

# RECOMANDĂRILE SOCIETĂȚII ROMÂNE DE REUMATOLOGIE PRIVIND MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BOLI REUMATICE ÎN CONTEXTUL PANDEMIEI CU SARS-CoV-2

Cătălin CODREANU<sup>1,2,3</sup>, Ruxandra IONESCU<sup>1,2,4</sup>, Denisa PREDEȚEANU<sup>1,2,4</sup>, Elena REZUȘ<sup>1,5,6</sup>, Magda PÂRVU<sup>1,2,7</sup>, Corina MOGOȘAN<sup>1,2,3</sup>, Claudiu C. POPESCU<sup>1,2,3</sup>, Simona REDNIC<sup>1,8,9</sup>

1. Societatea Română de Reumatologie
2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
3. Centrul Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia” București
4. Spitalul Clinic „Sfânta Maria” București
5. Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași
6. Spitalul Clinic de Recuperare Iași
7. Spitalul Clinic Colentina
8. Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj
9. Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj

## Introducere. Nomenclatură

Conform nomenclurii OMS, afecțiunea denumită „*coronavirus disease 2019*”, sau abreviat *COVID-19* este determinată de un virus ARN ce aparține familiei coronavirusurilor, denumit „*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*”, abreviat *SARS-CoV-2*.

Coronavirusurile au fost descoperite în anii 1930, numele provine de la termenul latin „*coronam*”, folosit pentru a descrie aspectul generat de spiculi dispuși pe suprafața virionilor, observat la microscopul electronic și asemănător unei coroane. Sunt foarte răspândite în natură, determinând boli variate, în special respiratorii și digestive, la mamifere și păsări. După 1960 au fost identificate un număr de 6 specii de coronavirusuri care produc îmbolnăviri la om:

- 4 coronavirusuri „comune”, endemice (denumite 229E, NL63, OC43 și HKU1), determină viroze respiratorii „banale”, manifestate prin rinite sau rino-faringite (coronavirusurile se situează pe locul al doilea în etiologia rinitelor infecțioase, după rinovirusuri);

- 2 alte specii (dintre care o specie cu două tulpini) determină o afectare respiratorie potențial severă:

- SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*), care a determinat o epidemie apărută în Asia, cu răspândire și în alte zone ale lumii, în perioada 2002/2003;

- MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*), care a determinat o epidemie apărută în Orientul Mijlociu, în 2012;

- SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) este o tulpină a SARS-CoV, față de care prezintă o asemănare genetică importantă, primele cazuri de îmbolnăvire la om au fost raportate în China, la Wuhan, la sfârșitul anului 2019, ceea ce a determinat Organizația Mondială a Sănătății (OMS) să denumească boala *COVID-19*. Secvența genetică a SARS-CoV-2 a fost făcută publică de cercetătorii chinezi pe 12 ianuarie 2020. Răspândirea virusului a fost rapidă, primele cazuri din Europa fiind raportate în ianuarie 2020. Infecția are în prezent caracter pandemic, s-a răspândit în 188 de țări, pe toate continentele, la 15 iunie 2020 fiind raportate peste opt milioane de cazuri și peste patru sute treizeci de mii de decese, ambele frecvențe fiind în creștere (conform Universității John Hopkins, <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, accesat 15.06.2020). La aceeași dată, în România au fost înregistrate peste douăzeci și două de mii de cazuri și aproximativ o mie patru sute de decese.

Având în vedere faptul că afecțiunea a fost descrisă recent, cunoștințele privind epidemiologia, patogenia și modul de manifestare clinică a bolii sunt limitate și în permanentă modificare. Interesul major asupra subiectului a dus la apariția unui număr mare de comunicări și publicații referitoare la COVID-19, care este în creștere exponențială. Practicianul trebuie să exercite precauție în interpretarea informațiilor apărute, în special privind soliditatea dovezilor științifice și credibilitatea acestora.

Bolile reumatice reprezintă un grup de suferințe cu mecanisme patogenice variate de tip imuno-inflamator sau degenerativ și frecvente manifestări sistemice, care în contextul pandemiei cu SARS-CoV-2 necesită o evaluare complexă și abordare terapeutică individualizată. Sunt prezentate în continuare în rezumat principalele date privind infecția cu SARS-CoV-2 ce au implicații în managementul pacienților cu boli reumatice. Pe măsura ce noi elemente vor deveni disponibile, informațiile incluse în aceste recomandări vor fi actualizate.

