras de doença reumática (DMARDs) como a Hidroxicloroquina (HCQ), Ciclofosfamida, Azatioprina e anticorpos monoclonais como o Infliximab (anti-TNF) e o Rituximab (anti-CD20) podem estar relacionados com falência de órgãos nestes pacientes (Ponticelli *et al.*, 2010; Mageau *et al.*, 2022).

A AR é também uma doença crónica de foro autoimune, sem cura, que leva à inflamação das articulações provocando a sua destruição (Rocha *et al.*, 2022). Estima-se que a prevalência da AR na população portuguesa seja de 1,5% com maior incidência nas mulheres pós-menopáusicas, porém a doença pode ocorrer em todas as faixas etárias (Rocha *et al.*, 2022). Estudos anteriores revelam que pessoas com AR podem ter um risco mais elevado de desenvolver complicações pela infeção pelo SARS-CoV-2. Tal efeito

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

relaciona-se com a idade avançada da pessoa e das suas comorbilidades tais como obesidade, pressão arterial elevada e problemas cardíacos. Por outro lado, assim como no caso do LES, alguns imunossuppressores como o Rituximab e a Prednisona podem aumentar o risco dos efeitos da COVID-19 (Montero *et al.*, 2020).

A EM é uma DA inflamatória do SNC que afeta de forma progressiva e debilitante a pessoa. A destruição da bainha de mielina dos axónios afeta o cérebro e a espinal medula e estima-se que afete mais de 5000 indivíduos em Portugal, e cerca de 250000 indivíduos em todo o mundo com uma maior incidência nas mulheres (Correia *et al.*, 2022). O SARS-CoV-2 tem afinidade para células do SNC e tal facto pode estar relacionado com o agravamento dos sintomas neurológicos do paciente com EM e infeção. Estudos prévios também detetaram casos de encefalite, encefalopatia e encefalomielite aguda disseminada nestes pacientes. Outros fatores de risco para o agravamento da doença pós infeção também se relacionam com as comorbilidades apresentadas, mas, aparentemente, não com a terapêutica (Satheesh *et al.*, 2021).

Acredita-se que os pacientes com AR, LES e EM estão mais suscetíveis de serem infetados por SARS-CoV2, e também se acredita a resposta imunitária aquando em contacto com o SARS-CoV2 possa ser exacerbada e potenciada tanto pelo estado imunológico pré-existente à infeção por SARS-CoV2 como pela terapia imunossupressora própria da DA (Alroughani *et al.*, 2022; Mageau *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022).

Observa-se, também, que algumas pessoas infetadas com SARS-CoV-2 apresentam sintomas durante semanas a meses após a infeção inicial – condição conhecida como COVID longo. Os fatores de risco e as razões para estes sintomas são ainda debatidos, mas pensa-se que a pré-existência de uma DA e da imunossupressão associada possa aumentar a prevalência desta condição (Crook *et al.*, 2021).

1.1 Motivação

Portugal foi fortemente afetado pela infeção causada pelo SARS-CoV-2, sendo, por vezes, líder na lista de infeções diárias a nível mundial, mas também, um exemplo de como agir em termos de saúde pública, apresentado medidas rápidas e ágeis para contornar os piores picos epidemiológicos de casos confirmados. A população também respondeu positivamente aos apelos da Governo, mesmo quando o país atravessava uma crise económica e social com um número de desempregados especialmente elevado.

A AR, o LES e a EM são três das doenças autoimunes mais prevalentes na população portuguesa e com forte impacto nos sistemas de saúde, vida dos pacientes e dos seus cuidadores. Como tal é importante perceber a relação da infeção pelo SARS-CoV-2 com estas doenças assim como as possíveis repercussões nos serviços de saúde pública.

1.2 Objetivos

Este trabalho pretende fazer uma revisão sistemática das principais evidências científicas sobre a relação do COVID-19 com DA, nomeadamente aquelas mais prevalentes na população portuguesa e mundial: a AR, o LES e a EM. Nesta revisão pretende-se responder à seguinte questão: a presença de doença autoimune AR, LES ou EM contribui para o agravamento da infeção pelo SARS-CoV-2, comparativamente com pessoas saudáveis?

Assim sendo, os objetivos desta revisão sistemática são:

- Determinar se indivíduos com AR, LES ou EM são mais suscetíveis à infeção pelo SARS-CoV-2.
- Compreender se a infeção viral se relaciona com os períodos de exacerbação da DA em causa.
- Perceber se as terapêuticas imunossupressoras destas DA agravam a infeção.
- Perceber se existe alguma associação entre estas DA e sequelas do COVID-19, o chamado COVID longo.

1.3 Metodologia

De acordo com o objetivo desta revisão sistemática foi formulada a questão, previamente enunciada, através da estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, *Outcome*):

Será que a infecção por SAR-CoV-2 (I) é agravada (O) em pacientes com doença autoimune (P) comparativamente à infecção em pessoas saudáveis (C)?

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados eletrônica PubMed/Medline entre Setembro de 2021 e Junho de 2022. Foram definidos os seguintes termos de pesquisa/keywords: *sars cov 2, complications, sequelae, multiple sclerosis, lupus erythematosus systemic rheumatoid arthritis e infections* combinados através dos marcadores booleanos *AND* e *OR*.

Na pesquisa bibliográfica efetuada foram considerados artigos científicos publicados nos últimos 2 anos (Janeiro de 2020 a Junho de 2022), em idioma português e inglês. A estratégia de pesquisa bibliográfica foi realizada de acordo com as *keywords* e termos descritores médicos (MeSH- *Medical Subject Headings*):

1- ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]) AND ("complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields] OR "sequelae"[All Fields] OR "sequela"[All Fields] OR "sequelaes"[All Fields] OR "sequelas"[All Fields]) AND "infections"[MeSH Terms] AND "multiple sclerosis"[MeSH Terms]) AND ((1000/1/1:2022/6/1[pdat]) AND (english[Filter] OR portuguese[Filter]))- **número de artigos encontrados- 118**

2-(("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]) AND ("complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields] OR "sequelae"[All Fields] OR "sequela"[All Fields] OR "sequelaes"[All Fields] OR "sequelas"[All Fields]) AND "infections"[MeSH Terms] AND "lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms]) AND ((1000/1/1:2022/6/16[pdat]) AND (english[Filter] OR portuguese[Filter]))- **número de artigos encontrados- 72**

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

3-((("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]) AND ("complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields] OR "sequelae"[All Fields] OR "sequela"[All Fields] OR "sequelaes"[All Fields] OR "sequelas"[All Fields]) AND "infections"[MeSH Terms] AND "arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]) AND ((1000/1/1:2022/6/21[pdat]) AND (english[Filter] OR portuguese[Filter])))- **número de artigos encontrados- 63**

Na seleção dos artigos a incluir neste trabalho foram seguidas as diretrizes de revisão sistemática "PRISMA" (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) apresentadas no diagrama de fluxo (Figuras 1, 2 e 3).

Para a revisão sistemática sobre a EM, do total de 118 artigos obtidos, foi feita uma triagem inicial pela leitura do título e do *abstract* onde se excluíram 46 artigos por falta de *abstract* ou pelo texto não disponível ou por serem Comentários ou *Case-reports*. Também se excluíram 47 artigos por serem de Revisão ou não estarem relacionados com o objetivo do trabalho. Desta forma foram considerados 25 artigos para análise e leitura completa.

Para a revisão sistemática sobre o LES, do total de 72 artigos obtidos, foi feita uma triagem inicial pela leitura do título e do *abstract* onde se excluíram 21 artigos por falta de *abstract* ou pelo texto não disponível ou por serem Comentários ou *Case-reports*. Também se excluíram 49 artigos por serem de Revisão ou não estarem relacionados com o objetivo do trabalho. Desta forma foram considerados 12 artigos para análise e leitura completa.

Para a revisão sistemática sobre a AR, do total de 63 artigos obtidos, foi feita uma triagem inicial pela leitura do título e do *abstract* onde se excluíram 24 artigos por falta de *abstract* ou pelo texto não disponível ou por serem Comentários ou *Case-reports*. Também se excluíram 23 artigos por serem de Revisão ou não estarem relacionados com o objetivo do trabalho. Desta forma foram considerados 16 artigos para análise e leitura completa.

Como critérios de inclusão foram considerados estudos observacionais (series de caso, estudos *cross-section*, de caso-controlo e de coorte); ensaios clínicos randomizados também foram incluídos. Todos os estudos foram realizados em humanos com uma das doenças autoimunes, AR, LES ou EM e com infecção por SARS-CoV-2. Os artigos

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints” Revisão Sistemática

excluídos foram revisões sistemáticas, meta-análises, *case-reports*, estudos *in vitro* e em animais, comentários ou artigos em conferências e estudos não publicados. Também foram excluídos estudos em que o texto integral do artigo não estava disponível.

Esta revisão sistemática foi devidamente registada no PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) com o número CRD42022365576, seguindo as recomendações do PRISMA.

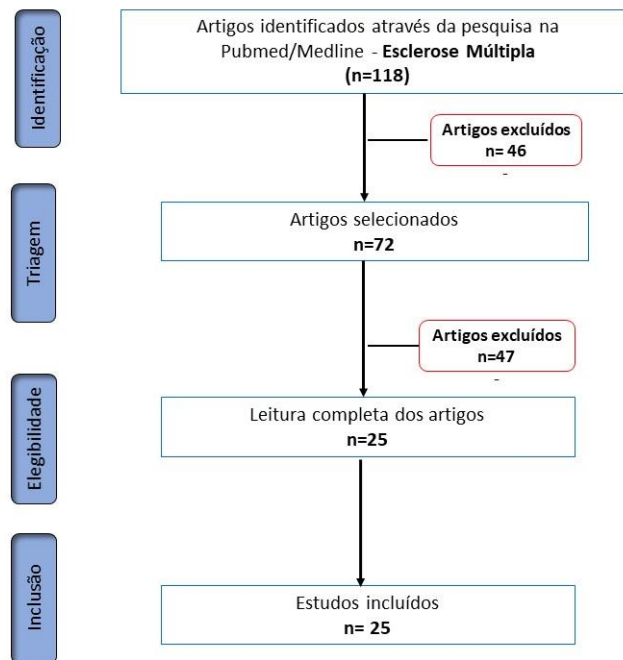


Figura 1 - Diagrama de Fluxo PRISMA (revisão sistemática para Esclerose Múltipla)

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”

Revisão Sistemática

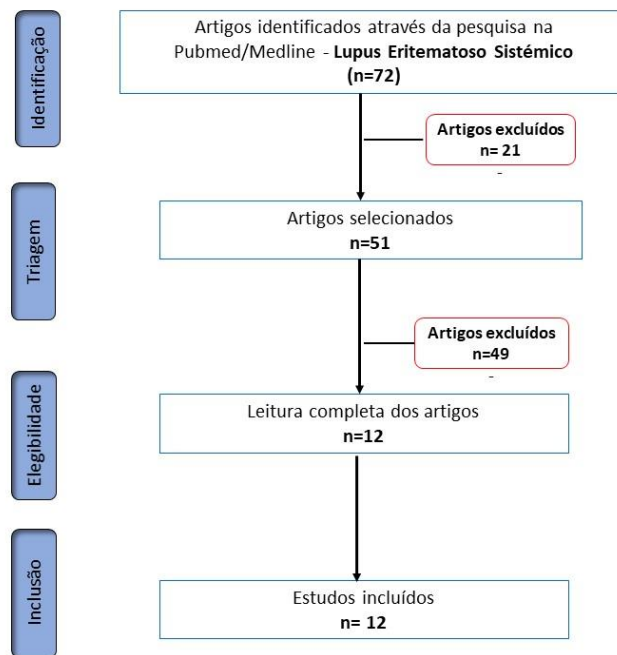


Figura 2 - Diagrama de Fluxo PRISMA (revisão sistemática para Lupus Eritematoso Sistêmico)

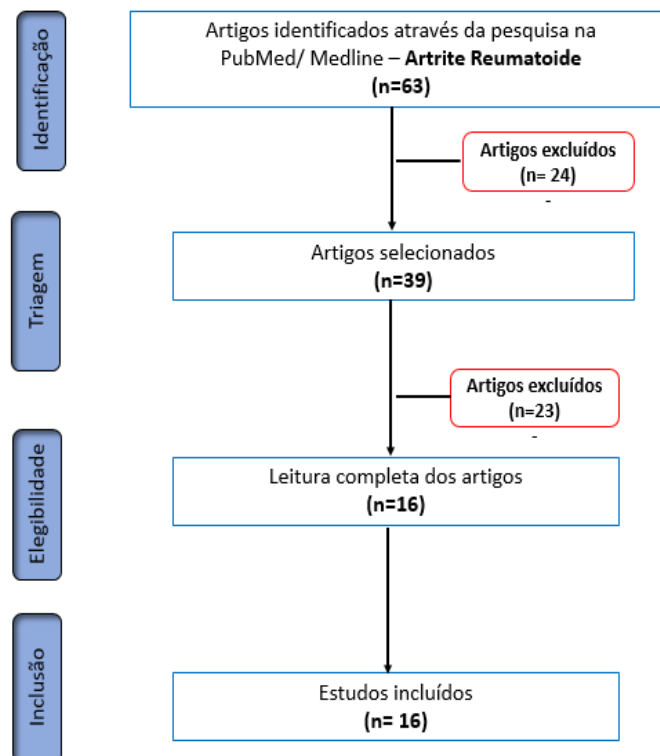


Figura 3 - Diagrama de Fluxo PRISMA (revisão sistemática para Artrite Reumatóide)

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos nesta revisão foi realizada através de critérios adaptados pelo *National Institute of Health* – NIH (NIH, 2021). Como não existe um método padronizado para classificar a qualidade dos estudos, no caso de Revisões Sistemáticas qualitativas a avaliação da qualidade de cada estudo passa pela descrição clara do processo utilizado obedecendo aos critérios PICO iniciais.

Sendo assim estabeleceram-se 5 critérios de qualidade:

- Valor de N superior a 20
- Presença de Controlos saudáveis
- Avaliação do Resultado/*Outcome* adequada (sejam parâmetros clínicos, sinais ou sintomas ou condições hospitalares como ventilação assistida)
- Metodologia adequada (desenho do estudo)
- Recolha de dados adequada (Método direto: Laboratorialmente, em meio hospitalar ou em Clínica, através de Bases de Dados e através de Questionários Online). Considerou-se um motivo de preocupação a Recolha telefónica.

De acordo com a avaliação consideraram-se os estudos incluídos como:

- Bom- Se o estudo cumpre os 5 critérios
- Razoável - Se o estudo não cumpre apenas 1 dos critérios
- Pobre- Se o estudo não cumpre 2 ou mais critérios

II. Desenvolvimento

2.1. COVID-19 (Enquadramento teórico)

No final de 2019, surtos de pneumonia grave foram detetados na região de Wuhan, na China, e no dia 31 de dezembro de 2019 compreendeu-se que estas pneumonias eram causadas por um coronavírus (CoVs) (Velavan *et al.*, 2020). Os coronavírus são do género *Coronaviridae* e dividem-se em 4 sub-famílias: alfa, beta, gama e delta. O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA pertencente ao grupo dos Betacoronavirus, capazes de infectar seres humanos e acredita-se que o reservatório natural do vírus que esteve na origem desta pandemia possa ter sido o morcego crisântemo. Estudos anteriores demonstraram que a sequência genómica do SARS-CoV-2 (Figura 4) é 96,2% idêntica à do morcego crisântemo chinês (Al-Qahtani, 2020). Posteriormente a transmissão fez-se entre humanos (Muralidar *et al.*, 2020).

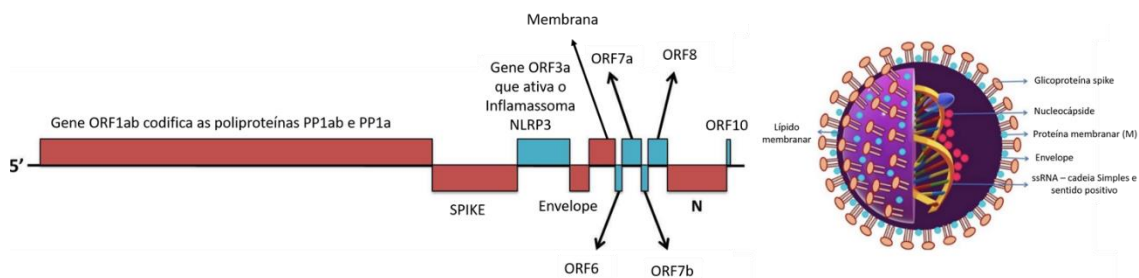


Figura 4 - Estrutura genómica do SARS-CoV-2 (Adaptado de (Al-Qahtani, 2020))

A proliferação viral foi quase instantânea, verificando-se vários casos além-fronteiras chinesas e rapidamente além continente, criando um alarme de saúde pública a nível mundial (Velavan *et al.*, 2020). O número mundial de casos confirmados, assim como de mortos não pararam de aumentar como se pode verificar nas Figuras 5 e 6.

