



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

**STEPHANY BENELLI CANAL**  
**ARTHUR MAGNO BUENO TEIXEIRA**

**SÍNDROMES GRIPAIS E INFECÇÕES POR SARS-COV-2 EM PACIENTES USUÁRIOS  
CRÔNICOS DE ANTIMALÁRICOS (HIDROXICLOROQUINA E DIFOSFATO DE  
CLOROQUINA)**

**BRASÍLIA**



**STEPHANY BENELLI CANAL**  
**ARTHUR MAGNO BUENO TEIXEIRA**

**SÍNDROMES GRIPAIS E INFECÇÕES POR SARS-COV-2 EM PACIENTES USUÁRIOS  
CRÔNICOS DE ANTIMALÁRICOS (HIDROXICLOROQUINA E DIFOSFATO DE  
CLOROQUINA)**

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

Orientação: Ana Paula Monteiro Gomides Reis

**BRASÍLIA**

**2021**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos às nossas famílias, que sempre estiveram ao nosso lado, apoiaram nossos sonhos, e batalharam conosco para uma formação médica de qualidade. Agradecemos também a nossa orientadora, Dra. Ana Paula Monteiro Gomides Reis, pela oportunidade de realizar esse projeto e pela confiança e ensinamentos durante todo o percurso. Por fim, agradecemos ao Projeto Mário Pinotti II, por ter nos convidado a participar e por ter nos permitido realizar essa pesquisa a partir dele.

## **EPÍGRAFE**

"Nunca tenha certeza de nada, porque a sabedoria começa com a dúvida"

*- Sigmund Freud*

## RESUMO

**Introdução:** A evolução da pandemia de COVID-19 trouxe a necessidade urgente de pesquisas sobre medidas eficientes para seu manejo clínico. Estudos prévios haviam demonstrando que alguns antimaláricos (AM), como a cloroquina e a hidroxicloroquina, apresentam ação antiviral efetiva contra determinadas linhagens. Ademais, estudos demonstraram que pacientes portadores de doença reumática imunomediada (DRIM) apresentaram menor incidência de COVID-19, outrossim os que desenvolveram a patologia, não evoluíram com formas graves, mesmo apresentando outras comorbidades preditoras de pior desfecho clínico. Por conseguinte, levantou-se a hipótese de um efeito protetor dos AM contra a COVID-19. No atual cenário, ergueu-se uma intensa discussão sobre o assunto. Atualmente, o uso profilático de AM foi desencorajado por estudos criteriosos. O presente estudo tem como objetivo principal avaliar a frequência de sintomas gripais e COVID-19 em pacientes usuários crônicos de AM em virtude do tratamento de DRIM. **Metodologia:** O trabalho é um desdobramento do Projeto Mário Pinotti II, sendo um estudo de coorte transversal com grupo controle a partir do recorte dos participantes referentes ao Distrito Federal. O tamanho amostral foi de 638 pessoas, com n de 373 pacientes com DRIM e de 265 contactantes diretos não portadores de DRIM - grupo controle. Ambos grupos foram entrevistados por meio de contato telefônico semanal, sendo analisadas características sociodemográficas, detalhes do uso dos AM, das doenças de base e de demais comorbidades. Também foram abordados aspectos relacionados aos sintomas da COVID-19, de demais síndromes gripais, e dados epidemiológicos em ambos grupos. Os dados foram armazenados na plataforma RedCap online. Foram definidos como COVID-19 positivos aqueles com demonstração da infecção por PCR em orofaringe ou sorologia confirmatória. Os dados levantados foram analisados com o uso do software SPSS 20.0 e STATA 12. **Resultados:** O grupo de pacientes contou com 91,7% de mulheres e 8,3% de homens, com média de idade de 45,5 anos. Quanto à co-habitação, 11,5% dos pacientes moram sozinhos/com mais um habitante e 88,4% moram com 2 ou mais

peessoas. As DRIM mais incidente foi Lúpus Eritematoso Sistêmico (60,4%). O espectro de sintomas gripais avaliados entre os dois grupos mostrou comportamento distinto ( $p=0,019$ ) - pacientes com DRIM obtiveram maior frequência de 1 ou mais sintomas gripais (36,2% *versus* 24,9%). O grupo pacientes apresentou maior frequência de positividade para COVID-19 do que o grupo controle ( $p<0,001$ ). Não houve diferença no número de internações hospitalares entre os grupos ( $p=1,000$ ). Quanto a sintomas gripais que se correlacionam com características epidemiológicas individuais - as quais diferiam entre os grupos - não houve impacto na frequência dos sintomas ( $p=0,001$ ). Por fim, os pacientes com DRIM apresentaram frequência de sintomas gripais 66% maior do que o grupo controle. **Discussão/conclusão:** Apesar de pesquisas prévias e de estudos realizados no início da pandemia demonstrarem possível efeito protetor de AM contra a COVID-19 e suas formas graves, estudos mais recentes e mais criteriosos desacreditaram esse uso, levando inclusive à revogação da aplicação de AM no manejo clínico da doença pela FDA americana. Os resultados do presente estudo estão de acordo com essa nova visão, pois foi evidenciado que não houve frequência menor de desenvolvimento de síndromes gripais e de COVID-19 em pacientes usuários crônicos de AM quando comparados ao grupo controle de contactantes intra-domiciliares não usuários da medicação.