### ***Informații succinte despre contextul epidemiologic actual și infecția cu SARS-CoV-2***

#### ***Epidemiologie. Patogenie [1, 2]***

Coronavirusurile sunt virusuri cu înveliș lipo-proteic, ce conțin un singur lanț de ARN de mari dimensiuni [3, 4], care împreună cu proteina N formează o nucleocapsidă. Integritatea învelișului lipo-proteic este importantă pentru supraviețuirea virusului, pe distrugerea acestuia prin aplicarea de soluții alcoolice cu concentrație de peste 70° sau spălare cu apă și săpun, se bazează recomandările de igienă a mâinilor și dezinfecție a suprafețelor. Învelișul viral conține 4 tipuri de proteine: glicoproteină S, care este proteina structurală a spiculiilor, cu 2 subtipuri (S1 și S2), proteină E de înveliș, proteină de membrană și hemaglutinin-esteraza.

La fel ca majoritatea virusurilor, SARS-CoV-2 pătrunde în celulele pe care le infectează prin endocitoză mediată de receptori, receptorul cel mai folosit fiind enzima de conversie a angiotensinei 2 (*angiotensin-converting enzyme 2, ACE2*), exprimată pe suprafața a numeroase celule din organism, inclusiv pe celulele epiteliale naso-faringiene și celulele epiteliale alveolare pulmonare (tip AT2) [5]. În diverse populații a fost descris un polimorfism important al expresiei ACE2, care ar putea interveni în modularea predispoziției genetice față de infecția cu SARS-CoV-2.

Patogenicitatea și virulența virusului sunt determinate de proteinele structurale din spiculiile virale (esențiale pentru pătrunderea în celulele infectate), aceștia sunt compuși din 2 domenii: S1 - conține *receptor-binding domain* responsabil de legarea virusului de receptorul membranal, și respectiv S2 - conține elemente funcționale implicate în fuziunea cu membrana celulară.

Mecanismul de intrare în celule folosește proteaze celulare, între care: *transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)* - care clivează spiculul și facilitează penetrarea prin membrana celulară, *human airway trypsin-like protease (HAT)*, cathepsine, *adaptor-associated kinase 1 (AAK1)*, care favorizează endocitoza.

SARS-CoV-2 posedă în alcătuirea sa proteine non-structurale (*nsp*), care sunt capabile să inhibe răspunsul imun înăscut și să favorizeze astfel replicarea virală.

După ce pătrunde în celulele, SARS-CoV-2 își eliberează ARN-ul în citoplasma celulelor infectate, unde genomul viral este replicat și determină sinteza de proteine virale, folosind resursele celulei gazdă. Aceste proteine virale se asamblează în virioni, ce ulterior vor fi transportați în vezicule la exteriorul celulei, permițând infectarea a noi celule din organismul gazdă.

SARS-CoV-2 are infecțiozitate înaltă, transmiterea se face prin cel puțin două modalități:

- contact direct, de la om la om [6], în principal prin picături respiratorii (similar gripei), care sunt produse de o persoană infectată atunci când tușește, strănută sau vorbește, virusul conținut în acestea putând infecta o altă persoană, dacă intră în contact cu mucoasele nazală, bucală sau oculară. În mod obișnuit picăturile respiratorii nu se răspândesc pe o distanță mai mare de 2 metri (de unde rezultă și recomandarea de distanțare socială) și nu persistă în aer; se pot însă depune pe suprafețe;
- contact indirect: particulele virale eliminate de persoane infectate se pot depune pe diverse suprafețe și pot fi preluate pe mâinile altei persoane, fiind transmise acestea prin mucoase;
- virusul a fost detectat în sângele și scaunul persoanelor infectate, însă nu este clar în ce măsură transmiterea fecal-orală contribuie la răspândirea bolii;
- nu este clară posibilitatea transmiterii virusului de la mamă la făt, sau prin laptele matern.