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

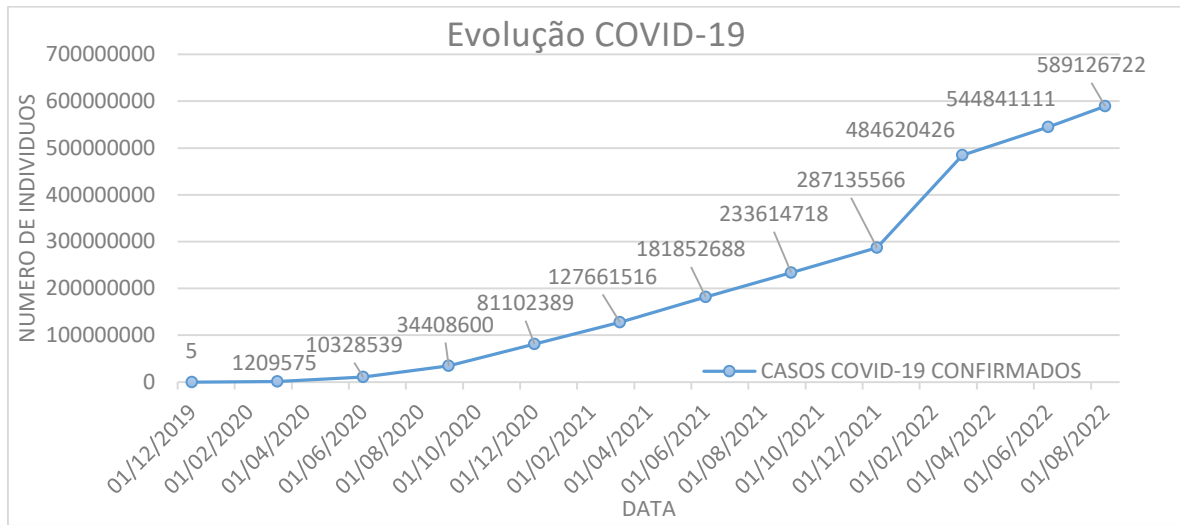


Figura 5- Evolução do número de casos confirmados de COVID-19 (WHO, 2022)

Os valores referenciados constam de resultados comunicados pelas autoridades nacionais de saúde à OMS. Adaptado do sítio internet da OMS (WHO, 2022)

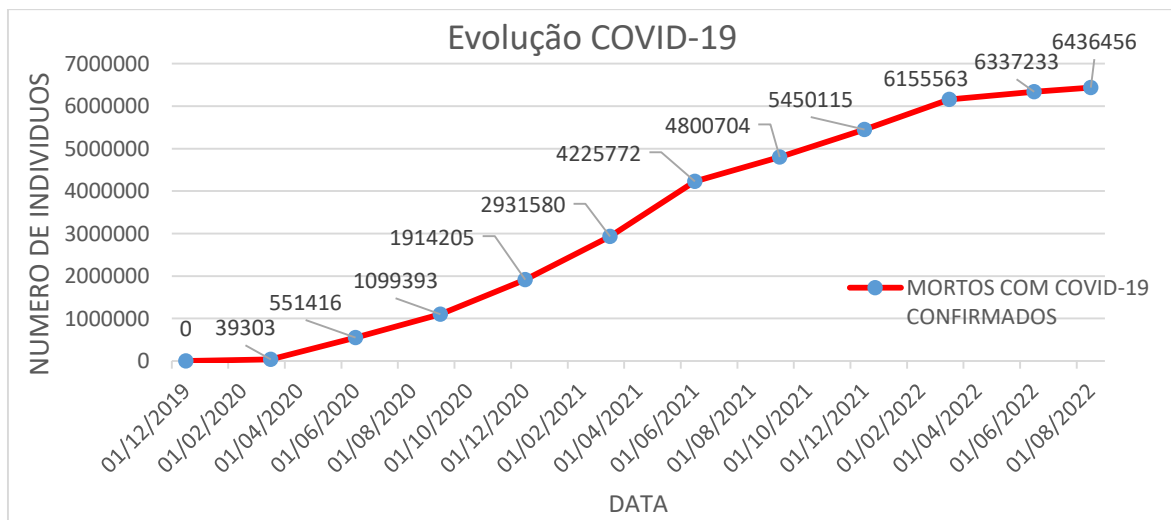


Figura 6 -Evolução do número de mortes confirmadas por COVID-19 (WHO, 2022)

Os valores referenciados constam de resultados comunicados pelas autoridades nacionais de saúde à OMS. Adaptado do sítio internet da OMS (WHO, 2022)

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

Verificaram-se vagas sequenciais da COVID-19, como resposta às sucessivas medidas de saúde pública impostas por cada país, para contenção da propagação de vírus, seguindo as recomendações da OMS, como se verifica na Tabela 1. As medidas de proteção pública impostas tais como distanciamento e isolamento social, assim como o uso de máscara cirúrgica, lavagem de mãos, desinfecção das mãos com soluções hidroalcoólicas, encerramento de espaços públicos, escolas e acesso controlado a espaços de saúde, influenciaram a descida do número de casos, ou seja, diminuindo a transmissibilidade e permitindo a redução de casos ativos (Pereira MD *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2021).

Tabela 1 -Número de casos contabilizados pela OMS nos diferentes picos de infecção por SARS-CoV-2 (WHO, 2022).

		Número de casos semanais reportados à OMS					
		02/03/2020	1ª Vaga	2ª Vaga	3ªVaga	4ªVaga	5ªVaga
Região	África	27	180270	42387	146690	126713	20905
	Américas	549	2450597	1308212	1623888	6996223	1727321
	Europa	8835	1903452	1159040	1209586	12146290	2973228
	Mediterrâneo Leste	6235	171677	324883	447498	600242	177954
	Pacífico Ocidental	4876	71917	132479	553978	1195094	2180543
	Sudoeste Asiático	56	209163	2713418	596456	2136512	197268
Total=		20578	4987076	5680419	4578096	23201074	7277219

A evolução da doença variou de assintomática, moderada ou leve para casos de pneumonia grave ou formas de doença respiratória grave em indivíduos com idade avançada ou comorbilidades tais como diabetes, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, hipertensão e outras (Al-Qahtani, 2020). Os casos de indivíduos assintomáticos foram, sem dúvida, a causa involuntária da transmissibilidade continua e exponencial do vírus. Estudos recentes demonstram uma transmissibilidade de 2,2 em média, ou seja, um infetado pode infetar 2,2 indivíduos, causando o aumento progressivo e exponencial de casos (Velavan *et al.*, 2020).

A transmissão ocorre através da exposição das superfícies mucosas do hospedeiro, ou seja, olhos, nariz e boca, às gotículas respiratórias e pela sua inalação (Parasher, 2021).

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

O período de incubação da COVID-19, período desde a exposição ao vírus até ao início dos sintomas, é geralmente de 5-6 dias, mas pode ir até 14 dias. Este período é conhecido como o período pré-sintomático, e os indivíduos infetados podem ser contagiosos e transmitir o vírus a indivíduos saudáveis na população. (Yuki *et al.*, 2020; Parasher, 2021).

Uma vez dentro do corpo, o vírus entra nas células hospedeiras através de endocitose ou fusão de membranas. O vírus infecta células específicas do trato respiratório inferior e superior - pneumócitos, que exprimem números elevados de recetores ACE2. Os sintomas iniciais são febre, tosse seca e dispneia, e a forma como afeta a população varia de suave a moderada a grave. Os pneumócitos infetados libertam variadas substâncias inflamatórias que podem causar uma tempestade de citocinas, uma condição de hiperinflamação sistémica descontrolada, levando à falência de múltiplos órgãos e até à morte (Buszko *et al.*, 2021).

Pacientes que sofreram infeção pelo SARS-CoV-2 com formas moderadas e outros mais graves podem apresentar sintomas persistentes após a recuperação da fase inicial ou aguda da doença. Vários estudos definem uma nova condição chamada complicações a longo prazo pós COVID-19, ou *Post-acute Sequelae* (PASC), que pode durar algumas semanas a meses. Caracteriza-se por um grupo heterogéneo de sintomas e sinais, afetando vários sistemas para além do respiratório e levando a complicações a longo prazo tais como cardiovasculares, nervosas, digestivas, músculo-esqueléticas, entre outras (Jiang *et al.*, 2021) (Figura 7).

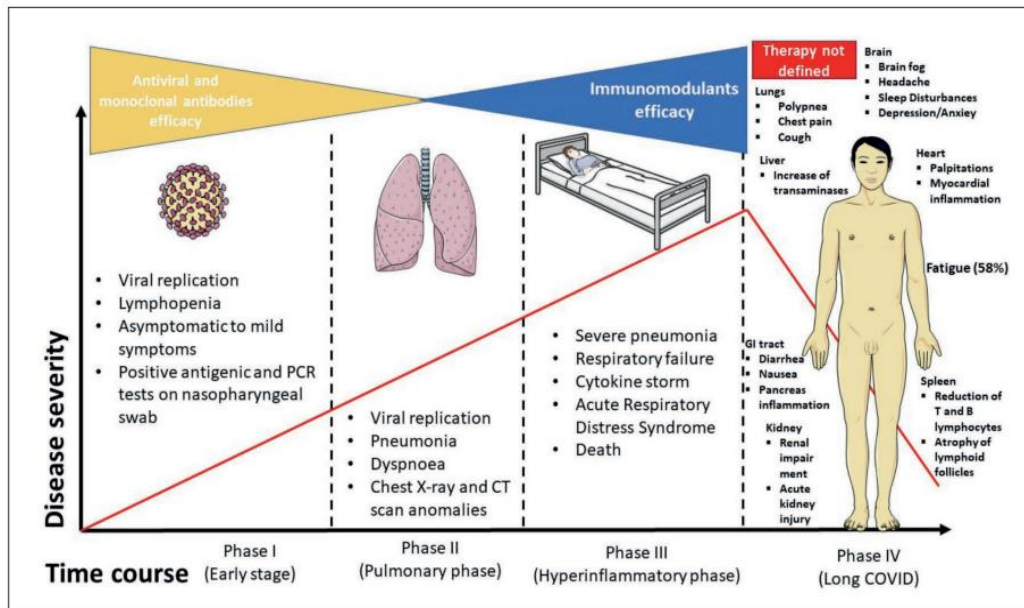


Figura 7 - Fases da COVID-19 - Fase I- Fase inicial de replicação viral (pode ser assintomática e altamente contagiosa). Fase II-Pulmonar (replicação viral rápida no pulmão) Fase 3- Fase hiperinflamatória e Fase 4- COVID Longo (prevalência de condições subagudas e crônicas e envolvimento de múltiplos órgãos) (Staffolani *et al.*, 2022)

De acordo com NICE - *National Institute for Health and Care Excellence* o chamado Covid longo inclui sinais e sintomas que decorrem 4 a 12 semanas pós - infecção e depois das 12 semanas.(Staffolani *et al.*, 2022)

2.2. Artrite Reumatóide, Lupus Eritematoso Sistémico e Esclerose Múltipla (Contextualização)

A AR é uma DA, crónica e progressiva com inflamação das articulações, que leva à destruição celular do tecido articular e periarticular (Elemam *et al.*, 2021; Rocha *et al.*, 2022). Segundo a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR), a AR não é uma doença rara e pode afetar 0,5 a 1,5% da população nos países industrializados e entre 0,8% a 1,5% em Portugal e nos Estados Unidos da América (EUA) (Rocha *et al.*, 2022). De acordo com a SPR a doença atinge pessoas de todas as idades e preferencialmente mulheres pós-menopáusicas (Rheumatology, 2021). A resposta inflamatória é desencadeada pela ação das citocinas, essencialmente a IL-1 α / β e TNF- α , mas também por quimiocinas e pelo Fator Reumatóide (autoanticorpo). A osteoclastogénese e a angiogénese vão ser afetadas pela disfunção imunológica causando problemas nas

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

articulações (Figura 8) e noutros órgãos, tais como pulmões, coração, rins e vasos sanguíneos (Elemam *et al.*, 2021; Rheumatology, 2021; Rocha *et al.*, 2022). Nos pacientes com AR as comorbilidades, principalmente a obesidade, a hipertensão arterial, e os diabetes são causadas, essencialmente, pelo sedentarismo (Rheumatology, 2021; Rocha *et al.*, 2022).

O tratamento da AR é essencialmente paliativo, com recurso a analgésicos e/ou AINES, anti-inflamatórios esteroides (AIES), DMARDs, imunossupressores como o metotrexato e medicamentos biológicos tais como anticorpos inibidores da TNF- α , da co-estimulação das células T, da proliferação B, da IL-6 e da IL-1. (Rheumatology, 2021; Rocha *et al.*, 2022)

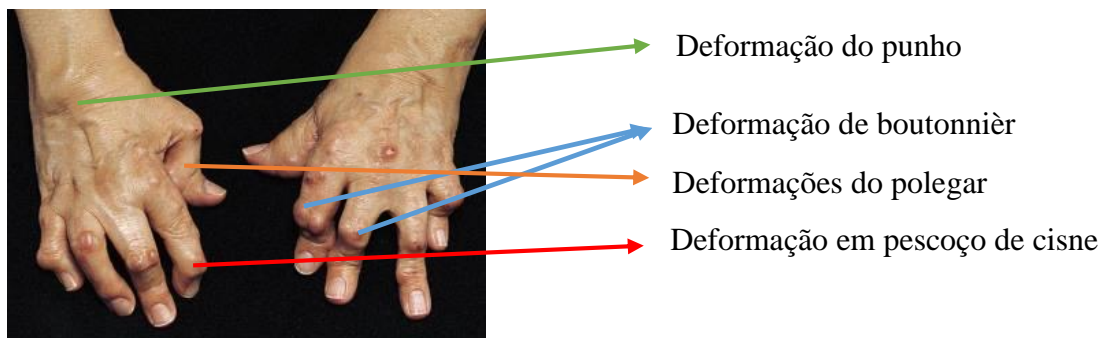


Figura 8 - Mãos de paciente com Artrite Reumatóide (adaptada de Manual MSD, 2022)

A EM é uma doença inflamatória autoimune que atinge o SNC, especificamente a bainha de mielina e é a principal causa de incapacidade neurológica em jovens adultos, podendo afetar 2,3 milhões de indivíduos em todos o mundo (SPEM, 2016; Sormani, 2020; Society, 2022). Acredita-se que em Portugal a EM pode atingir cerca de 8000 indivíduos e cerca de 6% são casos pediátricos (SPEM, 2016). Já nos EUA a EM afeta cerca de 1 milhão de indivíduos A EM atinge, maioritariamente, mulheres (3x mais) especialmente de raça hispânica/latina, asiática e afro-americana (SPEM, 2016; Society, 2022).

Os sintomas mais frequentes relatados pelos doentes de EM, agravam-se com a degeneração do SNC: fadiga, parestesias, mialgias, dificuldades na marcha, problemas de visão e audição, dificuldades respiratórias, dificuldades na fala, espasticidade, convulsões e por fim, de maior gravidade a paralisia geral (SPEM, 2016)

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

No tratamento dos surtos agudos são usados anti-inflamatórios, doses altas de corticosteroides como a metilprednisolona, DMDs e o acetato de glatirâmero. No caso dos medicamentos biológicos, vários estão aprovados tais como o Interferão β e os anticorpos anti-CD52 (Alemtuzumab), anti- α -4integrina (Natalizumab) e anti-CD25 (Daclizumab).

O LES é uma DA que pode afetar as articulações, pele, pulmões, SNC, rins e vasos sanguíneos. (Sousa *et al.*, 2014; ACoR, 2021). Segundo a SPR, o LES atinge cerca de 0,07 da população portuguesa, com o início da doença em pessoas dos 16 aos 49 anos e afeta 10 vezes mais as mulheres, em idade reprodutiva. Cerca de 75% dos casos ocorrem em adultos e crianças, sendo que as crianças podem representar 20% de todos os casos de LES. Como as DA anteriormente referidas o LES também apresenta períodos de exacerbação da doença e períodos de remissão. (Sousa *et al.*, 2014; ACoR, 2021).

Os doentes com LES apresentam geralmente um conjunto de comorbilidades que podem intensificar a evolução da doença, por isso é aconselhado a estes doentes evitar situações de *stress*, luz ultra violeta, cirurgias bem como a gravidez (Sousa *et al.*, 2014). São um grupo de pacientes mais suscetíveis de apresentarem infeções provocadas por vírus, bactérias e fungos sendo estas uma das principais causas de morte (Fernandez-Ruiz *et al.*, 2021).