*(1 espaço entre o texto e as palavras-chave)*

**Palavras-chave:** hidroxicloroquina; cloroquina; síndrome gripal; COVID-19.

## LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS, SÍMBOLOS E ABREVIações

TABELA 1 – Distribuição das Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM) e e Medicamentos em uso (páginas 18 e 19)

**Tabela 1 – Distribuição das Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM) e Medicamentos em uso**

Doença reumática <sup>3</sup> , N (%)	
Artrite Reumatoide	92/369 (24,9)
Chikungunya (crônica)	1/369 (0,3)
Doença Mista do Tecido Conjuntivo	16/369 (4,3)
Esclerose Sistêmica	6/369 (1,6)
Lúpus Cutâneo	18/369 (4,9)
Lúpus Eritematoso Sistêmico	223/369 (60,4)
Miopatias Inflamatórias	2/369 (0,5)
Osteoartrite	10/369 (2,7)
Síndrome de Sjögren	51/369 (13,8)
Outra	
Descrição <sup>4</sup>	
Artrose	3/15 (20,0)
Fibromialgia	7/15 (46,7)
Losartana T4	1/15 (6,7)
Lúpus Discoide	1/15 (6,7)
Osteoartrose	1/15 (6,7)
SAF	1/15 (6,7)
Síndrome CREST	1/15 (6,7)

**Medicação<sup>3</sup>, N (%)**

Nenhuma medicação	35/363 (9,6)
Anti-inflamatório não esteróide (exceto ibuprofeno)	14/363 (3,9)
Anti-TNF	1/363 (0,3)
Azatioprina	70/363 (19,3)
Belimumabe	6/363 (11,8)
BRA (Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina)	43/363 (11,8)
Ciclofosfamida	3/363 (0,8)
Ciclosporina	1/363 (0,3)
Corticoide Oral	102/363 (28,1)
Ibuprofeno	3/363 (0,8)
IECA (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina)	
Leflunomida	5/24 (1,4)
Metotrexato	69/24 (19)
Micofenolato de mofetil	31/24 (8,5)
Pulsoterapia com ciclofosfamida	1/24 (0,3)
Pulsoterapia com metilprednisolona (últimos 30 dias)	2/24 (0,6)
Rituximabe	3/24 (0,8)
Sulfassalazina	5/24 (1,4)

**Dose de corticoide oral<sup>5</sup>**

Média ± DP	2,7 ± 0,8
Mediana (Mín e Máx)	3 (1 a 4)
N	102

<sup>1</sup> Somente para pacientes com interrupção de antimalárico

<sup>2</sup> Somente para pacientes com interrupção de cloroquina ou hidroxicloroquina

<sup>3</sup> Resposta múltipla - a soma das porcentagens da coluna não totaliza 100%

<sup>4</sup> 1 caso sem caso sem especificação em outras doenças reumatológicas

<sup>5</sup> Somente para pacientes com uso de corticoide oral



TABELA 2 – Número de sintomas gripais e internações hospitalares por grupo (página 19)

Tabela 2 – Número de sintomas gripais e internações hospitalares por grupo			
	Sem doença reumática	Doença reumática	p
<b>Nº de sintomas gripais, N (%)</b>			0,019
0	199/265 (75,1)	238/373 (63,8)	
1	50/265 (18,9)	86 /373 (23,1)	
2	12/265 (18,9)	31 /373 (8,3)	
3	4/12 (1,5)	12/373 (3,2)	
4	0/12 (0,0)	4/31 (1,1)	
5	0/12 (0,0)	2/31 (0,5)	
<b>Frequência de sintomas de gripe por visita</b>			0,001 <sup>a</sup>
Média ± DP	0,11 ± 0,23	0,17 ± 0,28	
Mediana	0 (0 a 1)	0 (0 a 1,33)	
N	265	373	
<b>Número de internações hospitalares, N(%)</b>			1,000
0	264/265 (99,6)	0,17 ± 0,28	
1	1/265 (0,4) <sup>†</sup>	2/373 (0,5)	
N	265	373	

p - nível descritivo do teste exato de Fisher ou de Mann-Whitney<sup>(a)</sup>.

<sup>†</sup>Identificado na entrevista de encerramento com necessidade de uso de aparelho para respirar.

TABELA 3 – Estimativas do modelo Binomial Negativo inicial e final (página 20)

	Modelo inicial		Modelo final	
	RR ajustado	p	RR ajustado	p
Doença reumática (ref. = sem doença reumática)	1,45 (0,99 - 2,11)	0,055	1,66 (1,23 - 2,24)	0,001
Sexo masculino (ref. = feminino)	0,86 (0,56 - 1,35)	0,520	-	-
Situação de trabalho - inativo (ref. = ativo)	1,00 (0,75 - 1,33)	0,995	-	-
Comorbidades				-
Doença Renal	1,29 (0,75 - 2,22)	0,360	-	-
Outras	1,10 (0,78 - 1,54)	0,588	-	-
Etilismo	1,73 (0,91 - 3,32)	0,097	-	-
Peso (kg)	1,00 (0,98 - 1,01)	0,532	-	-
N	611		638	
Superdispersão	Chi(1) = 29,76 (p<0,001)		Chi(1) = 35,32 (p<0,001)	

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
3	MÉTODO	14
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5	CONCLUSÕES	21
6	REFERÊNCIAS	22
	APÊNDICE A	26
	APÊNDICE B	30

## 1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, denominado SARS-Cov-2 e causador da doença COVID-19, foi identificado no final de 2019, e rapidamente se espalhou para o mundo inteiro, ocasionando uma pandemia mundial sem precedentes. Conforme o avanço da pandemia, ainda estão sendo descobertas e descritas as informações sobre a história natural da doença e as medidas inquestionáveis para seu manejo clínico<sup>1,2</sup>.

No entanto, já foi possível determinar os principais fatores de risco para o desenvolvimento de sua forma grave e para a mortalidade, os quais incluem: idade maior que 60 anos, comorbidades associadas, câncer, infecção bacteriana associada e alterações laboratoriais<sup>3,4</sup>.

Estudos anteriores à pandemia “in vitro” demonstraram que os derivados de aminoquinolonas usados como antimaláricos (AM), tais como o difosfato de cloroquina (CLQ) e a hidroxicloroquina (HCQ), apresentam ação antiviral efetiva, por inibir a replicação em vírus, tais como os retrovírus, flavivirus e coronavírus responsáveis pelas SARS<sup>5-10</sup>.

Ademais, no início da pandemia não foram relatados casos com evolução grave da COVID-19 em paciente com doença reumática imunomediada (DRIM), estando eles em uso ou não de medicamentos imunossupressores ou imunobiológicos, assim como a incidência nesses pacientes aparentou ser menor<sup>11,12</sup>. Foi observado também que não existe associação direta entre doenças reumatológicas e o risco de apresentação das formas mais graves da doença, mesmo esses pacientes possuindo mais comorbidades relacionadas à gravidade da infecção por coronavírus, tais como: idade avançada, doenças crônicas sistêmicas, diabetes, hipertensão e obesidade<sup>5</sup>.