Riscul maxim de contagiozitate pare să fie atunci când persoana infectată este simptomatică, deoarece eliminarea virală este crescută la momentul debutului simptomatic, scăzând pe parcursul următoarelor zile-săptămâni. A fost descrisă posibilitatea transmiterii bolii în formele asimptomatice de infecție sau în faza pre-simptomatică a acesteia (în faza de incubație a bolii, de obicei cu 1-3 zile înainte de debutul simptomelor). Detectarea ARN-ului viral în probele nazo-faringiene nu înseamnă în mod obligatoriu că persoana poate transmite infecția, infecțiozitatea fiind dependentă de încărcătura virală.

Nu există date concludente privind posibilitatea re-infecției cu SARS-CoV-2 după vindecarea de COVID-19. Persoanele infectate cu SARS-CoV-2 dezvoltă un răspuns de apărare [3], ce constă în implicarea mai multor sisteme de protecție ale organismului:

- dezvoltarea unui răspuns imun înăscut reprezintă prima linie de apărare și implică un număr important de citokine și chemokine [7], în principal cu o sinteză crescută de interferoni, precum și dezvoltarea concomitentă a unui răspuns inflamator, care va recruta diverse celule efectoare, responsabile de distrugerea și eliminarea virusului;
- ulterior se dezvoltă un răspuns imun adaptativ, cu sinteză de anticorpi, inițial de tip IgM și apoi de tip IgG (ambele tipuri putând fi obiectivate seric). Datele preliminare arată ca acești anticorpi au caracter protector, dar nu este cunoscut dacă răspunsul protector apare la toți cei infectați și care este durata protecției pe care o oferă. Aparent există o relație direct proporțională între severitatea manifestărilor clinice (care este corelată cu gradul de multiplicare virală) și formarea de anticorpi protectori.

### ***Manifestări clinice. Teste de laborator. Diagnostic***

Perioada de incubație a bolii variază între 1 și 14 zile, cu o medie de 4-5 zile de la expunerea infectantă.

Manifestările clinice sunt variabile (Tabel 1), incluzând de obicei: febră, tuse uscată, dispnee, tahipnee, astenie, mialgii [8]. Au fost raportate: anosmie și ageuzie. Mai rar pot apărea: cefalee, rinoree, odinofagie, diaree, greață. Există un număr însemnat de rapoarte privind polimorfismul clinic important al bolii.

**Tabel 1. Forme clinice de COVID-19**

<i>forme clinice (frecvență)</i>	<i>manifestări clinice</i>
1. forme ușoare (80%)	fără afectare pulmonară sau afectare ușoară
2. forme cu pneumonie moderată sau severă (15%)	dispnee, tahipnee ( $\geq 30/\text{minut}$ ), $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ și/sau infiltrate pulmonare $> 50\%$ , instalate în decurs de 24-48 de ore
3. forme critice (5%)	insuficiență respiratorie acută, șoc septic, insuficiență multiorganică

Există cazuri asimptomatice (aparent însemnate numeric), însă frecvența acestora este neclară, deoarece de regulă persoanele asimptomatice nu sunt testate.

Cazurile simptomatice variază semnificativ ca severitate, de la forme ușoare de boală (aparent majoritare), până la forme severe (de obicei cu afectare pulmonară semnificativă), unele critice (insuficiență respiratorie acută, șoc, insuficiență multiorganică), cu potențial letal.

În formele severe de boală, SARS-CoV-2 depășește mecanismele fiziologice de apărare ale organismului, se produce o replicare virală rapidă, care determină efecte citopatice directe, precum și apariția unui infiltrat inflamator masiv în țesutul pulmonar. La agravarea afectării pulmonare contribuie esențial un răspuns inflamator exagerat, cu sinteză și eliberare rapidă a unei cantități excesive de citokine, care ajung să accentueze leziunile tisulare, cu consecințe clinice severe. SARS-CoV-2 se leagă de receptorii ACE2 exprimați pe suprafața celulelor epiteliale pulmonare de tip 2, activează excesiv imunitatea înăscută și dobândită, cu sinteză masivă de citokine, creșterea permeabilității capilare, acumulare de fluide și celule în alveole, dispnee, insuficiență respiratorie severă, tulburări de coagulare în diverse organe, complicații ce pot determina decesul. O mențiune specială merită tulburările de coagulare și fibrinoliza secundare nivelului crescut de plasmă rezultat prin clivajul plasminogenului sub acțiunea urokinazei (în lichidele organismului) sau *tissue-like plasminogen activator* (în plasmă) cu creștere de D-dimeri și trombocitopenie și care se corelează cu risc crescut de deces [9-12].