Como representado na Figura 9, o LES apresenta manifestações sistémicas, tais como a queda de cabelo, febre, cansaço, coágulos sanguíneos, dor de estômago, deficiência na circulação sanguíneas dos pés/mãos entre outras (Sousa *et al.*, 2014).

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”

Revisão Sistemática

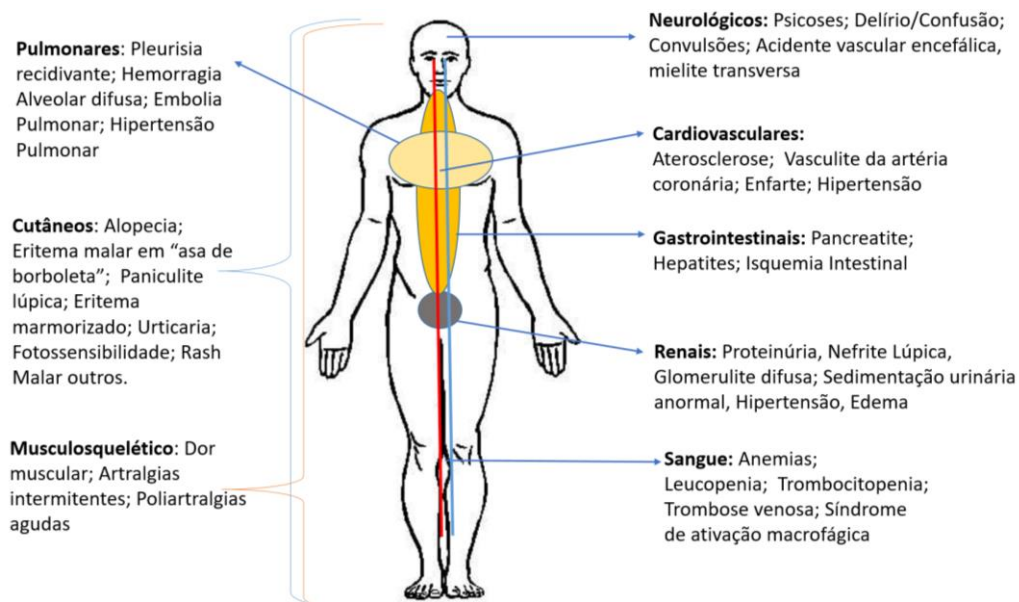


Figura 9 - Principais manifestações clínicas em doentes com LES

(Adaptado de: Lúpus eritematoso sistêmico - Distúrbios dos tecidos conjuntivos e musculoesquelético - Manuais MSD edição para profissionais (Nevares, 2020))

O tratamento do LES é essencialmente efetuado com HCQ, que é um DMARD, AINES e AIEs e para casos mais específicos imunossuppressores como a azatioprina e o metotrexato ou anticorpos monoclonais anti-BAFF (*B-cell activating factor*) como o Belimumab (Sousa *et al.*, 2014).

III. Resultados

As principais características dos estudos foram agrupados em tabelas, uma para cada doença autoimune: AR, LES ou EM. Os dados de cada estudo foram sintetizados de acordo com: autor, ano de publicação, país, tipo de estudo, N (pacientes e controlos), idade média dos pacientes, forma de obtenção dos dados, resultados e limitações do estudo. Os principais tópicos identificados nos resultados foram: terapêuticas imunossupressoras dos pacientes aquando da infeção por SARS-CoV-2, comorbilidades, método de confirmação da infeção, *outcome* da infeção (hospitalização, tipo de complicações e necessidade de admissão aos cuidados intensivos), duração dos sinais/sintomas pós-infeção (semanas/meses) e exacerbação da DA pré-existente.

As características dos estudos incluídos relativos à presença das doenças autoimunes AR, LES ou MS e o agravamento da infeção pelo SARS-CoV-2, comparativamente com pessoas saudáveis, são apresentados nas Tabelas 2, 3 e 4, sendo que os artigos com a cor Verde são classificados como “BOM”, os artigos com a cor Amarela “Razoável” e os artigos com a cor Vermelha correspondem a “Pobre”.

Tabela 2 - Caracterização dos estudos relativos a Artrite Reumatóide e infecção por SARS-CoV-2

Autor	N	Tipo de estudo	Resultados	Robustez/limitações	Av. Qualidade
Peng Wang <i>et al</i> , 2022	70	Estudo Clínico - Após vacina, monitorizou-se reações adversas e testou-se presença de IgM e IgG (35 Controlos)	Pacientes reagem de modo similar aos controlos- seja em efeitos adversos ou nas concentrações IgM e IgG. A maioria - 61% fazia medicação imunossupressora	Testaram-se as Igs num <i>time point</i> ; Controlos-35	
Ahmed M El-Malky <i>et al</i> , 2021	419	Estudo Retrospectivo- pacientes em estado de falência renal e reação ao COVID	Maior % de mortalidade em pacientes com falência renal; mais tempo de hospitalização para pacientes de idade, com suporte respiratório, linfopenia, elevados valores de ureia e baixos valores de ferritina	Grande número de pacientes; não estudaram medicação apenas comorbilidades	
Yilun Wang <i>et al</i> , 2022	17.258	Estudo observacional de Coorte-pacientes e risco de infecção por COVID-19 comparados com controlos (saudáveis ou com osteoartrite)	Pacientes com AR com risco maior de infecção	Presença de Controlos; N grande; estudo de comorbilidades	
Bente Mertz Nørgår <i>et al</i> , 2021	417	Estudo observacional de Coorte- Risco de hospitalização, doença cardiovascular, respiratória, sanguínea, nervosa, infeções, sequelas e morte	Mais elevado risco de hospitalizações sucessivas comparados com controlos (9248)	Follow up -1 ano e meio; não consideraram comorbilidades e período de atividade da doença	
Younghee Jung <i>et al</i> , 2021	35	Estudo cross-section- risco de infecção e severidade da doença	Não encontraram associação entre AR e infecção ou mortalidade por COVID (121 Controlos)	Não incluem quem tomava fármacos biológicos e DMARDs	
Halil Ibrahim Tuna <i>et al</i> , 2022	119	Estudo descritivo- Descrever sintomas, dores e perda de funções durante a pandemia	Pacientes durante a pandemia necessitaram de mais medicação para dores, injeções e perderam funcionalidade	Questões aos pacientes no próprio hospital	
Lars Erik Bartels <i>et al</i> , 2021	154	Estudo descritivo-reações à toma da vacina tais como febre, fadiga, dores musculares e/ou articulares	A maioria dos pacientes apresentou reações adversas comparativamente aos controlos, mas o nível de severidade foi similar	Outros tipos de efeitos adversos não foram tomados em conta; não se percebe o número de indivíduos controlos	
Rahul Raiker, <i>et al</i> 2021	9.730	Estudo retrospectivo/comparativo de Coorte- risco e severidade da infecção, incluindo mortalidade, hospitalização, UCI, ventilação mecânica, problemas renais, respiratórios e sepsis	Pacientes com maior risco de infecção e maior severidade de 2 <i>outcomes</i> : tromboembolismo venoso e sépsis; Pacientes a tomar glucocorticóides com maior risco de efeitos adversos e a tomar Rituximab com maior risco de hospitalização	N grande; não fala do estado da doença	

Aida Malek Mahdavi <i>et al</i> , 2021	128	Estudo Cross-section-risco de infeção e severidade de <i>outcomes</i> na infeção por Covid, medida em necessidade de UCI e mortalidade	Risco de infeção era maior nestes pacientes apenas de tomassem inibidores de TNF (TNFi) ou tivessem comorbilidades: obesidade, diabetes, problemas pulmonares ou renais (Controlos AR sem infeção-760 e saudáveis -92). O prognóstico não é pior apesar destes pacientes terem mais hospitalizações.	Bom N e análise descritiva muito boa do estado dos pacientes- comorbilidades e estado da doença	
Jeffrey A Sparks <i>et al</i> , 2021	2869	Estudo descritivo-relação DMARDs (abatacept (ABA), Rituximab, inibidores Janus kinase (JAKi), inibidores da IL-6 (IL-6i) e TNFi com severidade da infeção: hospitalização, ventilação e morte	Pacientes tratados com Rituximab e JAKi com prognóstico mais severo, comparativamente aos tratados com inibidores do TNF	N muito grande, Controlos-pacientes com RA a tomarem iTNF-1388, limitação-alguns doentes podem não se ter registado no estudo-Base de dados.	
Michalis P Migkos <i>et al</i> , 2021	17	Estudo observacional-pacientes com diferentes tratamentos: convencionais, DMARDs ou biológicos- risco de infeção e severidade	Risco semelhante em relação à população normal, mesmo tomando diferentes imunossuppressores	Controlos não havia; amostra muito pequena	
Rebecca Hasseli <i>et al</i> , 2021	225	Estudo observacional - Severidade da infeção e fatores de risco para hospitalização: idade, comorbilidades-renais, respiratórias e cardiovasculares; uso de glucocorticóides	Infeção mais severa em pacientes mais velhos, com as comorbilidades apontadas e a tomar glucocorticóides. A atividade da doença não se relacionou com a severidade (Controlos eram doentes com AR não hospitalizados-146)	N bom; não há controlos saudáveis	
Angel Ys Wong, <i>et al</i> , 2021	175.495	Estudo Coorte-relacionar a toma de NSAIDS com o número de mortes por COVID	Não há diferença em termos de número de mortes nas pessoas com AR que tomavam AINES e nas pessoas sem toma de AINES	N grande; Plataforma de registo; não se teve em conta outros medicamentos para a AR; Boa qualidade metodológica do estudo (8 parâmetros medidos)	
Jesús Loarce-Martos <i>et al</i> , 2020	6	Estudo descritivo-severidade da infeção e pacientes a tomar Rituximab nos últimos 12 meses	Pior prognóstico com maior risco de hospitalizações em pacientes a tomar Rituximab	N pequeno, sem grupo controlo	
Jose L Pablos <i>et al</i> , 2020	228	Estudo observacional retrospectivo-associação de fatores de risco de AR como idade, comorbilidades e terapia com severidade do COVID	Pacientes com comorbilidade associada-doenças do tecido conetivo tinham mais hospitalizações, mas pacientes com terapias imunossupressoras não (Controlos- sem doenças reumáticas)	N bom, engloba não só AR mas outras doenças reumáticas	
Fernando Montero <i>et al</i> , 2020	20	Estudo descritivo retrospectivo- Severidade da infeção e associação com idade, comorbilidades, terapia	O facto de ter RA não se relaciona com severidade de doença, nem estar a tomar DMARDs, exceto em pacientes com anterior doença pulmonar ou a tomar glucocorticóides	Não olham só para AR mas várias doenças reumáticas; N razoável; os controlos não eram pessoas saudáveis, mas pessoas com outras doenças reumáticas	

Tabela 3 - Caracterização dos estudos relativos a Esclerose Múltipla e infecção por SARS-CoV-2

Autor	N	Tipo de Estudo	Resultados	Robustez/limitações	Av. Qualidade
Giovanna S Manzano <i>et al</i> , 2022	23	Estudo observacional/ Uso de anticorpos monoclonais no tratamento da COVID-19 em doentes com EM	+ de 50% recuperaram em menos de 7 dias/ Uso de anticorpos monoclonais em pacientes com EM e COVID-19 agudo é improvável que seja prejudicial	N pequeno/ 91% de pacientes vacinados antes da infecção/ + de 50% recuperaram em menos de 7 dias/falta de controlo saudáveis	
Tyler E Smith <i>et al</i> , 2022	1439	Estudo monocêntrico prospetivo/ Avaliar os riscos do COVID-19 em pacientes com EM a tomar DMTs	A infecção por SARS-CoV-2 foi mais frequente em pacientes com EM tratados com Rituximab/ DMTs não implica ↑ número de infetados por SARS-CoV-2/ Rituximab pode implicar aumento de infecção severa	230-1439 com exame laboratorial confirmados/ Falta de consistência na identificação do DMT/ Falta de avaliação sistemática da incidência de infecção por SARS-CoV-2	
Raed Alroughani <i>et al</i> , 2022	134	Estudo observacional transversal/ Avaliar a prevalência, gravidade, desfechos e fatores de risco demográficos e clínicos de COVID-19 em pacientes com EM de 3 países diferentes.	As comorbilidades são principal fator presente em casos graves de COVID-19/ Duração da EM não implica gravidade da COVID-19/ 94,0% dos pacientes relatam COVID-19 leve / 91,0% pacientes recuperaram	N razoável/ Estudo realizado na Itália e Espanha relataram prevalência semelhante de COVID-19 nos pacientes com EM/ Notificação voluntária	
Sepideh Paybast <i>et al</i> , 2022	202	Estudo observacional transversal	Menor incidência de infecção de COVID-19 em pacientes com EM/ Os DMTs não foram associados à infecção por COVID-19/ A vacinação reduziu o risco de desenvolvimento do COVID-19	N grande/ Testes sorológicos para anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2/ / O estudo não avaliou a seroprevalência de SARS-CoV-2 no final do estudo	
Natacha Madelon <i>et al</i> , 2022	20	Estudo prospetivo de coorte UNIGE / Determinar as respostas das células T à variante Omicron em pacientes com EM antes e depois de uma terceira vacinação	A memória de células T específicas CD4 e CD8 contra todas as variantes foi mantida em 9 a 12 pacientes, 6 meses após sua segunda vacinação/ A terceira dose aumentou a resposta para todas as variantes	N pequeno/ Amostragem de sangue antes e 1 mês após a terceira dose da vacina/ Quantificação de células T CD4 e CD8/ Comparação com outros estudos para indivíduos saudáveis.	
Fereshteh Ghadiri <i>et al</i> , 2022	692	Estudo retrospectivo- comparativo de Coorte/ Avaliar impacto da vacinação contra o COVID-19 e a frequência da doença	91,9% receberam 2 doses da vacina/ Baixou a frequência de COVID-19/ Pouca diferença na diminuição da frequência de COVID-19 entre doentes com EM vacinados e a população geral vacinada/ Algumas reações alérgicas graves	N grande, mas limitados para tipo de estudo/ Não tem dados sobre mortalidade/ Uso de pop. Jovem com menor risco de infecção por SARS-CoV-2/ Prevalência de infecção do COVID-19 foi observada antes da vacinação e após a vacinação completa/	
Ana Zabalza <i>et al</i> , 2022	145	Estudo retrospectivo /coorte de pacientes com EM realizada no Centro de Esclerose Múltipla da Catalunha	83,45% da amostra seropositiva/ 59,5% apresentaram resposta celular até 13,1 meses após o COVID-19/ Resposta humoral diminui sob tratamento anti-CD20 mesmo na ausência de anticorpos/ perfil da resposta das células T contra SARS-CoV-2 é heterogêneo	Na 1ª fase houve falta de testes obrigando a utilizar casos graves (Hospitalizados)/ testes no enquadramento clínico e não do estudo/ Pontos fortes incluem a coorte fenotipada com confirmação serológica	
Jacqueline M Solomon <i>et al</i> , 2022	7000	Estudo descritivo, retrospectivo com todos os pacientes com EM de uma só Clínica/ infecção COVID-19 confirmada pelo PCR	Doentes com EM não tiveram maior prevalência de COVID-19 comparativamente à população geral	N grande e representativo/ Infecção por COVID-19 confirmada por PCR/ Subestimação do número total de casos COVID-19	