Esses dados levaram ao desenvolvimento da hipótese de um possível efeito protetor dos antimaláricos contra a COVID-19 e suas formas mais graves. Com isso, foram realizados diversos ensaios clínicos utilizando os AM, os quais demonstraram inicialmente uma redução de casos graves. Esse foi o caso de um estudo clínico aberto, não-randomizado, com 42 participantes, do grupo francês da Universidade de Marselha, que demonstrou que, após 6

dias de uso de altas dose de Hidroxicloroquina, 70% dos pacientes não apresentavam mais carga viral detectável na região da nasofaringe<sup>13</sup>. No início da pandemia, estudos como esse ganharam grande notoriedade, devido à urgência em encontrar drogas que fossem eficientes contra a nova ameaça.

No cenário atual, no entanto, com o desenvolvimento de estudos mais robustos e de maior confiabilidade, o uso desses antimaláricos foi desacreditado para o tratamento de formas graves da COVID-19<sup>14-19</sup>. Porém, mesmo diante dessas comprovações, ainda há porções da comunidade médica que defendem um uso profilático dos antimaláricos na COVID-19.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de sintomas gripais e de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes usuários crônicos de antimaláricos - em virtude do tratamento de doenças reumáticas).

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Anteriormente à pandemia houve estudos que mostravam a eficácia de medicamentos antimaláricos contra as síndromes respiratórias graves causadas pelo SARS-CoV-2 como o estudo clínico não randomizado de Gautred com 42 pacientes na França e o estudo chinês não-randomizado com 100 pacientes realizado por Phelan<sup>2, 11</sup>.

O presente estudo demonstrou que não houve diferença significativa no uso de antimaláricos como tentativa para a profilaxia da COVID-19. Inclusive, os pacientes em uso dessas medicações apresentaram curso da doença mais sintomático do que os pacientes do grupo controle. Os resultados alcançados estão de acordo com o que vem sendo demonstrado nos estudos mais recentes e criteriosos em relação à temática.

Observou-se que não há qualquer benefício no uso profilático, ou terapêutico, da CLQ ou da HCQ, sendo inclusive revogada, em junho de 2020, a ordem de uso emergencial dessas medicações pela Food and drugs administration (FDA) - emitida em março de 2020 - por falta de evidência, e devido aos riscos superarem as vantagens no uso desses medicamentos<sup>5, 12, 14,</sup>

Corroborando os resultados encontrados, um ensaio clínico randomizado espanhol incluindo 2.485 contactantes de indivíduos com COVID-19 documentado, trouxe que as taxas de COVID-19 sintomático no dia 14 foram semelhantes com o uso de HCQ (início em média quatro dias após a exposição) foram semelhantes às taxas dos pacientes sob o tratamento usual apenas com sintomáticos<sup>20</sup>. Em um outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, e com grupo controle recebendo placebo, de 479 pacientes hospitalizados com COVID-19, a HCQ não melhorou o estado clínico em 14 dias ou a mortalidade em 28 dias, em comparação ao placebo; o ensaio foi encerrado devido à evidência da ausência de benefícios do tratamento<sup>21</sup>. Em um outro ensaio clínico aberto incluindo 293 pacientes com COVID-19 leve, que não exigiram hospitalização, a hidroxicloroquina administrada dentro de 5 dias do início dos sintomas não reduziu os níveis virais nos dias 3 e 7 após a medicação em comparação com pacientes que não receberam nenhum tratamento<sup>24</sup>.

Uma metanálise com 96 032 pacientes hospitalizados de 671 hospitais diagnosticados com COVID-19, entre 20 de Dezembro de 2019 e 14 de Abril de 2020, sendo 81.144 pacientes de grupo controle e 14.888 pacientes recebendo tratamento com AM. Do grupo que recebeu medicamentos, 1.868 pacientes receberam cloroquina sozinha, 3.016 receberam hidroxicloroquina sozinha, 3.783 receberam cloroquina com um macrolídeo e 6.221 receberam hidroxicloroquina e um macrolídeo. A metanálise demonstrou uma taxa menor de sobrevivência intra-hospitalar e maior taxa de arritmia ventricular nos grupos em uso de AM<sup>22</sup>. Os resultados desses estudos, portanto, estão de acordo com os resultados encontrados pelo presente estudo.

Foi demonstrado, também por meio de ensaios clínicos, que a HCQ não apresenta benefícios quanto à profilaxia pré-infecção. Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego com grupo-controle em uso de placebo, realizado em trabalhadores de risco da área hospitalar. O ensaio foi interrompido precocemente pelo Comitê de monitoramento de dados e segurança. Entre os 125 participantes, não houve diferença na taxa de infecção com hidroxicloroquina versus placebo<sup>20</sup>. O que também é corroborado pelo presente estudo.

Entre os doentes que fazem uso crônico de antimaláricos como Lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR) também é incerto o risco de adquirir COVID-19 ou de fator

protetor contra a doença quanto ao uso dessas medicações<sup>5</sup>. Em uma análise de 80 pacientes com LES dos quais 64% faziam uso de AM (Hidroxicloroquina e/ou cloroquina) não se viu diferença entre o número de hospitalizações se comparado aos que não utilizam essas medicações<sup>5, 20</sup>. Em outra série de casos feita na França com 17 pacientes com LES e com infecção por SARS-CoV-2 documentada e que faziam tratamento com HCQ previamente houveram sintomas semelhantes aos pacientes sem o uso crônico do AM<sup>23</sup>.

Portanto, evidencia-se que presente estudo corrobora com os ensaios clínicos mais recentes sobre a ineficácia do uso de antimaláricos como fator protetor para as formas graves do SARS-CoV-2, bem como a falta de evidências sobre fatores de sexo, idade e comorbidades nos usuarios dos antimalaricos para os desfechos desfavoráveis da COVID-19.

### 3 MÉTODO

O presente estudo consiste em um desdobramento do Projeto Mário Pinotti II<sup>24, 25</sup> - estudo brasileiro de corte observacional para avaliação do efeito do uso crônico dos antimaláricos sobre a frequência de infecção pelo SARS-CoV-2 e de síndromes gripais em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM).

O Projeto Pinotti apresentou abrangência nacional, e nesse trabalho foi realizada uma análise dos dados referentes ao Distrito Federal, através de um estudo de corte transversal com grupo controle. O tamanho amostral foi considerado como variável dependente a taxa de frequência de casos moderados a graves de aproximadamente 20% e a proporção de 1 caso para 2 controles, o cálculo amostral foi de 373 pacientes usuários de AM, com erro  $\alpha=5\%$  e  $\beta=20\%$ . Foi elaborado um grupo controle formado por um a dois contactantes domiciliares ou profissionais dos pacientes (n = 265), totalizando uma amostra de 638 indivíduos.

Os critérios de inclusão para os pacientes usuários de AM foram: homens e mulheres; idade acima de 18 anos; uso de AM por pelo menos 30 dias antes da inclusão; Diagnóstico de DRIM definida segundo critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) ou Liga Europeia

contra o Reumatismo (EULAR) - artrite reumatoide (AR), o lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren (SS), esclerose sistêmica (ES), miopatias inflamatórias, doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), esclerose sistêmica (ES). Diagnóstico de osteoartrite (OA) de mãos (subgrupo).

Já os critérios de exclusão para os pacientes usuários de AM foram: uso prévio de cloroquina ou equivalente, mas não atual nos últimos 6 meses; antecedente de transplante sólido de qualquer órgão ou de medula óssea; neoplasia de órgãos sólidos ou de linhagem linfoproliferativa ou mieloproliferativas no últimos 12 meses com ou sem quimioterapia adjuvante; uso de imunoglobulina humana endovenosa nos últimos 30 dias.

A seleção do grupo controle foi feita dando preferência à coabitação intradomiciliar, seguida pelo pareamento para idade e sexo. Foram incluídos indivíduos saudáveis, acima de 18 anos, não usuários de AM, co-habitantes intradomiciliares ou com exposição no mesmo ambiente de trabalho. Foram excluídos aqueles que preencheram os critérios supracitados, porém apresentaram antecedentes de transplante de órgão sólido ou de linhagem linfo ou mieloproliferativa, ou que estavam em uso de imunoglobulina humana endovenosa.

Os dados foram coletados por meio de contato telefônico, sendo analisadas as características sociodemográficas, detalhes do uso dos AM (sal, dose, frequência, adesão durante a epidemia) e das DRIM (indicação, atividade da doença de acordo com a avaliação do paciente), bem como comorbidades, tabagismo, etilismo, medicações concomitantes. Além disso, foram abordados os aspectos específicos relacionados aos sintomas da COVID-19, aos sintomas de síndromes gripais, e dados epidemiológicos em pacientes e em contactantes do mesmo ambiente domiciliar e profissional.

Foram convidados a participar os pacientes com diagnósticos de DRIM descritos em seguimentos e cadastrados pelos serviços de reumatologia do Hospital Regional de Taguatinga (HRT), Hospital Universitário de Brasília (HUB), e de algumas clínicas particulares do Distrito Federal, assim como alguns pacientes de associações e grupos de apoio.

Os dados foram armazenados na plataforma online RedCap, com avaliações telefônicas semanais durante as primeiras 4 semanas para o cadastramento dos pacientes e contactantes conforme fichas cadastral e de acompanhamento (**apêndices A e B**).

Foram considerados como casos suspeitos àqueles que apresentaram sintomas gripais (febre, tosse seca, congestão nasal, falta de ar, indisposição, mialgia, queda do estado geral, perda súbita de olfato e paladar) e/ ou tenham tido contato epidemiológico com paciente sabidamente COVID-19 positivo e confirmado. Também aqueles que tiveram contato relevante com paciente suspeito, de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde. Foram definidos como COVID-19 positivos aqueles com demonstração da infecção por PCR em orofaringe ou sorologia confirmatória, de acordo como a definição do Ministério da Saúde.

Os dados levantados nas entrevistas foram analisados com a ajuda de um estatístico, o qual realizou inicialmente uma análise descritiva. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas, e para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média, quartis, mínimo, máximo e desvio-padrão). As existências de associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas utilizando-se o teste de Qui-Quadrado, ou alternativamente em casos de amostras pequenas (mais de 20% das cases de uma tabela de contingência com valores esperados inferiores a 5 casos), utilizou-se o teste exato de Fisher.

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

Para se avaliar o efeito das características demográficas e clínicas, ajustadas pelo número de visitas (variáveis preditoras, na forma *offset*), sobre o número de sintomas sugestivos de gripe ou virose foram utilizados modelos de regressão Binomial Negativa. Esse modelo é empregado em situações nas quais os modelos de Poisson (empregados tradicionalmente para se avaliar



contagens) não se mostram adequados devido a problemas de superdispersão (variância maior que a média). A adequação do uso do modelo Binomial Negativa foi verificada via teste de razão de verossimilhança. Foram estimadas regressões Binomiais Negativas simples (univariada) e múltiplas (multivariada). No modelo multivariado inicial foram incluídas todas as variáveis preditoras e em seguida, as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância. Para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software estatístico SPSS 20.0 e STATA 12.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo de coorte observacional contou com um n de 638 indivíduos, dos quais 373 (58,5%) apresentavam doenças reumáticas em uso de hidroxiquina. Entre o grupo controle (sem doença reumática, n = 265), haviam 104 mulheres (39,2%) e 162 homens (60,8%), já no grupo de pacientes com doenças reumáticas, foram 342 mulheres (91,7%) e 31 homens (8,3%). A média da idade do grupo de pacientes foi de 45,5 anos (DP = 15,8 anos), sendo observada a idade mínima de 18 anos e máxima de 88 anos.

Quanto à escolaridade, 11 pacientes reumáticos (2,9%) eram analfabetos, 51 (13,7%) apresentavam ensino fundamental completo, 96 (25,7%) ensino médio completo e 215 (57,6%) ensino superior completo. Desses, 200 pacientes (53,6%) estavam empregados ativamente, e 173 (46,4%) estavam inativos.