Farren Basil Shaw Briggs <i>et al</i> , 2021	719	Estudo de Coorte Retrospectivo/ Reação dos pacientes com EM à vacina anti-COVID-19	64% Relataram ter sofrido ao menos uma reação após a primeira vacina/ 17% relatam reação severa/ Dor no local da injeção (54%), fadiga (34%), dor de cabeça (28%) e mal-estar (21%) / Mais reações para a segunda dose/ A vacina SARS-CoV-2 é altamente recomendada para pacientes com EM/ Os perfis de reação vacinal parecem semelhantes aos relatados para a população geral	N Grande/ Capaz de examinar as relações entre as reações da vacina SARS-CoV-2 e DMTs específicos/ População estudada muito homogênea/ Atributos da população estudada representativos da população com EM/ Estudo da reação para múltiplas vacinas/ Ausência de grupo controle	
Magd Zakaria <i>et al</i> , 2021	119	Estudo de Coorte em pacientes egípcios/ Relataram o impacto dos DMDs/ Avaliaram fatores de risco para COVID-19 grave	Os DMDs apresentam perfil seguro para pacientes com EM e COVID-19/ Dor de cabeça foi o sintoma mais frequente nos casos de óbito/ Apenas 9% dos casos apresentaram desfecho grave	N razoável/ Participam a Sociedade Neurológica Italiana (SIN) e a Fundação Italiana de Esclerose Múltipla (FISM) e Universidade de Gênova/Os dados foram coletados retrospectivamente/ Apenas 28% dos casos de infecção são confirmados	
Steve Simpson-Yap <i>et al</i> , 2021	2340	Estudo observacional transversal de Coorte	Associação consiste que Rituximab aumenta o risco de internamento, necessidade de ventilação artificial/ Associaram a terapia com Ocrelizumab ao internamento.	N Grande/Dados de 12 fontes de 28 países diferentes em diferentes continentes/É representativo/ 61,9% de casos confirmados/ Conjunto limitado de características Clínicas e demográficas/ Limitado aos casos mais graves devido à sua necessidade de seguimento clínico	
Foziah Alshamrani <i>et al</i> , 2021	70	Estudo Prospetivo de coorte	Doentes infetados com SARS-CoV-2 com EM não apresentam pior quadro clínico que controlos /71% da amostra era do sexo feminino/ 75,7% pacientes que receberam DMT durante COVID-19/ 13% dos pacientes com EM tiveram recaída da doença.	N pequeno/ 75,7% com terapia DMDs/ Os DMTs mais utilizados foram Fingolimod (25%) e IFN-β (25%) / Teste PCR positivo nos casos graves	
Zoé L E van Kempen <i>et al</i> , 2021	546	Estudo Prospetivo de coorte realizado em Amsterdão/ Testaram anticorpos SARS-CoV-2 para avaliar infecções assintomáticas e respostas imunológicas ao COVID-19 em Pacientes com EM	71,1% dos pacientes com terapia anti-CD20 tinham menos anticorpos SARS-CoV-2/ Pacientes com EM e neuromielite + Anti-CD20 e PCR positivo SARS-CoV-2 não tinham anticorpos / 14% de Pacientes com EM assintomáticos sendo semelhante à população em geral	N grande/ 11,7% de pacientes com EM, com anticorpos para SARS-CoV-2/ Poucos pacientes com EM e SARS-CoV-2+	
Amber Salter <i>et al</i> , 2021	1626	Estudo transversal de coorte da base de dados da CoViMS Registry /Pretendem testar se os pacientes com EM tem características associadas a piores desfechos	82,7% com teste laboratorial positivo/ 3,3% de Taxa de mortalidade / 74,0% sexo feminino/ idade avançada é um fator de risco em todos os níveis de gravidade de infecção por SARS-CoV-2/ Rituximab associado ao risco de maior gravidade	N grande/ 82,7% com teste laboratorial +/- Relato foi voluntário por profissionais de saúde/	
Eman M Khedr <i>et al</i> , 2021	2	Estudo observacional/ Manifestações neurológicas do COVID-19 em 439 pacientes hospitalizados	222 pacientes demonstraram manifestações neurológicas/ 117 com doença neurológica aguda/105 pacientes com sintomas não específicos/ AVC cerebrovascular foi a doença mais comum do SNC/ os 2 únicos pacientes com EM tiveram recaída	N muito pequeno/ 439 pacientes tiveram COVID-19 confirmado OU provável/ População total não aleatória- eram pacientes hospitalizados/falta de controlos	

Giulia Mallucci <i>et al</i> , 2021	140	Estudo observacional/ Descrição dos sintomas de COVID-19 e gravidade da doença em pacientes com EM tratados com Cloridrato de Fingolimod e Natalizumab (SARS-CoV-2 positivos)	13,4% de pacientes com EM apresentaram anticorpos anti-SARS-CoV-2/ 8 assintomáticos/ 2 sintomáticos/ 0 com internamento ou COVID-19 grave/ É seguro manter o tratamento contínuo com DMDs	N grande/ 100% da amostra testada/ Questionário/ Apoiado por vários estudos anteriores	
Maria P Sormani <i>et al</i> , 2021	844	Estudo Observacional Retrospectivo- Impacto das terapias imunossupressoras/imunomoduladoras na gravidade do COVID-19	Duração da doença EM, índice de massa corporal, comorbilidades, uso recente de metilprednisolona e terapia com agente anti-CD20 foram associados ao ↑ prevalência de casos COVID-19/ A metilprednisolona foi associada ao aumento de mortes/ Demonstra a segurança das terapias imunomodulatórias e imunossupressoras em pacientes com EM	N grande/ 279:844 com teste/ Todos os pacientes tiveram acompanhamento completo ate morte ou recuperação/ Dados obtidos de 85 centros italianos de MS	
Elisabeth Maillart <i>et al</i> , 2020	13	Estudo Retrospectivo, avaliação do efeito das terapias anti-CD20 com o desenvolvimento de anticorpos.	A serologia para anticorpos anti- COVID-19 foi negativa para todos os pacientes tratados com anticorpos anti-CD20 monoclonais, o tratamento com Rituximab está associado ao esgotamento rápido e quase completo dos linfócitos B periféricos CD19+/ todos os pacientes tratados com anti CD-20 são negativos para presença de anticorpos	N pequeno, resultados obtidos de plataforma de registo medico francês/ Sem controlos	
Mohammad Ali Sahraian <i>et al</i> , 2020	4647	Estudo Observacional/questionário e base de dados de uma clínica	A idade média dos pacientes infetados com SARS-CoV-2 é idêntica à população geral (com ou sem EM) - idades médias baixas e com poucas comorbilidades/ Mais casos de COVID-19 em pacientes medicados com Rituximab mas este não aumentou o tempo de internamento. A maioria dos internados eram do sexo feminino / Duração da COVID-19 idêntica para os doentes com e sem EM	N grande/ Controlos saudáveis e boa metodologia de estudo /dados não registados na base informática foram recolhidos telefonicamente	
Vittorio Mantero <i>et al</i> , 2020	275	Estudo observacional transversal/ demonstrar a suscetibilidade de pacientes com EM desenvolverem COVID-19 / Relação com medicamentos de 1ª linha para o tratamento da EM	Prevalência de COVID-19 idêntico para a população geral e pacientes com EM	De 275 pacientes, 15 tinham sintomas sugestivos e apenas 1 teve diagnostico positivo por PCR/ Base de dados de pacientes de 2 médicos neurologistas/ Entrevista telefónica/	
Erica Parrotta <i>et al</i> , 2020	76	Estudo observacional de pacientes com EM de um centro medico sobre terapêutica com DMTs e gravidade do COVID	Não demonstrada a relação entre terapia DMT e o desfecho COVID-19/ Taxa de internamento elevada/ Comorbilidades mais frequentes - obesidade e diabetes tipo I/ Doentes internados com maior gravidade são mais velhos/ Único paciente com tromboembolismo morreu	N pequeno e muito diverso/ Diagnósticos de COVID-19 confirmado laboratorialmente / Terapia anti-CD20 (Rituximab) em 50% da amostra / Falta de acesso a testes COVID	

Gloria Dalla Costa <i>et al</i> , 2020	399	Estudo europeu multicêntrico/ Questionário/ utilização de modelos de regressão logica de probabilidade	Prevalência e impacto do COVI-19 entre pacientes com EM/Maior do risco de sintomas de COVID-19 sob tratamentos com Alemtuzumab e Cladribina em comparação com os injetáveis/ Não há pior evolução da doença para doentes com EM em relação à população geral/ OS DMTs não alteram significativamente a evolução da doença	N pequeno para avaliar Pop. Europeia/ N grande para resultados obtidos/ Monitoramento remoto, descrição de sintomas pode variar entre pacientes/ Baseado em casos suspeitos, casos confirmados e prováveis por contacto/ resultados obtidos aproximam-se de outro Estudo.	
Virginia Meca-Lallana <i>et al</i> , 2020	7	Estudo observacional de 7 pacientes com SARS-CoV-2 + e tratados com anti-CD2+/- cross	Gravidade variável entre doentes com EM e COVID-19/ Incidência de infeção grave baixa para pacientes tratados com Ocrelizumab, Rituximab e placebo/ Células B podem não ser necessárias para eliminar a carga viral/ Ausência de células B CD19+ e serologias negativas em 2 pacientes com sintomas	N muito pequeno/ Pode ser conclusivo para pacientes tratados com Rituximab e Ocrelizumab com testes negativos; apoiado por outros estudos anteriores	
Farinaz Safavi <i>et al</i> , 2020	712	Estudo Observacional transversal retrospectivo no Irão/ Demonstração da incidência de COVID-19 em pacientes com EM /Testar risco de contrair SARS-CoV-2 durante o tratamento com DMTs	A maioria dos doentes com EM são mulheres tratadas com DMTs e 40% com Rituximab/ Uso de terapia Anti-CD20 implicou aumento de 2,6x risco de COVID-19 / Contacto com pessoa sintomática aumentou 6,2x risco de estar no grupo covid-19 suspeito	N Grande/ apenas 34 preencheram critérios de suspeitos COVID-19/ Controlos saudáveis, avaliação de outcome adequada, assim como dados recolhidos e estudo	
Maria Pia Sormani, 2020	232	Estudo Observacional transversal/ Realizado pela Sociedade Italiana de Esclerose Múltipla (AISM), a Fundação Italiana de Esclerose Múltipla (FISM) e o Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla da Sociedade Neurológica Italiana	232 casos COVID+ classificado como leve e 222 como grave; 6 pacientes em estado critico sendo que 5 morreram/ dos 232 pacientes, 57 COVID+ confirmados e 175 suspeitos com sintomas	N Grande/ Não tem controlos saudáveis, mas a avaliação é adequada- parâmetros, recolhidos em bases de dados. O desenho do estudo é adequado	

Tabela 4 - Caracterização dos estudos relativos a Lupus Eritematoso Sistêmico e infecção por SARS-CoV-2

Autor	N	Tipo de estudo	Resultados	Robustez/limitações	Av. Qualidade
Arthur Mageau <i>et al</i> , 2022	127380	Estudo de coorte - base de dados hospitalar. Estudo dos fatores associados à falência de órgãos associados (AOF) ao COVID-19	196 pacientes com LES versus 908 pacientes controles com COVID-19. Cerca de 190 pacientes com LES e COVID-19 apresentaram AOF.O COVID-19-AOF associa-se a um prognóstico de início tardio grave entre pacientes com LES: Aumento da mortalidade tardia (entre 30 e 90 dias)	N Grande com controlos saudáveis/ Reúne dados exaustivos de todos os hospitais franceses; Variante original 'Wuhan' SARS-CoV-2; Presença de fatores de confusão que os autores colmataram	
Ernesto Zavala-Flores <i>et al</i> , 2022	130	Estudo observacional descritivo/ Identificar efeitos colaterais pós- vacina SARS-CoV-2 BNT162b2	100 receberam a 1ª dose e 90% apresentaram sintomas no prazo de 10 dias/ 90 pacientes receberam a 2ª dose e 92,2% apresentaram sintomas no prazo de 10 dias/ 87% com dor no local de administração e 69% sintomas sistêmicos; N/27% de Pacientes com LES imunizados tiveram episódios de reativação da doença	N razoável sem controlos saudáveis/Pacientes com LES avaliados antes da imunização; nem todos os pacientes tinham testes imunológicos;	
Medha Barbhैया <i>et al</i> , 2022	183	Estudo observacional	74,3% referiam vacinação SARS-CoV-2/ 72/129 receberam as duas doses/ 100 referiram efeitos adversos à 1ª dose/ 71% referiram efeitos adversos à 2ª dose/ ou no local da injeção (54%), fadiga (45%), dor de cabeça (36%), dor no ombro (34%) e dores musculares (26%), anafiláticos (0%)	N razoável, mas sem controlos saudáveis/ Ausência de estudos laboratoriais e medição do outcome em termos de sinais/sintomas descritos pelos pacientes.	
Rahul Raiker <i>et al</i> , 2021	2140	Estudo retrospectivo / Associação de fatores de risco: sexo, raça, presença de nefrite e terapia imunomoduladora	% de morte idêntica nos 2 grupos com COVID-19/ Pacientes com LES + COVID-19 =↑ risco de internamento/Pacientes com LES + COVID-19 =↑quadro clínico pior que Pacientes com LES sem COVID-19	N Grande/ Estudo internacionais comprovam resultados/ Falta de informação de estado económico e social, duração da doença, atividade de doença e índice de dano causado pelo LES (irrelevante)	
Johanna Sjöwall <i>et al</i> , 2021	100	Estudo observacional	Nos pacientes com LES, 4% tinham infecção confirmada por PCR/ 36% apresentaram anticorpos SARS-CoV-2 de isotipo ≥1 → IgA (30%), IgM (9%) e IgG (8%) / Anticorpos com ↓capacidade de neutralização/ Pacientes com LES suecos apresentava sinais sorológicos de exposição ao SARS-CoV-2/ ↓ impacto no LES	Testes sanguíneos/ Testes nasofaríngeos para SARS-CoV-2/ Todos testados antes da vacinação/ Falta de conhecimento real de pessoas infetadas no início da pandemia por ausência de testes/Não há controlos saudáveis	
Giuseppe A Ramirez <i>et al</i> , 2021	334	Estudo observacional de Coorte/ Questionário	Em 334 pacientes com LES, 28 tinham COVID-19/ 90% sexo feminino/ 63% + de 40anos/ Pacientes com LES - Apenas 31% com parentes infetados, desenvolveram COVID-19; SARS-CoV-2 com impacto moderado nesta população/ Medidas de proteção de saúde pública foram benéficas.	N Grande/ 1 ano em consideração no estudo; Amostra aleatória representativa; Questionário anónimo on-line/ Exclui mortalidade ou gravemente doentes/ Impossibilidade de comparar dados do questionário com relatórios de saúde	

Tommaso Schioppo <i>et al</i> , 2022	51	Estudo observacional multicentro + relatório de caso - pacientes assintomáticos com impacto no LES	92,2% Sexo feminino/ 17,6% infecção assintomática/ ↑ envolvimento de órgãos em infetados assintomáticos/ 66,7% tiveram grande envolvimento de órgãos (rins, CNS, pulmão) / 5,9% pacientes com exacerbação da doença pós infecção	N razoável/ limitação do desenho do estudo retrospectivo/ Sem controlos saudáveis	
Gerard Espinosa <i>et al</i> , 2021	400	Estudo observacional retrospectivo - avaliar a incidência de COVID-19 entre os pacientes da SLE	Incidência de COVID-19 confirmada em pacientes com LES semelhante à população geral (dados registados)	N Grande/ Sem controlos saudáveis/ Acesso a dados laboratoriais somente nos pacientes que foram hospitalizados / Divergências nas manifestações clínicas/ Questionário telefónico	
Dina Zucchi <i>et al</i> , 2021	332	Estudo observacional de coorte: Pacientes com LES- incidência e apresentação clínica de infeções por SARS-CoV-2 e terapia x SARS-CoV-2	A maioria dos pacientes com LES estavam a realizar terapêutica com DMARDs/ 11,1% dos pacientes com LES interromperam a terapia/ ↑Erupção cutânea com interrupção da terapia/ Ponderar a manutenção da terapia mesmo com SARS-CoV-2	N razoável / DMARDs ou Glucocorticóides implicam ↑de SARS-CoV-2+ em pacientes com LES/ Nem todos os pacientes foram testados com PCR; sem controlos saudáveis	
José L Pablos <i>et al</i> , 2020	456	Estudo de Coorte comparativa - Coorte de pacientes com doenças reumáticas com uma coorte de controle	Doenças Reumáticas -60%/ Doenças do tecido conjuntivo 40%/ 74% hospitalizados/ 31,6% Risco de COVID-19 Grave na coorte reumática e 28,1% na coorte não reumática/ Idade avançada, sexo masculino e histórico de comorbilidades = ↑risco na corte reumática	N Grande/ Em concordância com resultados de outro estudo/ Limitado aos casos hospitalizados	
Fernando Montero <i>et al</i> , 2020	62	Estudo observacional retrospectivo/ Descrever características clínicas (inclui qualquer doença autoimune reumática ou inflamatória)	62 Pacientes com COVID-19 e doença reumática; 42% homens/ 62% com COVID-19; hospitalizados»» homens, + velhos e com + comorbilidades/ obitos-16%/ Doença pulmonar, sexo e uso de glicocorticoides = ↑internamento/	N pequeno/ Resultados apoiados pela literatura/ Estudo retrospectivo de um único centro/ Período de análise curto/sem controlos saudáveis.	
Milena Gianfrancesco <i>et al</i> , 2020	600	Estudo observacional retrospectivo de coorte - a partir de base de dados internacionais/ Indivíduos com doenças reumáticas/ Determinação de fatores de risco demográficos e clínicos	46% de hospitalizados/ Óbitos = 9%/ Terapia com prednisona ≥10 mg/dia = ↑probabilidade de hospitalização/ Terapia com DMARDs associados ou não, Hidroxicloroquina e AINES sem influência nas hospitalizações/ Terapias anti -TNF associados à ↓ probabilidade de hospitalização/ Recuperação do COVID-19 da maioria amostra	N grande/ 600 casos de 40 países diferentes) /1ª grande análise de pacientes com doenças reumáticas e COVID-19/ Falta de testes com placebo/ Registo voluntario de doentes com doenças reumáticas, o que exclui a pop. geral ou pop. com doença reumática sem COVID-19/ 35% dos casos com situação clinica não resolvida ou desconhecida	

3.1 Doenças autoimunes e suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2

De acordo com o estudo de Pablos e colaboradores verificou-se uma prevalência de internamentos de doentes com COVID-19 maior para doentes com DA reumática em relação a doentes sem histórico de doença autoimune reumática numa proporção de 31,6% para 28,1%, respetivamente. O mesmo grupo também constatou que a idade avançada, e histórico de comorbilidades é muito comum em doentes reumáticos sendo apontados como fatores de risco (Pablos *et al.*, 2020). Este estudo, classificado como “Bom” na totalidade dos estudos incluídos nos resultados deste trabalho apresenta-se em concordância com resultados prévios de outros autores (Gianfrancesco *et al.*, 2020; Montero *et al.*, 2020; Mageau *et al.*, 2022).