Em relação à quantidade de co-habitantes dos pacientes com doença reumática, 43 (11,5%) moravam sozinhos ou com mais um habitante, 206 (55,2%) moravam com 2-3 pessoas e 124 (33,2%) moravam com 4 pessoas ou mais.

Foram analisadas quais eram as doenças reumáticas do grupo de pacientes e quais medicamentos eles estavam em uso, conforme a **Tabela 01**, demonstrando-se que a maior incidência foi de pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (60,4%) e que 28,1% dos pacientes portadores de DRIM faziam uso de Corticoide Oral.

Tabela 1 – Distribuição das Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM) e Medicamentos em uso

Doença reumática <sup>3</sup> , N (%)	
Artrite Reumatoide	92/369 (24,9)
Chikungunya (crônica)	1/369 (0,3)
Doença Mista do Tecido Conjuntivo	16/369 (4,3)
Esclerose Sistêmica	6/369 (1,6)
Lúpus Cutâneo	18/369 (4,9)
Lúpus Eritematoso Sistêmico	223/369 (60,4)
Miopatias Inflamatórias	2/369 (0,5)
Osteoartrite	10/369 (2,7)
Síndrome de Sjögren	51/369 (13,8)
Outra	
Descrição <sup>4</sup>	
Artrose	3/15 (20,0)
Fibromialgia	7/15 (46,7)
Losartana T4	1/15 (6,7)
Lúpus Discoide	1/15 (6,7)
Osteoartrose	1/15 (6,7)
SAF	1/15 (6,7)
Síndrome CREST	1/15 (6,7)

**Dose de corticoide oral<sup>5</sup>**

Média ± DP	2,7 ± 0,8
Mediana (Mín e Máx)	3 (1 a 4)
N	102
<sup>1</sup> Somente para pacientes com interrupção de antimalárico	
Azatioprina	70/363 (19,3)
Belimumabe	6/363 (11,8)
BRA (Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina)	43/363 (11,8)
Ciclofosfamida	3/363 (0,8)
Ciclosporina	1/363 (0,3)
Corticoide Oral	102/363 (28,1)
Ibuprofeno	3/363 (0,8)
IECA (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina)	
Leflunomida	5/24 (1,4)
Metotrexato	69/24 (19)
Micofenolato de mofetil	31/24 (8,5)
Pulsoterapia com ciclofosfamida	1/24 (0,3)
Pulsoterapia com metilprednisolona (últimos 30 dias)	2/24 (0,6)
Rituximabe	3/24 (0,8)
Sulfassalazina	5/24 (1,4)

<sup>2</sup> Somente para pacientes com interrupção de cloroquina ou hidroxicloroquina<sup>3</sup> Resposta múltipla - a soma das porcentagens da coluna não totaliza 100%<sup>4</sup> 1 caso sem caso sem especificação em outras doenças reumatológicas<sup>5</sup> Somente para pacientes com uso de corticoide oral

A **Tabela 2** traz a comparação do número de sintomas gripais avaliados durante as visitas no grupo de pacientes e no grupo de controles. A distribuição mostrou-se distinta entre os grupos ( $p=0,019$ ) - nota-se que os pacientes com doenças reumáticas apresentaram porcentagens maiores de 1 ou mais sintomas de gripe/virose (36,2% *versus* 24,9%). Entretanto, nem todos os pacientes puderam ser entrevistados nas 5 avaliações (menos de 50% tiveram todas as avaliações realizadas). Sendo assim, o número de sintomas foi avaliado na forma de

frequência (número de ocorrências/número de visitas). Pode-se notar, ainda, que o grupo de pacientes com doenças reumáticas apresentou, em média, frequência maior do que aqueles sem doença reumática ( $p < 0,001$ ). Adicionalmente, não se verificou diferenças no número de ocorrências de internações hospitalares entre os grupos ( $p = 1,000$ ).

20

Devido ao fato dos grupos apresentarem características distintas de sexo, situação de trabalho, comorbidades (doença renal e outras), etilismo e peso, avaliou-se a seguir, o comportamento das frequências de sintomas de gripe controladas por essas características e número de visitas via modelo de regressão Binomial Negativa. No modelo de regressão Binomial Negativa, os coeficientes exponenciados são interpretados em razão de riscos ou de

**Tabela 2 – Número de sintomas gripais e internações hospitalares por grupo**

	Sem doença reumática	Doença reumática	p
<b>Nº de sintomas gripais, N (%)</b>			0,019
0	199/265 (75,1)	238/373 (63,8)	
1	50/265 (18,9)	86 /373 (23,1)	
2	12/265 (18,9)	31 /373 (8,3)	
3	4/12 (1,5)	12/373 (3,2)	
4	0/12 (0,0)	4/31 (1,1)	
5	0/12 (0,0)	2/31 (0,5)	
<b>Frequência de sintomas de gripe por visita</b>			0,001 <sup>§</sup>
Média ± DP	0,11 ± 0,23	0,17 ± 0,28	
Mediana	0 (0 a 1)	0 (0 a 1,33)	
N	265	373	
<b>Número de internações hospitalares, N(%)</b>			1,000
0	264/265 (99,6)	0,17 ± 0,28	
1	1/265 (0,4) <sup>†</sup>	2/373 (0,5)	
N	265	373	

p - nível descritivo do teste exato de Fisher ou de Mann-Whitney<sup>(§)</sup>.

<sup>†</sup>Identificado na entrevista de encerramento com necessidade de uso de aparelho para respirar.

frequências, conforme traz a **Tabela 03**.

**Tabela 3 - Estimativas do modelo Binomial Negativo inicial e final**

	Modelo inicial		Modelo final	
	RR ajustado	p	RR ajustado	p
Doença reumática (ref. = sem doença reumática)	1,45 (0,99 - 2,11)	0,055	1,66 (1,23 - 2,24)	0,001
Sexo masculino (ref. = feminino)	0,86 (0,56 - 1,35)	0,520	-	-
Situação de trabalho - inativo (ref. = ativo)	1,00 (0,75 - 1,33)	0,995	-	-
Comorbidades				-
Doença Renal	1,29 (0,75 - 2,22)	0,360	-	-
Outras	1,10 (0,78 - 1,54)	0,588	-	-
Etilismo	1,73 (0,91 - 3,32)	0,097	-	-
Peso (kg)	1,00 (0,98 - 1,01)	0,532	-	-
N	611		638	
Superdispersão	Chi(1) = 29,76 (p<0,001)		Chi(1) = 35,32 (p<0,001)	

Segundo os dados apresentados na **Tabela 03**, apesar das características distintas entre os grupos, não houve impacto dessas características individuais na frequência total dos sintomas ( $p=0,001$ ). Desta forma, os pacientes com doença reumática apresentaram uma frequência de sintomas gripais 66% maior do que do grupo de indivíduos sem doença reumática.