Wang e colaboradores concentraram-se em doentes com AR e constataram que estes apresentaram maior risco de contrair o SARS-CoV-2 que a população geral. Neste estudo o número de pacientes com AR era bastante elevado, 17268 indivíduos, maioritariamente, do sexo feminino e idade média de $64,9 \pm 13,5$ anos assim como o número de Controlos-1616600 indivíduos da população geral com idade média de $53,4 \pm 16,8$ anos. Observaram 225 casos suspeitos ou positivos de Covid-19 para doentes com AR e 14234 casos suspeitos ou positivos de Covid-19 da população geral, obtendo um rácio de 0,9% de infetados com AR e 0,3% de casos da população controlo, demonstrando desta forma que doentes com AR são mais suscetíveis de serem infetados por SARS-CoV-2 (Wang *et al.*, 2022). Este estudo, classificado como “Bom” está, também, em concordância com resultados obtidos anteriormente (Hasseli *et al.*, 2021; Mahdavi *et al.*, 2021; Nørgård *et al.*, 2021)

Outros autores estudaram a prevalência de AR em doentes com COVID-19 na Coreia do Sul. Com 8070 pacientes com COVID-19, testados com PCR, constataram que 0,4% de pacientes com AR assim como no grupo controlo tinham COVID-19. Estes dados sobre a prevalência de AR estão em concordância com os valores de prevalência de AR na Coreia do Sul, que é baixa. Neste estudo também foi possível verificar que a gravidade da doença em pacientes com COVID-19 era semelhante entre indivíduos com AR e controlos. Relativamente à mortalidade verificaram um pequeno aumento no grupo com AR mas sem diferenças significativas. Concluíram que não há relação entre aumento da mortalidade entre doentes com COVID-19 e AR em comparação com a população geral

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

(Jung *et al.*, 2021). Classificou-se este estudo como “Razoável” na totalidade dos estudos incluídos neste trabalho.

Um estudo de 2022 de Fu e colaboradores, uma revisão sistemática não incluída, por isso, nos resultados desta pesquisa, demonstrou que a taxa de infeção por SARS-CoV-2 de doentes com LES pode variar de 0,0% a 18,1%, sendo que este valor apresenta flutuações devido à capacidade de infeção do vírus, da influência das medidas de proteção de saúde pública e do comportamento dos doentes. No entanto, este grupo demonstrou que a população de doentes com LES apresenta um maior índice de infeção por SARS-CoV-2 que a população geral, afirmando como causa a doença autoimune, o uso de imunossuppressores, comorbilidades e o excesso de recetores ECA2 nas células mononucleares de sangue periférico (Fu *et al.*, 2022). Esta revisão sistemática válida e está em concordância com os resultados obtidos por Wang e Zucchi (Zucchi *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022).

Por sua vez, Zucchi e colegas, num estudo realizado na região da Toscana em Itália observaram uma taxa de infeção de 1.8% em doentes com LES e de 0,4% na população geral. Porém, o mesmo se inverteu quando se considerou o norte de Itália em que se observou um valor de 7.2% de infetados na população geral. É importante reportar que Itália foi a primeira região da Europa fortemente atingida por SARS-CoV-2. Este estudo é limitado pelo facto que nem todos os elementos foram testados, podendo existir falsos positivos e assintomáticos e é, desta forma, classificado como “Razoável” (Zucchi *et al.*, 2021). Os resultados deste estudo são apoiados pelos resultados obtidos nos estudos de Jung e Wang (Jung *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022).

Espinosa, no mesmo ano, pesquisou 400 pacientes com LES confirmados com COVID-19 na população da Catalunha em Espanha e confirmou uma prevalência idêntica à da população geral. No entanto, considerando os indivíduos com LES e suspeitos, devido a contacto com caso de COVID-19 confirmado, a taxa de incidência aumentava para 6,51%. No entanto o facto de alguns destes dados terem sido obtidos por contacto telefónico levanta dúvidas na metodologia de estudo que se considerou como “Pobre” (Espinosa *et al.*, 2021).

O estudo observacional realizado por Alroughani e colegas realizado em clínicas do Omã, Kuwait e Emirados Árabes Unidos, totalizou uma população de análise de 3624 doentes

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints” Revisão Sistemática

com EM. Observaram uma média de 3,7% de doentes com EM infetados com SARS-CoV-2, sendo o número de casos de infetados por SARS-CoV-2 inferiores à população geral do Kuwait de 5,3%, Dubai de 4,75% e Omã de 4,07% infetada por SARS-CoV-2. Estes indivíduos com EM apenas apresentavam uma severidade e *outcome* de infeção maior se possuíam associadas comorbilidades, se a EM era progressiva ou estivessem a tomar o anticorpo anti-CD20 (Alroughani *et al.*, 2022). Estudos de mais 2 autores, estes realizados na Europa, demonstram taxas de infeção por SARS-CoV-2 semelhantes entre a população geral e doentes com EM, sendo que doentes seguidos num centro clínico em Espanha apresentam uma incidência de 6,2% para doentes com EM e também, para a população geral. Outro estudo numa clínica de Barcelona observou a incidência de 1,2% de infetados com SARS-CoV-2 na população com EM e 1,3% na população geral, alicerçando a ideia que o SARS-CoV-2 infecta de modo igual ambas as populações (Sepúlveda *et al.*, 2021; Zabalza *et al.*, 2021). Este estudo foi classificado de “Razoável”, mas vem, desta forma, demonstrar que os doentes com EM podem ter uma resposta à infeção que difere da AR e LES.

Saharian e colegas realizaram o seu estudo na *MS Clinic of Sinai Hospital*, através de um questionário a uma população de 4647 doentes com EM, dos quais 77,94% eram mulheres. Dos inquiridos, 68 casos testaram positivo ao COVID-19, ou seja 1,46% de doentes com EM infetados, um valor idêntico à taxa de infeção da população geral (Sahraian *et al.*, 2020). Este estudo está classificado como “Razoável” e apoia os resultados obtidos por Alroughani (Alroughani *et al.*, 2022).

3.2 COVID-19 e exacerbações da patologia autoimune

Um dos pontos comuns à AR, LES, e EM são as repostas imunológicas deprimidas e maior suscetibilidade a infeções. As infeções bacterianas, mas principalmente as infeções virais vão ter um papel muito importante no desenvolvimento e exacerbação da doença autoimune e também na deterioração geral de saúde do doente (Li *et al.*, 2021). Para além disto as comorbilidades a que estes doentes estão mais vulneráveis, tais como sedentarismo, diabetes, hipertensão, dislipidemias, e outras patologias neurológicas, são os principais fatores de desequilíbrio e potenciadores de estados de exacerbação da doença, sendo a causa de morte precoce em doentes com AR, LES e EM (Montero *et al.*,

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

2020). A existência destas comorbilidades associadas com a idade e intensidade da infecção por SARS-CoV-2 são fatores de risco nestes pacientes e a principal causa de internamentos longos, estados de saúde mais graves e morte (Dewanjee *et al.*, 2021a; El-Malky *et al.*, 2021; Elemam *et al.*, 2021).

No estudo de 2020, Montero e colaboradores observaram que num total de 62 pacientes com DA infetados com SARS-CoV-2, 42 deles necessitaram de internamento. Apesar deste número não havia uma diferença significativa entre doentes a realizar tratamento imunológico e sem tratamento imunológico. Dentro dos internados, verificaram a morte de 10 pessoas infetadas por SARS-CoV-2 (Montero *et al.*, 2020). Este estudo, classificado como “razoável”, possui resultados que estão em concordância com outro estudo efetuado em Nova Iorque, pela *Global Rheumatology Alliance* mas neste último caso com menor número de mortos com DA e infetados, segundo Gianfrancesco (Gianfrancesco *et al.*, 2020).

El-Malky efetuou o seu estudo em pacientes com AR e com doença renal em estágio terminal, hospitalizados em Riade, considerando estes doentes como imunologicamente desregulados e esperando uma exacerbação na produção de citocinas como resposta à infecção por SARS-CoV-2. Dos 635 pacientes internados com COVID-19, 482 com AR, apresentavam marcadores inflamatórios elevados, incluindo linfócitos, azoto ureico, ferritina sérica e albumina sérica baixa. Todos estes parâmetros estão relacionados com o aumento de morte nestes pacientes, ou seja, estão também relacionados com o impacto da infecção por SARS-CoV-2 (El-Malky *et al.*, 2021). Este estudo foi classificado como “Bom” tendo em conta a sua robustez e está em concordância com resultados de estudos posteriores (Raiker *et al.*, 2021a).

Raiker e colaboradores estudaram doentes infetados por SARS-CoV-2, a partir de uma amostra de 9730 indivíduos com AR e 656979 sem AR, estudo coorte multicêntrico nos EUA. Ambos os grupos apresentavam idades semelhantes, próxima dos 61 anos e cerca de 74% eram mulheres. Observaram que comorbilidades, tais como hipertensão (65%), doença pulmonar crônica (43%), Diabetes Mellitus (33%) e doença isquémica do coração (28%) estavam associados a maior severidade da infecção em indivíduos com ou sem AR. Verificaram uma taxa de mortalidade média de 3,5% e taxa de hospitalização média de

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

23,5%, e observaram também o agravamento da infecção com ou sem AR, ou seja, comportamento associado não há presença de AR mas sim às comorbilidades.

No estudo classificado como “Bom”, Nørgård e colaboradores, monitorizaram durante 6,5 meses pacientes infetados com SARS-CoV-2, 417 indivíduos com DA e idade média de 71anos (48,9% com AR e 37% com Doença inflamatória intestinal) e 9248 indivíduos sem DA e idade média de 65 anos. Nørgård e colaboradores estudaram o impacto do COVID-19 na DA e verificaram um aumento da hospitalização geral, de complicações dos sistemas cardiovasculares, respiratórios e sanguíneos e de infecções. Apenas no caso de complicações do sistema nervoso e registo de mortes não registaram um aumento significativo. Neste mesmo estudo, foi analisado o “risco de reinternamento e óbito” para as duas coortes, após alta hospitalar pela causa COVID-19, com início da monitorização no dia seguinte à alta hospitalar. Verificaram que 54% dos pacientes com DA foram internados novamente por motivos de doenças respiratórias e 67% por motivos de infecção. No entanto, não verificaram um aumento do risco de morte nos pacientes com DA. Na mesma análise, mas após alta hospitalar e após 14 dias, verificaram um aumento significativo de internamento por infecções do trato respiratório e gastrointestinal. Após 28 dias, observaram um aumento de reinternamentos nos pacientes com AR por doenças respiratórias e infecções em comparação com os indivíduos sem DA (Nørgård *et al.*, 2021). Este estudo é classificado como “Bom” e está em consonância com parte dos resultados obtidos por Dewanjee, El-Malky, Elemam e Li (Dewanjee *et al.*, 2021a; El-Malky *et al.*, 2021; Elemam *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021).

Malek Mahdavi e colaboradores avaliaram uma amostra de 128 indivíduos com AR infetados por SARS-CoV-2 (102 validados por teste PCR e 26 por diagnóstico clínico) e 760 indivíduos com AR sem diagnóstico para COVID-19, a maioria sujeita a tratamento farmacológico de primeira linha (Prednisolona; Metotrexato; HCQ). Fizeram a comparação com 92 pacientes sem AR mas com diagnóstico COVID-19 (64 validados por teste PCR e 28 por diagnóstico clínico). Neste estudo verificaram que os indivíduos com AR infectados por SARS-CoV-2 apresentaram praticamente o dobro de internamentos que os pacientes infectados por SARS-CoV-2 sem AR, ou seja 38,3% contra 23,9% respectivamente. Malek Mahdavi e colaboradores registaram exacerbações da doença pré-existente em 20 destes pacientes infetados por SARS-CoV-2. Apesar de tudo, essas exacerbações também poderiam ter sido despoletadas pelas comorbilidades

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

presentes, assim como pelo tratamento farmacológico (Mahdavi *et al.*, 2021). O estudo de Malek Mahdavi e colaboradores está classificado como “Bom” e os resultados obtidos são, em parte, suportados pelos resultados comuns obtidos nos diferentes estudos realizados por Dewanjee, Elemam, Li e Nørgård (Dewanjee *et al.*, 2021a; Elemam *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Nørgård *et al.*, 2021).

Num estudo que também se classificou como “Bom”, Hasseli e a sua equipa verificaram que idade avançada (> 75 anos), o sexo masculino, a presença de comorbilidades, e o uso de glucocorticóides estavam associados ao maior risco de hospitalização para indivíduos com AR em linha com os resultados do estudo de Malek Mahdavi. Este grupo observou também que se os indivíduos com AR não estivessem em remissão, mesmo com exacerbação moderada da doença, apresentavam um risco maior de agravamento da infeção e complicações posteriores da doença pré-existente. (Hasseli *et al.*, 2021).

No estudo, classificado como “Bom”, em 70 indivíduos com EM infetados por SARS-CoV-2, levado a cabo por Alshamrani e seus colaboradores, observaram que 53, estando sujeitos a terapia farmacológica com DMDs, não apresentaram um quadro clínico grave. Porém, verificaram que 13% destes indivíduos apresentaram recaída da DA pré-existente; todos estes recebiam metilprednisolona, estando estes resultados em concordância com Dewanjee e a sua equipa. (Alshamrani *et al.*, 2021),

Sormani e a sua equipa, numa coorte de 844 pacientes com EM (565 suspeitos e 279 confirmados de infeção por SARS-CoV-2) e 693 em terapia com DMDs, observaram que os pacientes mais idosos eram tratados, maioritariamente, com IFN, Acetato de glatirâmero ou Teriflunomida, ao contrário dos pacientes mais novos tratados, maioritariamente, com anti-CD20. Neste estudo a exacerbação da EM associou-se ao maior período de tempo com a doença, à existência de comorbilidades, à idade mais avançada e sexo masculino. Igualmente, também verificaram a exacerbação da EM nos indivíduos a realizar terapia com Ocrelizumab e Rituximab, e em 26 indivíduos com metilprednisolona (Sormani *et al.*, 2021). Este estudo foi classificado como “Razoável”, mas os resultados estão em acordo com os estudos aqui apresentados de Alshamrani, Dewanjee e Zabalza (Alshamrani *et al.*, 2021; Dewanjee *et al.*, 2021a; Zabalza *et al.*, 2022).

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

Por sua vez, num estudo “Bom”, desenvolvido por Mallucci e a sua equipa em indivíduos com EM em tratamento com DMD’s, especificamente Natalizumab e Fingolimode, não detetaram exacerbação da DA (Mallucci *et al.*, 2021).

Mageau e colaboradores estudaram uma coorte, a partir de uma base de hospitalar francesa, de 190 pacientes com LES e 908 pacientes sem LES, todos com diagnóstico de COVID-19. Neste estudo, apresentaram as comorbilidades mais comuns nestes pacientes: hipertensão arterial, doença cardiovascular, doença renal crônica, histórico de transplante de órgãos sólidos, obesidade e doença pulmonar crônica. A presença de comorbilidades estava drasticamente aumentada nos indivíduos com LES infetados em comparação com infetados sem LES, e praticamente duplicadas em relação a pacientes com LES não infetados. O número de óbitos ao dia 30 do diagnóstico foi idêntico em ambos os grupos de infetados por SARS-CoV-2 com e sem LES. No entanto, entre o dia 30 e o dia 90 verificaram 25,3% de óbitos para o grupo com LES infetados contra 15,4% de infetados sem LES, o que os autores associaram à exacerbação da doença pré-existente com falência de órgãos. Verificaram também que os indivíduos com LES infetados estavam mais sujeitos a coinfeções em relação aos pacientes infetados sem LES (Mageau *et al.*, 2022). Este estudo foi classificado como “Bom” e a relação da DA, exacerbações e histórico de comorbilidades é defendido por vários autores tais como Montero, Sormani e Sparks.

Num outro estudo classificado de “Bom”, Raiker e a sua equipa, testaram uma coorte de 2140 pacientes com LES e COVID-19 (idade média 49,4 anos) e 29853 pacientes com LES sem COVID-19 (idade média de 48,4 anos); 732291 indivíduos eram controlos com idade média de 47,4 anos. A taxa de morte verificou-se idêntica entre os diferentes grupos, porém os pacientes com LES infetados apresentaram maior risco de internamento em unidade intensivas e recurso a oxigenoterapia principalmente se apresentassem condições tipicamente associadas ao LES como nefrite. Igualmente verificaram que estes apresentaram exacerbações da doença mais frequentes como tromboembolismo venoso e choque séptico, sendo estas as principais causas de morte neste grupo. (Raiker *et al.*, 2021b).

Pablos e a sua equipa estudaram uma coorte de 456 pacientes com doenças reumáticas e 456 sem doença reumática, com média de idades de 63 anos e 41% do sexo masculino

em ambas as coortes. Este estudo confirmou, mais uma vez, que a presença de comorbilidades, idade avançada e o sexo masculino são fatores de exacerbação da doença pré-existente em caso de infecção por SARS-CoV-2 nos doentes com DA em comparação à população geral (Pablos *et al.*, 2020). Este estudo está classificado como “Bom”.

3.3 Terapia imunossupressora e agravamento da infecção por SARS-CoV-2

Os doentes com AR, LES e EM partilham em comum o tratamento com anti-inflamatórios e medicamentos imunossupressores com o objetivo de modular a resposta imunitária (Montero *et al.*, 2020). A terapia para a AR compreende os AINES, corticoides, DMARDs e anticorpos monoclonais (Cai *et al.*, 2020; Montero *et al.*, 2020; Nuño *et al.*, 2020; Sanchez-Piedra *et al.*, 2020; Mahdavi *et al.*, 2021). Quanto á terapia para o LES, esta recorre aos mesmos grupos terapêutico que a AR, ou seja os AINES, corticoides, DMARDs e anticorpos monoclonais, todavia há um maior recurso aos DMDs e à HCQ (Espinosa *et al.*, 2021; Mahdavi *et al.*, 2021; Etemadifar *et al.*, 2022). Por último, para a EM o tratamento preferencial passa pelo uso de corticoides, anticorpos monoclonais especialmente em casos de leucemia e leucoencefalopatia, DMARDs e DMDs (Elefante *et al.*, 2020; Alshamrani *et al.*, 2021; Zucchi *et al.*, 2021; Etemadifar *et al.*, 2022; Schioppo *et al.*, 2022).

Como se sabe o uso de imunossupressores diminui a resposta imunitária que, por sua vez, aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento de infecções, essencialmente virais e bacterianas (Montero *et al.*, 2020; Nuño *et al.*, 2020; Mahdavi *et al.*, 2021).

O artigo de Zucchi e a sua equipa demonstrou que os pacientes com DA e terapia com DMARDs apresentam, maior risco de contrair COVID-19, no entanto o recurso a HCQ parece não ter influência no decorrer da infecção por SARS-CoV-2 (Zucchi *et al.*, 2021). De acordo com Pablo e a sua equipa, o recurso a glucocorticóides, metotrexato, leflunomida ou teriflunomida (DMARDs) e anti-TNF- α também não se associaram ao maior risco de hospitalizações graves por COVID-19 (Pablos *et al.*, 2020; Zucchi *et al.*, 2021; Schioppo *et al.*, 2022).

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

Segundo outros autores, o uso de glucocorticóides juntamente com idade avançada e comorbilidades está associado a um aumento significativo de hospitalizações por COVID-19 entre os doentes com DA (Gianfrancesco *et al.*, 2020; Montero *et al.*, 2020; Alshamrani *et al.*, 2021). Por outro lado, os AINES, HCQ, e anti-TNF podem ser responsáveis pelo baixo número de hospitalizações para os doentes com DA, sendo mesmo este valor inferior à da população geral com COVID-19. Neste último trabalho os autores acreditam que estas terapias conferem proteção contra estádios mais graves de COVID-19 (Gianfrancesco *et al.*, 2020).

Relativamente às DA, Hasseli e a sua equipa associaram a terapia farmacológica que esgotava células B, a maiores complicações como a necessidade de oxigenoterapia (Hasseli *et al.*, 2021).

Por outro lado, quando olharam para pacientes com AR medicados com glucocorticóides os resultados encontrados foram bastante diferentes, verificando um aumento significativo da mortalidade, de hospitalizações, de internamento, de casos COVID-19 grave, de septicémia e tromboembolismo em detrimento do grupo controlo (pacientes com AR sem terapia com glucocorticóides). Também verificaram que o a terapêutica com Rituximab e IL-6i levou ao aumento das hospitalizações em relação ao tratamento com anti-TNFs (Raiker *et al.*, 2021a). Este estudo é classificado como “Bom”, e apresenta resultados concordantes com um estudo da Global Rheumatology Alliance e Gianfrancesco (Gianfrancesco *et al.*, 2020; Rheumatology, 2021)

Num outro estudo do mesmo ano, Sparks e colaboradores estudaram uma amostra de 2869 indivíduos com AR entre eles, 12,3% de obesos e outras comorbilidades. Dentro destes, 237 eram tratados com Abatacept, 364 tratados com Rituximab, 317 tratados com IL-6i, 563 tratados com inibidores JAK e 1388 tratados com anti-TNF. Neste estudo com 21% de hospitalizações e 5,5% de mortes, constataram que os indivíduos tratados com Rituximab, Abatacept e inibidores JAK experimentaram estados de maior exacerbação da doença com maior necessidade de hospitalização, hospitalização com auxílio de oxigenoterapia, e maior número de mortes. Os pacientes tratados com Rituximab apresentavam maior incidência de todos estes desfechos (Sparks *et al.*, 2021). Classificasse este estudo como “Bom” e os seus resultados são apoiados por El-Malky e Raiker (El-Malky *et al.*, 2021; Raiker *et al.*, 2021a).

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints” Revisão Sistemática

Em suma, o estudo de Nørgård demonstrou que os pacientes com AR apresentavam maior risco de reinternamento, com infecções do trato respiratório e não só, que podem ser consequência da exacerbação da doença autoimune, especialmente em terapia com corticoides (Nørgård *et al.*, 2021)

Zabalza e a sua equipa estudaram pacientes com EM infetados por SARS-CoV-2 e detetaram respostas imunológicas um ano pós-infeção. Observaram também que pacientes em terapia anti-CD20 apresentaram níveis de anticorpos mais baixos do que os tratados com outros DMDs, também sendo estes os que apresentaram um quadro clínico mais grave (Zabalza *et al.*, 2022). Este estudo está classificado como “Bom” e os resultados estão relacionados com os obtidos para indivíduos com AR quando sujeitos a terapia anti-CD20 de Hasseli e sua equipa (Hasseli *et al.*, 2021).

Sormani, como referido anteriormente, observou que pacientes idosos com EM tratados com IFN, Acetato de glatirâmero ou Teriflunomida apresentaram mais complicações clínicas da infeção: confirmaram-se 1,54% de mortes, 4,5% internados nos cuidados intensivos, 11,4% hospitalizados e 11,7% com pneumonia. (Sormani *et al.*, 2021)

Noutros estudos, a utilização de Ocrilizumab e Rituximab, ambos anticorpos anti-CD20, e os inibidores da IL-6 estão associados a um quadro clínico agravado da infeção por SARS-CoV-2 em pacientes com EM (Nuño *et al.*, 2020; Alshamrani *et al.*, 2021; Raiker *et al.*, 2021a)

Quanto à terapia com recurso a corticoides, em paciente com LES, pensa-se que esta pode ser a causa para um número significativo de pacientes assintomáticos infetados por SARS-CoV-2 (Schioppo *et al.*, 2022). No entanto, se estes pacientes desenvolverem sintomatologia correm mais riscos de complicações posteriores, como referido anteriormente, maior risco de internamento em unidades de cuidados intensivos e recurso a oxigenoterapia. Todavia, não verificaram diferenças significativas entre pacientes com LES com ou sem terapia farmacológica com DMARDs (Raiker *et al.*, 2021b).

3.4 Associação entre doença autoimune e o “Covid longo”

“Long Covid” é o termo originário da língua inglesa utilizado por especialistas da saúde para descrever os efeitos do longo prazo causado pela infeção por SARS-CoV-2 em que

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

ao menos um dos sintomas permanece por mais de três semanas (Yong, 2021). A definição de Covid Longo, por vezes pós-COVID-19, ainda não está definida com precisão. Como referido anteriormente, de acordo com NICE inclui sinais e sintomas que decorrem 4 semanas pós-infecção (Nørgård *et al.*, 2021) e cuja fisiopatologia é ainda pouco conhecida (Figura 10) (Yong, 2021; Staffolani *et al.*, 2022). O termo “Covid Longo” também pode ser aplicado após a alta hospitalar (Nørgård *et al.*, 2021).

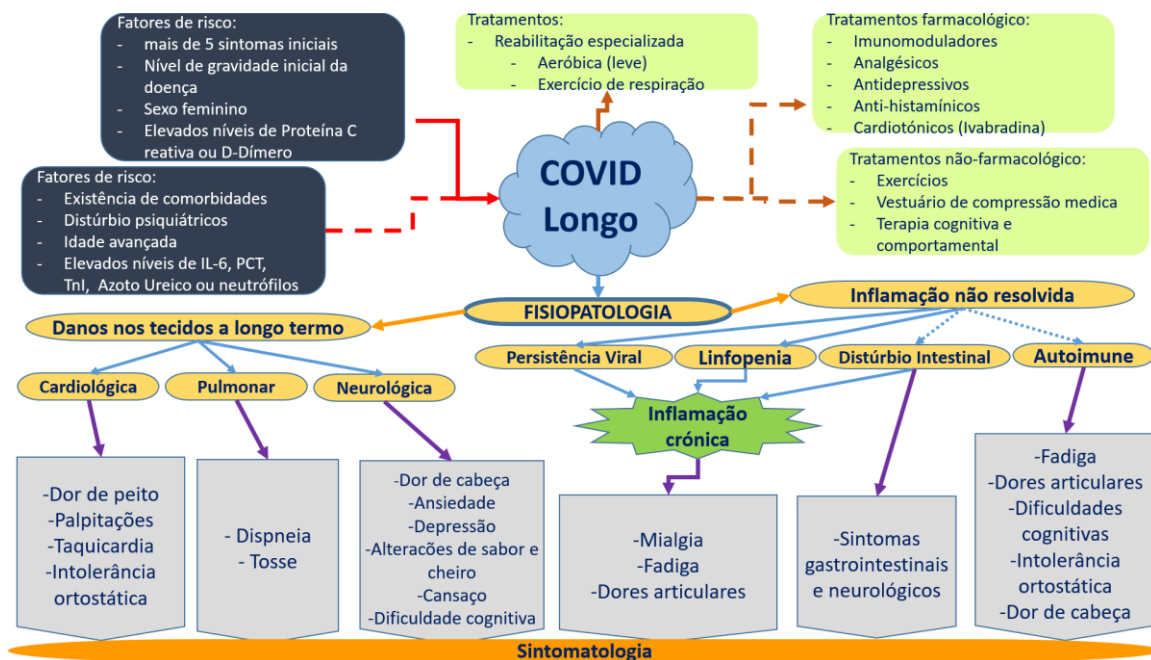


Figura 10 - Implicações do COVID LONGO (Fatores de risco, Tratamentos e Fisiopatologia) Adaptado de Yong, 2021 (Yong, 2021)

Nørgård e a sua equipa efetuaram um estudo na Dinamarca com uma coorte de 417 doentes adultos com DA que incluíam AR (48,9% da amostra) e 9248 pacientes sem DA, todos infetados por SARS-CoV-2, com a finalidade de demonstrar a recorrência de reinternamentos, tentando desta forma interpretar o Covid Longo nestes pacientes Este estudo teve uma cobertura de cerca de 6,5 meses. O estudo demonstrou, de forma consistente, e para os dois grupos da amostra, que as principais causas de reinternamento eram as doenças respiratórias e infeções várias (do trato respiratório, do trato gastrointestinal), mas também por afeção cardiovascular, neste caso com menor incidência. Foi demonstrada maior prevalência de risco de desenvolver doenças

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

respiratórias para os doentes com DA, no entanto sem maior risco de reinternamento por doença neurológica ou óbito (Nørgård *et al.*, 2021).

Quanto a Espinhosa e a seus colaboradores estudaram o impacto do SARS-CoV-2 em doentes com LES. Para uma amostra de 400 doentes com LES, apenas 4 tinham critérios para estudo, ou seja, tinham um teste confirmativo de COVID-19 positivo e 26 como possíveis. Todos os 400 pacientes estavam a seguir um tratamento de 1ª linha para LES e 352 estava a passar por um período de baixa atividade da doença. De acordo com os dados apresentados por estes autores os sintomas mais relatados pelos 4 pacientes com COVID-19 foram a febre, tosse, anosmia e disguesia. Dois pacientes também apresentaram pneumonias bilaterais confirmadas por diagnóstico radiológico e necessitando de recorrer a oxigenoterapia (Espinosa *et al.*, 2021). No entanto neste trabalho, apesar de os autores falarem no seguimento destes doentes não são específicos em relação ao tempo, ou seja, não se sabe se estes sintomas foram detetados na 1ª, 2ª ou 3ª semana pós-infeção além de que foi um estudo realizado telefonicamente o que também acresceu para a sua classificação de “Fracó”.

Raiker e a sua equipa efetuaram uma análise retrospectiva de dados, relacionando COVID-19 e pacientes com LES (Raiker *et al.*, 2021b). Este estudo foi limitado a 30 dias, abrangendo um total de 2140 doentes com LES, e comparando pacientes LES com e sem COVID-19 e a população geral (Raiker *et al.*, 2021b). Ao considerar “Covid Longo” a partir de 28 dias, segundo este estudo todos os sintomas presentes ao dia 30 são considerados “Covid Longo”. Segundo Raiker e a sua equipa, os doentes com LES infetados por SARS-CoV-2 apresentaram maior risco de lesão renal aguda, maior índice de tromboembolismo venoso, sepsis e derrames em relação aos doentes com LES sem COVID-19 e aos doentes com COVID-19 da população geral. O tromboembolismo venoso pode ser impulsionado pela disfunção da tríade de Virchow, comum a doentes com LES e anticorpos antifosfolípidos. A existência de anticorpos antifosfolípidos pode ativar a morte por NETs (morte regulada por neutrófilos) provocando trombose inflamatória ou então o tromboembolismo venoso pode ser, também, consequência dos períodos longos de internamento (Raiker *et al.*, 2021b). Estes dados são comparáveis a um estudo francês elaborado por Mageau e sua equipa sugerindo sintomas de COVID-19 que se prolongam por mais de 30 dias e são mais frequentes em doentes com LES infetados por SARS-CoV-2 (Mageau *et al.*, 2022).

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

Mageau e a sua equipa efetuaram um estudo em doentes com LES e analisaram as consequências da infeção por SARS-CoV-2 por um período definido entre 30 a 90 dias. Mageau e sua equipa verificaram que, no dia 30 e entre o dia 30 ao dia 90, os pacientes com LES infetados por SARS-CoV-2 apresentam um aumento significativo de coinfeções - 9,09% neste grupo contra 7,6% do grupo controle, e também verificaram uma mortalidade tardia aumentada nos dias 30 a 90 com 25,3% para doentes LES com COVID-19 contra 15,4% sem LES mas com COVID-19 (Mageau *et al.*, 2022).

No caso de indivíduos com EM o estudo de Raed Alroughani e colegas, considerado razoável, verificou maior severidade e sequelas de Covid-19, mas estas, dependentes de 2 fatores- a duração e tipo de EM. No caso de pacientes com doença estabelecida há mais de 10 anos ou com um fenótipo de EM do tipo progressivo os *outcomes* da infeção eram mais longos, assim como aqueles que apresentavam comorbilidades e terapêuticas anti-CD20 como anteriormente referido (Alroughani *et al.*, 2022). Por outro lado, no mesmo ano o estudo de Farinaz Safavi observou exatamente o oposto, ou seja, as complicações tardias nestes pacientes eram semelhantes às da população em geral independentemente do tipo e duração da EM. Os fatores de risco continuavam a ser as comorbilidades e a terapêutica anti-CD20. Este estudo é mais robusto que o anterior (Safavi *et al.*, 2020). É de realçar que ambos os estudos estão centrados no médio oriente em que a percentagem de indivíduos com EM é baixa.