## 5 CONCLUSÕES

Apesar de pesquisas prévias e de estudos realizados no início da pandemia com os antimaláricos Hidroxicloroquina e Difosfato de Cloroquina, demonstrarem possível efeito protetor contra a COVID-19 e suas formas graves, estudos mais recentes e mais criteriosos desacreditaram esse uso, levando inclusive à revogação da aplicação deles no manejo clínico da doença pela FDA americana. Os resultados do presente estudo estão de acordo com essa nova visão, pois foi evidenciado que não houve frequência menor de desenvolvimento de

síndromes gripais e de formas graves de COVID-19 em pacientes usuários crônicos 22  
antimaláricos quando comparados ao grupo controle de contactantes intra-domiciliares não  
usuários da medicação.

## REFERÊNCIAS

1. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 06 2016;24(6):490-502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003

2. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA*. 02 2020;323(8):709-710. doi:10.1001/jama.2020.1097
3. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in Spain - Authors' reply. *Lancet*. 11 2020;396(10261):1484-1485. doi:10.1016/S0140-6736(20)32266-2
4. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 02 2020;382(8):760-762. doi:10.1056/NEJMe2001126
5. Das A, Ahmed R, Akhtar S, Begum K, Banu S. An overview of basic molecular biology of SARS-CoV-2 and current COVID-19 prevention strategies. *Gene Rep*. Jun 2021;23:101122. doi:10.1016/j.genrep.2021.101122
6. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*. Feb 2006;6(2):67-9. doi:10.1016/S1473-3099(06)70361-9
7. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med*. Jun 2018;85(6):459-467. doi:10.3949/ccjm.85a.17034
8. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. Nov 2003;3(11):722-7. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5
9. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transpl*. 06 2020;26(6):832-834. doi:10.1002/lt.25756

10. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 05 2020;40(5):416-437. doi:10.1002/phar.2398
11. Gautret P, Hoang VT, Lagier JC, Raoult D. Effect of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, an update with an intention-to-treat analysis and clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. Jan 2021;57(1):106239. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106239
12. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. Jul 2020;doi:10.1093/cid/ciaa1009
13. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 05 2020;369:m1849. doi:10.1136/bmj.m1849
14. USFDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. Disponível em <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>>. Acessado em 12 de maio, 2021.
15. Rosenberg ES. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. In: Dufort EM, editor. PubMed: JAMA; 2020. p. 2493-2502.
16. Molina JM. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. In: al. e, editor. NCBI: Medicine et Maladies Infectieuses; 2020. p. 384.



17. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. May 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
18. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. Mar 2020;6(1):16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
19. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. Aug 2020;97:396-403. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.099
20. MCINTOSH K, HIRSCH MS, BLOOM A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate: Lancet. Infect. Dis; 2020. p. 2019-2020.
21. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. May 2020;369:m1844. doi:10.1136/bmj.m1844
22. Romagnoli S, Peris A, De Gaudio AR, Geppetti P. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev*. 10 2020;100(4):1455-1466. doi:10.1152/physrev.00020.2020
23. A M, Mahevas M, J R. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID- 19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. PubMed: Ann Rheum Dis; 2020. p. 837-839.
24. GOMIDES A. Impact of chronic use of antimalarials on SARS-CoV-2 infection in patients with immune-mediated rheumatic diseases: protocol for a multicentric observational cohort study. In: FERREIRA G, KAKEHASI A, LACERDA M, et al, editors. JMIR Research Protocols2020.

25. Pinheiro MM, Pileggi GS, Kakehasi AM, et al. Incidence and risk factors for moderate/severe COVID-19 in rheumatic diseases patients on hydroxychloroquine: a 24-week prospective cohort. *Clin Exp Rheumatol*. Jul 07 2021;

## APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados: cadastro inicial

<b>Data:</b> ___/___/_____	<b>Entrevistador (CPF):</b> _____	
<b>Quem prestou as informações registradas neste formulário?</b>	1. O sujeito da pesquisa ( )    2. Outra pessoa / familiar ( )	
<b>Critérios de Inclusão e Exclusão</b>		
<b>Critérios de Inclusão</b>  A resposta dever ser SIM para todos os critérios, caso contrário interromper a entrevista.	Tem idade $\geq$ 18 anos (Para pacientes e controles)	1. Sim ( )    2. Não ( )
	Se é PACIENTE, tem diagnóstico de uma das doenças reumáticas imunomediadas seguintes? - Artrite reumatoide - Lupus eritematoso sistêmico - Síndrome de Sjogren - Esclerose Sistêmica - Dermatomiosite / polimiosite - Doença mista do tecido conjuntivo - Osteoartrite das mãos - Chikungunya (crônica)	1. Sim ( )    2. Não ( )
	Está em uso atual de cloroquina ou hidroxicloroquina por período maior que 30 dias?	1. Sim ( )    2. Não ( )
	Se CONTROLE, é co-habitante intradomiciliar?	1. Sim ( )    2. Não ( )
(Para pacientes e controles)  <b>Critérios de Exclusão</b>  A resposta dever ser NÃO para todos os critérios, caso contrário interromper a entrevista.	Uso prévio de cloroquina ou hidroxicloroquina nos últimos 6 meses, porém não atual?	1. Sim ( )    2. Não ( )
	Antecedente de transplante de qualquer órgão sólido ou de medula óssea?	1. Sim ( )    2. Não ( )
	Neoplasia de órgãos sólidos ou de linhagem linfó ou mieloproliferativas nos últimos 12 meses com ou sem quimioterapia adjuvante?	1. Sim ( )    2. Não ( )
	Uso de imunoglobulina humana endovenosa nos últimos 30 dias?	1. Sim ( )    2. Não ( )
	Pacientes em terapia de substituição renal (diálise peritoneal ou hemodiálise)	1. Sim ( )    2. Não ( )
	HIV positivo, independente do uso de terapia anti-retroviral (TARV)	1. Sim ( )    2. Não ( )
<b>Identificador</b>	<b>ID centro:</b> _____	<b>ID sujeito:</b> _____
<b>1. Dados sociodemográficos (preencher para TODOS os sujeitos)</b>		
1.1. Nome:	1.2. DN: ___/___/_____	
1.3. Telefone:	1.4. Cidade:	1.5. Idade:
1.6. Peso referido (Kg):		
1.7. Se PACIENTE, hospital onde faz o acompanhamento:		

1.8. Sexo 1.F ( ) 2.M ( )		1.9. Escolaridade: 1. Analfabeto ( ) 2. Fundamental ( ) 3. Médio ( ) 4. Superior ( )			
1.10. Profissão: 1. Atendimento ao público ( ) 2. Saúde ( ) 3. Segurança ( ) 4. Educação ( ) 5. Dona de Casa ( )					
1.11. Situação de trabalho: 1. Ativo ( ) 2. Inativo ( )					
1.12. Quantas pessoas moram na sua casa?					
1. 01 pessoa / mora só ( )		2. 02 ou 03 pessoas ( )		3. 04 ou mais pessoas ( )	
<b>2. Sobre o antimalárico em uso (preencher somente para os sujeitos PACIENTES)</b>					
2.1. Qual o antimalárico em uso atualmente?					
1. Hidroxicloroquina 400 mg ( ) 2. Difosfato de cloroquina 150 mg ( ) 3. Difosfato de cloroquina 200 mg ( )					
4. Difosfato de cloroquina 250 mg ( ) 5. Cloroquina (sal base) 150 mg ( ) 6. Outro (dose) _____					
2.1.1 Na última semana ficou quantos dias sem tomar o antimalárico? _____					
2.2. Tempo de uso: _____ meses		2.3. Frequência (dias de uso/semana) 1. 7 dias/semana ( ) 2. 6 dias/semana ( ) 3. 5 dias/semana ( ) 4. 4 dias/semana ( ) 5. 3 dias/semana ( )		2.3.1 Aquisição 1. Compra em farmácia ( ) 2. SUS ( ) 3. Manipulado ( ) 4. Outros	
<b>2.4 Doença reumática para a qual o antimalárico foi indicado (preencher somente para os sujeitos PACIENTES)</b>					
2.4.1. Lúpus eritematoso sistêmico ( )		2.4.2. Esclerose sistêmica ( )		2.4.3. Artrite reumatoide ( )	
2.4.4. Lúpus cutâneo ( )		2.4.5. Dermato/polimiosite ( )		2.4.6. Osteoartrite ( )	
2.4.7. Síndrome de Sjögren ( )		2.4.8. Doença Mista Tecido Conjuntivo ( )		2.4.9. Chikungunya (crônica) ( )	
Outras:					
<b>2.5. Comorbidades (preencher para TODOS os sujeitos)</b>					
2.5.1 HAS 1. Sim ( ) 2. Não ( )		2.5.2 Diabetes 1. Sim ( ) 2. Não		2.5.3 Doença pulmonar 1. Sim ( ) 2. Não	
2.5.4. Cardiopatia 1. Sim ( ) 2. Não		2.5.5. Doença renal 1. Sim ( ) 2. Não		2.5.6. Outras. Quais?	
2.5.7. Tabagismo atual 1. Sim ( ) 2. Não ( )					
2.5.8. Etilismo 1. Sim ( ) 2. Não ( )					

<b>2.6. Outros medicamentos de interesse</b> (preencher para TODOS os sujeitos)			
2.6.1. BRA	1. Sim ( ) 2. Não ( )	2.6.2. IECA	1. Sim ( ) 2. Não ( )
2.6.3. Ibuprofeno	1. Sim ( ) 2. Não ( )		
<b>Interrupção do antimalárico durante a epidemia</b> (preencher somente para os sujeitos PACIENTES)			
<b>2.7. Houve suspensão da cloroquina ou hidroxicloroquina durante a epidemia?</b> 1. Sim ( ) 2. Não ( )			
<b>2.8. Se sim, quanto tempo (dias)?</b>			
<b>3. Informações Epidemiológicas</b> (preencher para TODOS os sujeitos)			
3.1. Teve contato com algum caso suspeito ou confirmado de infecção pelo coronavírus? 1. Sim ( ) 2. Não ( )			
3.2. Se sim, onde ocorreu esse contato?			
1. Em viagem ( ) 2. Em casa ( ) 3. No trabalho ( ) 4. Transporte público ( ) 5. Outros ambientes			
<b>4. Características da infecção pelo coronavírus</b> (preencher para TODOS os sujeitos)			
4.1 Apresentou sintomas sugestivos de gripe ou virose na última semana? 1. Sim ( ) 2. Não ( )			
4.2 Se TEVE SINTOMAS, indique quais:			
4.2.1 Febre	1. Sim ( ) 2. Não ( )	4.2.2 Cefaleia	1. Sim ( ) 2. Não ( )
4.2.3 Tosse	1. Sim ( ) 2. Não ( )	4.2.4 Tonturas	1. Sim ( ) 2. Não ( )
4.2.5 Dispneia	1. Sim ( ) 2. Não ( )	4.2.6 Diarreia	1. Sim ( ) 2. Não ( )
4.2.7 Coriza	1. Sim ( ) 2. Não ( )	4.2.8 Náuseas	1. Sim ( ) 2. Não ( )
4.2.9 Astenia	1. Sim ( ) 2. Não ( )	4.2.10 Vômitos	1. Sim ( ) 2. Não ( )
4.2.11 Dor de garganta	1. Sim ( ) 2. Não ( )	4.2.12 Perda do olfato	1. Sim ( ) 2. Não ( )
4.2.13 Diminuição do paladar	1. Sim ( ) 2. Não ( )		
4.2.14 Outros (descreva):			
4.3. Data de início dos sintomas:			
4.4. Duração dos sintomas: _____ dias (se não apresentou sintomas, coloque 0)			
4.5. Ainda apresentando sintomas: 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. Não teve sintomas ( )			
4.6. Internação hospitalar: 1. Sim ( ) 2. Não ( )		Data da internação: ___/___/_____ Data da alta hospitalar: ___/___/_____	
4.6.1 Pronto-atendimento ( )		Enfermaria ( ) Unidade de terapia intensiva ( )	
4.6.2 Precisou de aparelho para respirar? 1. Sim ( ) 2. Não ( )			
4.7. Óbito 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Data do Óbito: ___/___/_____			
<b>5. Informação Laboratorial</b> (preencher para TODOS os sujeitos)			
5.1 O diagnóstico de infecção pelo Coronavírus foi confirmado por exame laboratorial? 1. Sim ( ) 2. Não ( )			
5.2 Caso sim, que tipo de exame foi feito para confirmar a infecção pelo Coronavírus?			
1. RT-PCR (swab de nariz e garganta) ( ) 2. Sorologia (exame de sangue) ( ) 3. ( ) Não sabe			
5.3 Tem o exame na mão para mostrar? Se sim, tirar foto e enviar.			