IV. Discussão

No início da pandemia, o desafio imposto aos profissionais de saúde foi a indisponibilidade de meios de diagnóstico rápidos e específicos para SARS-CoV-2, sendo o diagnóstico efetuado tendo em conta os sintomas dos pacientes e posteriormente o contacto com casos SARS-CoV-2 positivos. Este também foi o maior desafio que os investigadores na área da saúde encontraram, no momento de integrar indivíduos nas suas coortes. Grande parte dos autores, no momento de definir a sua metodologia de estudo, incluíram indivíduos considerados infetados por serem “positivos sintomáticos”, principalmente no ano de 2020 (Velavan *et al.*, 2020; Khedr *et al.*, 2021; Mallucci *et al.*, 2021; Zucchi *et al.*, 2021; Schioppo *et al.*, 2022). Alguns estudos devido a este fator foram classificados como razoáveis ou até pobres, pois este critério metodológico da investigação não era preciso

Por outro lado, as medidas de proteção de saúde pública e a sua aplicação são muitas vezes relatadas como influenciando o comportamento das pessoas, obtendo-se resultados diferentes para o mesmo estudo em coortes semelhantes. Estas medidas foram usadas como tampão para reduzir a transmissão do SARS-CoV-2 e apesar de não ser uma variável de estudo nesta revisão, é do senso comum que certos povos, etnias ou raças com formas culturais e sociais variadas, apresentam um acatamento diferente das imposições estatais. Segundo Alroughani e colegas é razão possível para que, em países como Emirados Árabes Unidos, Kuwait e Omã que são próximos e que partilham de vários costumes e hábitos sociais, o número de indivíduos com EM infetados seja sempre bastante inferior à população geral (Alroughani *et al.*, 2022). A importância das medidas de proteção e saúde pública em contexto COVID-19 também são mencionados por Ramirez e a sua equipa, associando-as aos números inferiores de casos COVID-19 em indivíduos com DA (Ramirez *et al.*, 2021)

Existem resultados que são comuns a todos os pacientes infetados por SARS-CoV-2, mesmo se os desfechos possam diferir com a evolução da doença, com a rapidez do diagnóstico e com o tratamento disponível e definido para cada paciente. No entanto, a maioria dos autores concorda que a intensidade inicial da infeção por SARS-CoV-2 vai afetar a evolução da doença de igual modo em toda população. (Montero *et al.*, 2020; Sahraian *et al.*, 2020; Jung *et al.*, 2021; Mahdavi *et al.*, 2021). Porém, a existência de

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

antecedentes de doença diversas e/ou DA e seus estádios, presença ou histórico de comorbilidades, idade, sexo, terapia farmacológica e contexto regional, são exceções como já foi anteriormente demonstrado nos Resultados.

Certos fatores de risco para formas mais graves da COVID-19 foram muitas vezes referidos pelos diversos autores e são pontos comuns entre grupos com e sem DA em comparação com a população geral. Desses fatores de risco, a idade avançada, antecedentes de doença respiratória, antecedentes de doença cardíaca, doentes hipertensos, doentes com doenças renais, Diabetes Mellitus, sedentarismo e outras comorbilidades vão favorecer prognósticos mais desfavoráveis que a população geral infectada por SARS-CoV-2 (Gianfrancesco *et al.*, 2020; Montero *et al.*, 2020; Pablos *et al.*, 2020; Dewanjee *et al.*, 2021a; Elemam *et al.*, 2021; Hasseli *et al.*, 2021; Jung *et al.*, 2021; Mahdavi *et al.*, 2021; Raiker *et al.*, 2021a; Sormani *et al.*, 2021; Alroughani *et al.*, 2022; Mageau *et al.*, 2022).

Vários autores verificaram que doentes com DA são infectados em igual percentagem como a população geral (Sahraian *et al.*, 2020; Espinosa *et al.*, 2021; Jung *et al.*, 2021; Sepúlveda *et al.*, 2021; Zabalza *et al.*, 2021; Zucchi *et al.*, 2021). No entanto alguns autores obtiveram resultados diferentes em que doentes com DA são mais suscetíveis de contrair COVID-19 (Zucchi *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022). Neste contexto, verificou-se que ao mudar uma variável na metodologia de estudo, os resultados podiam diferir, ou seja, um dos autores muda de região no mesmo país e tem 2 cenários completamente diferentes e inversos quanto à taxa de infecção em doentes com DA. Também se o estudo incluir pacientes COVID-19 positivos sintomáticos (ou seja, laboratorialmente não confirmado) os pacientes com LES são muito mais suscetíveis de contrair o SARS-CoV-2 relativamente a pessoas saudáveis (Espinosa *et al.*, 2021; Zucchi *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022). Em ambos os casos podem existir duas vias de reflexão, ou seja, os pacientes com LES podem apresentar sintomas mais expressivos que a população geral e também, em diferentes zonas/regiões a exposição ao SARS-CoV-2 pode ser variável. No caso de Itália, a região mais fustigada por COVID-19 na Europa, principalmente no início da pandemia, no Norte onde se verificaram os primeiros casos positivos de COVID-19 (sintomático), os pacientes com DA foram muito menos atingidos que a população geral. Todavia os valores apresentados no Norte de Itália para ambas as coortes são sempre superiores às obtidas na Toscana no centro do país (Zucchi

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

et al., 2021). Neste contexto regional, verifica-se igualmente que, no Norte de Itália, os pacientes com EM foram menos infetados que a população geral (Alroughani *et al.*, 2022).

Quanto à severidade da COVID-19 e exacerbações da DA é definitivamente notável que a presença de comorbilidades, de patologias neurológicas, a idade avançada, o sexo masculino e/ou o número de recetores ECA e as infeções oportunistas (víricas ou bacterianas) vão impulsionar desfechos mais graves. Estes incluem internamento, internamento em cuidados continuados, internamento em cuidados continuados com recurso a oxigenoterapia com futuras consequências negativas. Todos estes fatores tiveram impacto no maior número de mortes em pacientes com DA. Entre as diferentes comorbilidades, aquelas que são mais frequentemente relatadas e comuns à maioria dos estudos são: doença pulmonar, hipertensão arterial, Diabetes *Mellitus*, doença renal (afetando mais os pacientes com LES) e doença cardíaca. É perceptível nos diferentes estudos que quanto mais instável se encontra o paciente com DA no momento da infeção por SARS-CoV-2, pior vai ser o cenário posterior em relação a doentes com DA não infetados por SARS-CoV-2 ou em relação à população saudável (Gianfrancesco *et al.*, 2020; Montero *et al.*, 2020; Pablos *et al.*, 2020; ACoR, 2021; Dewanjee *et al.*, 2021b; El-Malky *et al.*, 2021; Elemam *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Nørgård *et al.*, 2021; Raiker *et al.*, 2021a; Sparks *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Mageau *et al.*, 2022). Em pacientes com AR, o risco de morte, de infeções do trato respiratório, gastrointestinal e outras também se associam à situação de instabilidade da DA após alta hospitalar. (Mahdavi *et al.*, 2021; Sormani *et al.*, 2021) São mesmo mais frequentes as necessidades de reinternamento ao décimo quarto dia ou vigésimo oitavo dia após alta hospitalar (Nørgård *et al.*, 2021). Em alguns estudos verificou-se que os doentes com LES infetados por SARS-CoV-2 apresentavam a mesma taxa de mortalidade que os doentes com LES não infetados por SARS-CoV-2, mas mantinham uma maior percentagem de indivíduos que necessitavam de reinternamento em unidade de cuidados intensivos com recurso a oxigenoterapia e maior risco de morte associado a casos de tromboembolismo e choque séptico (Raiker *et al.*, 2021b).

O recurso a terapia farmacológica é habitual em doentes com DA e foi no início desta pandemia motivo de discordância entre prestadores de cuidados de saúde, porque não se tinha conhecimento científico da utilização de uma terapia específica em contexto de

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

pandemia vírica. Porém, na maioria dos casos foi aconselhado manter a terapia farmacológica de primeira linha, ou seja, os Corticosteroides, DMDs, DMARDs e Anticorpos Monoclonais, em doentes com DA. Vários estudos vieram apoiar esta posição médica, mesmo com alguns riscos associados, pesando o benefício relativamente ao risco da terapia (Montero *et al.*, 2020; Parrotta *et al.*, 2020; Sahraian *et al.*, 2020; Sanchez-Piedra *et al.*, 2020; Raiker *et al.*, 2021b).

Os glucocorticosteróides estiveram muitas vezes associados ao aumento de casos mais graves de hospitalizações e também associados a maior risco de morte em doentes com DA (Gianfrancesco *et al.*, 2020; Montero *et al.*, 2020; Nuño *et al.*, 2020; Alshamrani *et al.*, 2021; Raiker *et al.*, 2021a; Zucchi *et al.*, 2021; Schioppo *et al.*, 2022). Dentro destes, destacou-se a prednisona em terapia ≥ 10 mg/dia que aumentou a probabilidade de hospitalização em doentes com LES (Gianfrancesco *et al.*, 2020) e a metilprednisolona que estava associada ao aumento de COVID-19 e de casos de morte em doentes com EM (Sormani *et al.*, 2021).

Os DMARDs em geral estão associados a maior número de casos de COVID-19 entre indivíduos com DA e a casos mais severos da infeção (Gianfrancesco *et al.*, 2020; Montero *et al.*, 2020; Alshamrani *et al.*, 2021). No entanto, outros estudos demonstraram a segurança da utilização de DMARDs, pois não se verificou diferenças na resposta à COVID-19 em doentes com LES e sem LES (Montero *et al.*, 2020; Parrotta *et al.*, 2020; Sahraian *et al.*, 2020; Sanchez-Piedra *et al.*, 2020; Raiker *et al.*, 2021b). A HCQ e o anticorpo anti-TNF, não apresentaram um grande impacto em doentes com DA infetados. Por outro lado, mais estudos verificaram até uma proteção contra estadios mais graves de COVID-19 (Gianfrancesco *et al.*, 2020; Parrotta *et al.*, 2020; Zucchi *et al.*, 2021). Quanto ao Rituximab e Ocrelizumab e os inibidores da IL-6 estiveram sempre associados ao aumento de risco de infeção por SARS-CoV-2, ao maior número de internamentos e recurso a ventilação artificial em pacientes com EM infetados por SARS-CoV-2. (Nuño *et al.*, 2020; Safavi *et al.*, 2020; Alshamrani *et al.*, 2021; Salter *et al.*, 2021; Simpson-Yap *et al.*, 2021; Sparks *et al.*, 2021). O Rituximab e outros anticorpos anti-CD20 estiveram associados ao esgotamento de linfócitos B nos pacientes com DA, estando também associados aos elevados número de casos de falsos negativos entre doentes com EM (Maillart *et al.*, 2020; Meca-Lallana *et al.*, 2020).

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

O “COVID-Longo”, é um termo que se refere à presença de sintomas ou consequências posteriores ao período habitual de resolução da COVID-19. Grande parte dos autores defende a consideração de “COVID-Longo” partir da 3^{as} ou 4^{as} semanas de infecção com persistência de ao menos 1 sintoma (Nørgård *et al.*, 2021; Yong, 2021) e menos comum, “COVID-Longo” após a alta hospitalar por resolução da infecção por SARS-CoV-2 (Nørgård *et al.*, 2021).

O “COVID-Longo” ou a persistência de sintomas após alta hospitalar ou resolução da COVID-19 foi demonstrado principalmente pelo reinternamento de pacientes, por motivo de problemas respiratórios, cardiovasculares e infecções diversas. O “COVID-Longo” foi mais intenso em pacientes com AR (Nørgård *et al.*, 2021). Em consequência da infecção por SARS-CoV-2, a afetação de órgãos é comum, mas geralmente de difícil tratamento, e, mesmo após resolução da infecção, novas manifestações clínicas podem desenvolver-se e manter-se por mais de 4 semanas. Estas manifestações de “COVID-Longo” podem ser: maior risco de lesão renal aguda, maior índice de tromboembolismo venoso, sepsis e derrames, pneumonias tardias e maior mortalidade tardia em relação aos doentes com LES não infetados anteriormente por SARS-CoV-2 (Espinosa *et al.*, 2021; Raiker *et al.*, 2021b; Mageau *et al.*, 2022).

Por outro lado, a questão do Covid-longo e EM não foi praticamente abordada nos estudos incluídos nesta revisão. Dos 25 estudos sobre EM e infecção pelo SAR-Cov-2 a maioria-21, incidia no efeito das terapias imunossupressoras no *outcome* imediato da infecção e também no efeito protetor da vacina no desenrolar de complicações ao Covid. De facto, observa-se que para os 3 grupos de patologias abordadas apenas os indivíduos com EM relatam estudos relacionados com a vacina e as suas doses; para indivíduos com AR há apenas um estudo de 2022 sobre vacinas e para indivíduos com LES dois estudos também de 2022. Esta observação faz-nos crer que os indivíduos com EM aderiram mais precocemente à vacinação e como tal demonstraram menos complicações após a infecção pelo SARS-Cov-2. A verdade é que este grupo de pacientes foi considerado prioritário em 2021 para vacinação devido ao tropismo do SARS-Cov-2 pelo SNC o que poderia significar mais sequelas neurológicas (Chisari *et al.*, 2021)

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

Atualmente existem poucos estudos que analisam em profundidade o “COVID-Longo” pois ainda estão em desenvolvimento, e dificilmente se encontram estudos que cruzam coortes de pacientes infetados por SARS-CoV-2 com DA e sem DA. Por outro lado, os estudos que existem incidem mais nos tratamentos farmacológico e não propriamente no tempo de *Follow-up* não se podendo tirar muitas conclusões sobre estas DA e o “COVID-Longo”.

Em relação às limitações desta revisão temos, primeiro, que abordar a escolha da síntese narrativa textual - uma abordagem que organiza os estudos encontrados em grupos mais homogêneos. Tipicamente, as características, o contexto, a qualidade e os resultados dos estudos são relatados de acordo com um formato padrão e as semelhanças e diferenças são comparadas entre os estudos. Neste trabalho, temos de considerar a heterogeneidade dos estudos que provém da falta de aleatoriedade, aderência ao estudo, dados de resultados em falta ou mesmo devido à falta da descrição metodológica do estudo. Para abordar esta heterogeneidade, cada estudo foi avaliado em termos da sua fiabilidade e utilidade das suas conclusões para a presente revisão, utilizando uma escala: Robusto, razoável e pobre. Mesmo assim esta estratégia de pesquisa e avaliação de qualidade estão sempre sujeitas a variáveis que podem não ser comparáveis e como tal devem ser analisadas meticulosamente.

Para o futuro próximo, revisões sistemáticas da literatura centradas na AR, LES ou EM e infeção por SARS-CoV-2 podem beneficiar de uma conceção mais específica e transparente dos estudos.

V. Conclusão

A pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 é, possivelmente, o maior desafio mundial de saúde pública desde o início do segundo milénio até a atualidade. Diversas questões foram impostas à comunidade científica, e repostas e interpretações científicas são ainda necessárias para somar aos dados já obtidos.

Na revisão sistemática, em circunstância de COVID-19, encontraram-se novas respostas que podem ser uteis para compreender melhor o impacto da COVID-19 em doentes com DA em Portugal e permitir um posicionamento diferente dos profissionais de saúde em relação a este grupo vulnerável de pacientes.

Nesta dissertação exploraram-se diferentes aspetos da infeção SARS-CoV-2 em indivíduos com AR, LES e EM sendo possíveis algumas conclusões:

Indivíduos com AR ou LES são mais suscetíveis à infeção pelo SARS-CoV-2 principalmente se tiverem comorbilidades associadas tais como hipertensão, diabetes Mellitus, doenças respiratórias, cardíacas ou renais (no caso do LES). No caso da EM tal não foi verificado. A idade avançada e o sexo masculino também são fatores de risco que induzem um pior prognóstico. As medidas de proteção de saúde pública permitiram reduzir a transmissibilidade do SARS-CoV-2 e o isolamento social ajudou os doentes com DA a protegerem-se; no caso da EM a vacinação precoce reduziu o número de mortes/complicações tardias do COVID-19. Pós infeção viral assiste-se a uma exacerbação das doenças autoimunes, qualquer uma das 3, que se associa a um maior número de hospitalizações, internamentos em cuidados intensivos, oxigenoterapia e mesmo morte. As terapias imunossupressoras refletem um quadro clínico agravado: na AR, glucocorticóides e inibidores da IL-6, no caso do LES, anticorpos anti-CD20 e na EM anticorpos anti-CD20 e metilprednisolona. DMARDs, HCQ, Ciclofosfamida, Azatioprina, Infliximab e Rituximab podem estar relacionados com a falência de órgãos nos doentes com as 3 patologias em causa. As sequelas da infeção pelo SARS-Cov-2 podem acompanhar o individuo com AR ou LES por semanas ou meses afetando variados sistemas e implicando reinternamentos. Os sistemas de órgãos habitualmente mais afetados são os pulmonares, cardiovasculares e renais assim como a intensificação de infeções diversas, vistas maioritariamente em pacientes com LES. No caso dos indivíduos com EM tal não se verificou.