<b>6. Avaliação da doença reumática</b> (preencher somente para sujeitos PACIENTES)			
1. Sim ( )	2. Parcialmente ( )	3. Não ( )	4. Não sei ( )
6.2 Houve piora dos sintomas da doença reumática após o início dos sintomas gripais?			
1. sim ( )	2. não ( )	9. Não houve sintomas gripais ( )	
6.3 Houve mudança do tratamento após o início dos sintomas gripais?			
1.Sim ( ) 2. Não ( ) 9. Não houve sintomas gripais ( )			
6.4. Se sim, indique qual a mudança			
1. Dose medicamento ( )		2. Suspensão do medicamento ( )	
		3. Esquema terapêutico ( )	
<b>7.1 Informações finais</b> (preencher para TODOS os sujeitos)			
Quantas pessoas tiveram ou estão com infecção pelo coronavírus na sua casa?			
Voce tomou vacina de gripe nos últimos sete dias? 1. Sim ( ) 2. Não ( )			

### APÊNDICE B - Ficha de dados cadastrais: seguimento

Data: ___/___/_____		Entrevistador (CPF): _____	
Quem prestou as informações registradas nesta entrevista de acompanhamento? (follow-up)		1. O próprio sujeito da pesquisa ( ) 2. Outra pessoa / familiar ( )	
<b>Interrupção do antimalárico</b> (preencher somente para os sujeitos PACIENTES)			
Houve suspensão da cloroquina ou hidroxicloroquina na última semana? 1. Sim ( ) 2. Não ( )			
Se sim, quanto tempo (dias)?			
<b>Informações Epidemiológicas</b> (preencher para TODOS os sujeitos)			
Teve contato com algum caso suspeito ou confirmado de COVID na última semana? 1. Sim ( ) 2. Não ( )			
Se sim, onde ocorreu esse contato?			
1. Em viagem ( ) 2. Em casa ( ) 3. No trabalho ( ) 4. Transporte público ( ) 5. Outros ambientes			
<b>Características da infecção pelo coronavírus</b> (preencher para TODOS os sujeitos)			
Apresentou sintomas sugestivos de gripe ou virose na última semana? 1. Sim ( ) 2. Não ( )			
Se TEVE SINTOMAS, indique quais:			
Febre	1. Sim ( ) 2. Não ( )	Cefaleia	1. Sim ( ) 2. Não ( )
Tosse	1. Sim ( ) 2. Não ( )	Tonturas	1. Sim ( ) 2. Não ( )
Dispneia	1. Sim ( ) 2. Não ( )	Diarreia	1. Sim ( ) 2. Não ( )
Coriza	1. Sim ( ) 2. Não ( )	Náuseas	1. Sim ( ) 2. Não ( )
Astenia	1. Sim ( ) 2. Não ( )	Vômitos	1. Sim ( ) 2. Não ( )
Dor de garganta	1. Sim ( ) 2. Não ( )	Perda do olfato	1. Sim ( ) 2. Não ( )
Diminuição do paladar	1. Sim ( ) 2. Não ( )		
Outros sintomas? (descreva):			
Data de início dos sintomas de gripe ou virose:			
Duração dos sintomas: _____ dias (se não apresentou sintomas, coloque 0)			
Ainda apresentando sintomas: 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. Não teve sintomas ( )			
Internação hospitalar por sintomas respiratórios nas últimas semanas?	1. Sim ( ) 2. Não ( )	Data da internação: ___/___/_____	Data da alta hospitalar: ___/___/_____
Em que lugar ficou internado? pronto-atendimento ( ) enfermaria ( ) unidade de terapia intensiva ( )			
Precisou de aparelho para respirar? 1. Sim ( ) 2. Não ( )			
Ocorreu óbito do sujeito? 1. Sim ( ) 2. Não ( ) Data do Óbito: ___/___/_____			

<b>Informação Laboratorial</b> (preencher para TODOS os sujeitos)		
O diagnóstico de COVID foi confirmado por exame laboratorial? 1. Sim ( ) 2. Não ( )		
Caso sim, que tipo de exame foi feito para confirmar a COVID?		
1. RT-PCR (exame da mucosa nasal ou oral) ( ) 2. Sorologia (exame de sangue) ( ) 3. ( ) Não sabe informar		
<b>Avaliação da doença reumática</b> (preencher somente para sujeitos PACIENTES)		
Houve piora dos sintomas da doença reumática após o início dos sintomas gripais?		
1. sim ( )	2. não ( )	9. Não houve sintomas gripais ( )
Houve mudança do tratamento após o início dos sintomas gripais?		
1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9. Não houve sintomas gripais ( )		
Se sim, indique o tipo de mudança		
1. Dose de medicamentos ( )	2. Suspensão de medicamentos ( )	3. Esquema terapêutico ( )
<b>Informações finais</b> (preencher para TODOS os sujeitos)		
Quantas pessoas tiveram ou estão com infecção pelo coronavírus na sua casa?		