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

Nesta dissertação, em contexto académico, do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é pedido aos finalistas a elaboração de um projeto científico que procure responder a problemáticas em contexto de saúde individual, coletiva e de saúde pública que impliquem a ação do farmacêutico. Pensamos que esta revisão foi de encontro ao contexto atual tentando complementar o que já é conhecido sobre a infeção SAR-CoV-2 e DA com mais informações em particular para as 3 DA mais comuns em Portugal. Esta dissertação foi pensada com o objetivo de prevenir ou melhorar a resposta do coletivo de agentes da saúde em relação ao paciente.

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

VI. Bibliografia

- Abbas, A., Lichtman, A. e Pillai, S. (2021). *Cellular and Molecular Immunology* Elsevier.
- ACoR, A. C. o. R. (2021). Systemic Lupus Erythematosus (SLE) [Em linha]. Disponível em <<https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Lupus>> [Consultado em 28th August 2022/].
- Al-Qahtani, A. A. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Emergence, history, basic and clinical aspects. *Saudi J Biol Sci*, 27(10), pp. 2531-2538.
- Alroughani, R. *et al.* (2022). Prevalence, severity, outcomes, and risk factors of COVID-19 in multiple sclerosis: An observational study in the Middle East. *J Clin Neurosci*, 99, pp. 311-316.
- Alshamrani, F. *et al.* (2021). Registry of patients with multiple sclerosis and COVID-19 infection in Saudi Arabia. *Mult Scler Relat Disord*, 52, pp. 1-6.
- Buszko, M. *et al.* (2021). Lessons learned: new insights on the role of cytokines in COVID-19. *Nat Immunol*, 22(4), pp. 404-411.
- Cai, S. *et al.* (2020). A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*, 39(9), pp. 2797-2802.
- Chisari, C. G. *et al.* (2021). Natalizumab administration in multiple sclerosis patients during active SARS-CoV-2 infection: a case series. *BMC Neurol*, 21(1), pp. 462.
- Correia, T. e Torre, T. (2022). Dia Mundial da Esclerose Múltipla - Serviço Nacional Saúde (SNS) [Em linha]. Disponível em <<https://www.ulsm.min-saude.pt/cidadao/mais-saude/dia-mundial-da-esclerose-multipla-2/>> [Consultado em 28-08-2022/].
- Crook, H. *et al.* (2021). Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *Bmj*, 374, pp. n1648.
- Dewanjee, S. *et al.* (2021a). COVID-19 and Rheumatoid Arthritis Crosstalk: Emerging Association, Therapeutic Options and Challenges. *Cells*, 10(12), pp. 1-21.
- Dewanjee, S. *et al.* (2021b). COVID-19 and Rheumatoid Arthritis Crosstalk: Emerging Association, Therapeutic Options and Challenges. *Cells*, 10(12), pp.
- El-Malky, A. M. *et al.* (2021). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and risk of in-hospital mortality among end-stage renal disease patients with rheumatoid arthritis: A scientific perspective. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 32(2), pp. 468-480.
- Elefante, E. *et al.* (2020). Are patients with systemic lupus erythematosus more prone to result false-positive for SARS-CoV2 serology? *Clin Exp Rheumatol*, 38(3), pp. 577.
- Elemam, N. M., Maghazachi, A. A. e Hannawi, S. (2021). COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: mutual outburst cytokines and remedies. *Curr Med Res Opin*, 37(6), pp. 929-938.

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

- Espinosa, G. *et al.* (2021). The impact of SARS-CoV-2 coronavirus infection in patients with systemic lupus erythematosus from a single center in Catalonia. *Clin Rheumatol*, 40(5), pp. 2057-2063.
- Etemadifar, M. *et al.* (2022). Risk factors of severe COVID-19 in people with multiple sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *Rev Neurol (Paris)*, 178(1-2), pp. 121-128.
- Fernandez-Ruiz, R., Paredes, J. L. e Niewold, T. B. (2021). COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. *Transl Res*, 232, pp. 13-36.
- Fu, X. L. *et al.* (2022). COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*, 31(6), pp. 684-696.
- Gianfrancesco, M. *et al.* (2020). 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*, 79(7), pp. 859-866.
- Hasseli, R. *et al.* (2021). 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*, 7(1), pp. 1-8.
- Jiang, D. H. *et al.* (2021). Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*, 6(9), pp. 796-811.
- Jung, Y., Kwon, M. e Choi, H. G. (2021). Association between previous rheumatoid arthritis and COVID-19 and its severity: a nationwide cohort study in South Korea. *BMJ Open*, 11(10), pp. 1-7.
- Khedr, E. M. *et al.* (2021). Surveillance Study of Acute Neurological Manifestations among 439 Egyptian Patients with COVID-19 in Assiut and Aswan University Hospitals. *Neuroepidemiology*, 55(2), pp. 109-118.
- Li, J. *et al.* (2021). COVID-19 illness and autoimmune diseases: recent insights. *Inflamm Res*, 70(4), pp. 407-428.
- Mageau, A. *et al.* (2022). Survival after COVID-19-associated organ failure among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide study. *Ann Rheum Dis*, 81(4), pp. 569-574.
- Mahdavi, M. A. *et al.* (2021). Factors associated with COVID-19 and its outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 40(11), pp. 4527-4531.
- Maillart, E. *et al.* (2020). Beyond COVID-19: DO MS/NMO-SD patients treated with anti-CD20 therapies develop SARS-CoV2 antibodies? *Mult Scler Relat Disord*, 46, pp. 1-4.
- Mallucci, G. *et al.* (2021). Safety of disease-modifying treatments in SARS-CoV-2 antibody-positive multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*, 49, pp. 1-6.
- Manual MDS, M. (2022). MANUAL MSD - Versão para Profissionais de Saúde - Artrite reumatoide. Disponível em

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”

Revisão Sistemática

- <[<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-articulares/artrite-reumatoide-ar?query=Artrite%20reumatoide%20\(AR\)>](https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-articulares/artrite-reumatoide-ar?query=Artrite%20reumatoide%20(AR))> [Consultado em 20-07-2022].
- Meca-Lallana, V. *et al.* (2020). COVID-19 in 7 multiple sclerosis patients in treatment with ANTI-CD20 therapies. *Mult Scler Relat Disord*, 44, pp. 1-5.
- Montero, F. *et al.* (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatol Int*, 40(10), pp. 1593-1598.
- Moody, R. *et al.* (2021). Adaptive Immunity and the Risk of Autoreactivity in COVID-19. *Int J Mol Sci*, 22(16), pp. 1-13.
- Muralidar, S. *et al.* (2020). The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*, 179, pp. 85-100.
- Neves, A. M. (2020). Lúpus eritematoso sistêmico [Em linha]. Disponível em <[<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-reum%C3%A1ticas-autoimunes/%C3%BApus-eritematoso-sist%C3%AAmico-les#v903834_pt>](https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-reum%C3%A1ticas-autoimunes/%C3%BApus-eritematoso-sist%C3%AAmico-les#v903834_pt)> [Consultado em 17/06/2022/].
- NIH. (2021). Study Quality Assessment Tools [Em linha]. Disponível em <[<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>](https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools)> [Consultado em 06th June 2022/].
- Nørgård, B. M. *et al.* (2021). Post COVID-19 hospitalizations in patients with chronic inflammatory diseases - A nationwide cohort study. *J Autoimmun*, 125, pp. 1-8.
- Nuño, L. *et al.* (2020). Clinical course, severity and mortality in a cohort of patients with COVID-19 with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 79(12), pp. 1659-1661.
- Pablos, J. L. *et al.* (2020). Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis*, 79(12), pp. 1544-1549.
- Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*, 97(1147), pp. 312-320.
- Parrotta, E. *et al.* (2020). COVID-19 outcomes in MS: Observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis Comprehensive Care Center. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 7(5), pp. 1-10.
- Pereira MD , M. D. P., Cleberson Franclin Tavares Costa ,Cristiane Kelly Aquino dos Santos , e Dantas, E. H. M. (2020). Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of COVID-19. *J. Health Biol Sci*, 8, pp. 1.
- Pichel, M. (2021). Coronavírus: como Portugal, exemplo na 1ª onda da pandemia, chegou à beira do colapso na 2ª. linha]. Disponível em <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-55913119>> [Consultado em 17-07-2022].

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática

- Ponticelli, C. e Moroni, G. (2010). Monoclonal Antibodies for Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Pharmaceuticals (Basel)*, 3(1), pp. 300-322.
- Raiker, R. *et al.* (2021a). Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter research network study in the United States. *Semin Arthritis Rheum*, 51(5), pp. 1057-1066.
- Raiker, R. *et al.* (2021b). Short term outcomes of COVID-19 in lupus: Propensity score matched analysis from a nationwide multi-centric research network. *J Autoimmun*, 125, pp. 1-7.
- Ramirez, G. A. *et al.* (2021). Impact of the COVID-19 pandemic in patients with systemic lupus erythematosus throughout one year. *Clin Immunol*, 231, pp. 1-10.
- Rheumatology, A. C. o. (2021). Rheumatoid Arthritis - American College of Rheumatology [Em linha]. Disponível em <<https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Rheumatoid-Arthritis>> [Consultado em 28th August 2022/].
- Rocha, T. M. *et al.* (2022). Artrite Reumatóide [Em linha]. Disponível em <<https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>> [Consultado em 28.08.2022/].
- Safavi, F., Nourbakhsh, B. e Azimi, A. R. (2020). B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with multiple sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran. *Mult Scler Relat Disord*, 43, pp. 1-6.
- Sahraian, M. A. *et al.* (2020). Evaluation of the rate of COVID-19 infection, hospitalization and death among Iranian patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 46, pp. 1-6.
- Salter, A. *et al.* (2021). Outcomes and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in a North American Registry of Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 78(6), pp. 699-708.
- Sanchez-Piedra, C. *et al.* (2020). Clinical features and outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with biological and synthetic targeted therapies. *Ann Rheum Dis*, 79(7), pp. 988-990.
- Satheesh, N. J., Salloum-Asfar, S. e Abdulla, S. A. (2021). The Potential Role of COVID-19 in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis-A Preliminary Report. *Viruses*, 13(10), pp. 1-15.
- Schioppo, T. *et al.* (2022). Clinical and peculiar immunological manifestations of SARS-CoV-2 infection in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*, 61(5), pp. 1928-1935.
- Sepúlveda, M. *et al.* (2021). Incidence and Impact of COVID-19 in MS: A Survey From a Barcelona MS Unit. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 8(2), pp. 1-9.
- Simpson-Yap, S. *et al.* (2021). Associations of Disease-Modifying Therapies With COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 97(19), pp. 1870-1885.
- Society, T. N. M. S. (2022). Multiple sclerosis. [Em linha]. Disponível em <<https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS>> [Consultado em 28-09-2022].

**COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”
Revisão Sistemática**

- Sormani, M. P. (2020). An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 19(6), pp. 481-482.
- Sormani, M. P. *et al.* (2021). Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*, 89(4), pp. 780-789.
- Sousa, S. *et al.* (2014). Lupus eritematoso sistémico (LES) [Em linha]. Disponível em <<https://spreumatologia.pt/lupus-eritematoso-sistemico/>> [Consultado em 28-08-2022/].
- Sparks, J. A. *et al.* (2021). Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*, 80(9), pp. 1137-1146.
- SPEM, S. P. d. E. M.-. (2016). Manual de apoio à Vida com EM - Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla [Em linha]. Disponível em <<https://spem.pt/wp-content/uploads/2019/08/manual.pdf>> [Consultado em 28-08-2022/].
- Staffolani, S. *et al.* (2022). Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection. *Infez Med*, 30(1), pp. 22-29.
- Velavan, T. P. e Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*, 25(3), pp. 278-280.
- Wang, Y. *et al.* (2022). Increased Risk of COVID-19 in Patients With Rheumatoid Arthritis: A General Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 74(5), pp. 741-747.
- WHO, O. M. d. S.-. (2022). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Em linha]. Disponível em <<https://covid19.who.int/>> [Consultado em 17th August 2022/].
- Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*, 53(10), pp. 737-754.
- Yuki, K., Fujiogi, M. e Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*, 215, pp. 1-8.
- Zabalza, A. *et al.* (2022). Humoral and Cellular Responses to SARS-CoV-2 in Convalescent COVID-19 Patients With Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 9(2), pp. 1-14.
- Zabalza, A. *et al.* (2021). COVID-19 in multiple sclerosis patients: susceptibility, severity risk factors and serological response. *Eur J Neurol*, 28(10), pp. 3384-3395.
- Zucchi, D. *et al.* (2021). Impact of first wave of SARS-CoV-2 infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus: Weighting the risk of infection and flare. *PLoS One*, 16(1), pp. 1-8.

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”

Revisão Sistemática

VII. Anexos

14º CONGRESSO
DAS FARMÁCIAS



Resumo

Ref.: Reservado aos serviços

Categoria em que se insere (assinale com X):

Categoria Profissional

Categoria Investigação

Categoria Iniciação à Investigação

Título: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus na era do Covid-19 - Revisão Sistemática

Objetivo: A Artrite Reumatoide (AR), o Lupus Eritematoso Sistémico (LES) e a Esclerose Múltipla (EM), são três das doenças autoimunes mais prevalentes na população portuguesa. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sistemática sobre pacientes com AR, LES ou EM e o agravamento da infeção pelo SARS-CoV-2 abordando os seguintes aspetos:

- Suscetibilidade à infeção
- Exacerbação da doença pós-infeção
- Terapêuticas imunossupressoras
- AR, LES, EM e o COVID longo

Metodologia: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados eletrónica *PubMed/Medline* e foram considerados artigos científicos publicados nos últimos 2 anos (Janeiro de 2020 a Junho de 2022), em idioma português e inglês. Na seleção dos artigos incluídos foram seguidas as diretrizes de revisão sistemática "PRISMA". A revisão sistemática foi registada no PROSPERO com o número CRD42022365576 e a avaliação da qualidade dos estudos baseou-se nos critérios adaptados pelo NIH.

Resultados: A presença de AR ou LES associa-se à maior suscetibilidade de contrair SARS-CoV-2 na proporção de 31,6% para 28,1%, sendo maior na AR e esta suscetibilidade aumenta mais se houverem comorbilidades. Para a EM a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 é semelhante à população em geral. A exacerbação pós-infeção acontece na AR, LES e EM. As comorbilidades levam ao aumento do número de hospitalizações, internamentos e óbitos. Relativamente às terapêuticas, na AR o uso de glucocorticoides está associado a um agravamento da infeção. No LES as terapias anti-CD20 e com inibidores da IL-6 (IL-6i) associavam-se ao pior quadro clínico do paciente e na EM anticorpos anti-CD20 e metilprednisolona. Relativamente ao Covid longo, indivíduos com AR e LES possuem maior risco de complicações. Na EM as sequelas são semelhantes às da população em geral o que é apoiado pelo facto deste grupo de pacientes

R. Marechal Saldanha, 1
1249-069 Lisboa

+351 213 400 600

www.anf.pt

COVID-19 e Doenças Autoimunes: Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla e Lúpus – “Keypoints”

Revisão Sistemática

14º CONGRESSO
DAS FARMÁCIAS



ter sido considerado prioritário em 2021 para vacinação.

Conclusões: Indivíduos com AR ou LES são mais suscetíveis à infeção pelo SARS-CoV-2 ao contrário da EM. Pós infeção viral assiste-se a uma exacerbação das 3 patologias. A imunossupressão agrava o quadro clínico: na AR glucocorticoides e IL-6i, no caso da LES, IL-6i e anticorpos anti-CD20 e na EM anticorpos anti-CD20 e metilprednisolona. As sequelas da infeção pelo SARS-Cov-2 acompanham o indivíduo com a AR ou LES, mas não EM.

Nota: Registo PROSPERO: CRD42022365576

ENVIAR POR E-MAIL: postercongresso@anf.pt

ATÉ 30 DE SETEMBRO

R. Marechal Saldanha, 1
1249-069 Lisboa

+351 213 400 600

www.anf.pt