„Sindromul de eliberare citokinică” este un răspuns inflamator sistemic al organismului, întâlnit în infecții virale sau declanșat de unele terapii imunologice, de exemplu de terapia cu celule CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell therapy*), determinat de eliberarea bruscă a unei cantități mari de variate citokine, care pare să fie implicată în patogenia unora dintre manifestările pulmonare severe ale COVID-19.

Formele severe pot apărea la orice vârstă, și în absența oricăror asocieri morbide, însă cel mai frecvent se întâlnesc la persoanele în vârstă (peste 65 ani) și la cei cu afecțiuni asociate (boli pulmonare, cardiace, obezitate, diabet zaharat, boala renală cronică, neoplazii, boli ce induc imunosupresie). Rata mortalității variază mult în diferite cohorte (în general între 1-3%), însă formele severe de boală prezintă o mortalitate semnificativă.

Manifestările bolii la copii sunt similare cu cele ale adultului, dar de obicei mai ușoare. A fost semnalată apariția la copii a unor manifestări asemănătoare bolii Kawasaki, în aparentă relație cu infecția cu SARS-CoV-2, însă este încă neclar mecanismul patogenetic implicat.

Testele de laborator evidențiază frecvent limfopenie, pot apărea creșteri de transaminaze și LDH. Valorile ridicate ale proteinei C reactive și feritinei se asociază cu formele severe, iar creșterea D-dimerilor și limfopenia se asociază cu mortalitate crescută. Procalcitonina este de regulă normală, dar poate crește în formele severe, cu afectare pulmonară.

Diagnosticul de COVID-19 necesită detectarea ARN-ului SARS-CoV-2, metoda de referință fiind *reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)*, în probe recoltate cel mai frecvent din nazo-faringe. Efectuarea testelor necesită un laborator cu dotare specială și grad mare de biosecuritate, precum și personal experimentat. Au fost raportate diferențe mari privind acuratețea testelor efectuate (fiind raportate rezultate fals pozitive și fals negative, cu o sensibilitate ce poate fi de doar 60-71%) [13]. Se consideră acceptabilă confirmarea diagnosticului pe baza unor elemente clinice și epidemiologice înalt sugestive, în absența testelor virusologice (RT-PCR).

#### ***Tratament. Interacțiuni farmacologice [14, 15]***

Nu există terapii specifice aprobate pentru infecția cu SARS-CoV-2. Tratamentul aplicat este suportiv, adaptat formei de boală, incluzând aport de oxigen, iar în formele critice

suport respirator, de preferință atunci când este posibil non-invaziv (administrare de oxigen cu presiune pozitivă, pe mască).

Un număr de terapii antivirale sau imunomodulatoare sunt în prezent utilizate „off-label” în tratamentul infecției cu SARS-CoV-2 și fac obiectul unor studii în desfășurare în numeroase țări [16]. Datele comunicate sau publicate până în prezent sunt neconcludente sau contradictorii.

Dintre terapiile antivirale, până în acest moment remdesivir a prezentat rezultatele cele mai promițătoare: conform datelor preliminare publicate în *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* tratamentul cu remdesivir grăbește procesul de vindecare în formele severe de COVID-19, prin scurtarea timpului mediu de vindecare a infecției cu aproximativ 30%; sunt necesare însă date suplimentare privind potențiala utilizare a remdesivir în tratamentul infecției cu SARS-CoV-2.

Hidroxiclorochina și clorochina, singure sau asociate cu azitromicină [17, 18], plecând de la date care au demonstrat activitate *in vitro* împotriva SARS-CoV-2, au fost intens mediatizate și administrate off-label sau în studii clinice [19-26], în speranța că ar putea exercita efecte benefice la pacienții cu COVID-19. Datele clinice publicate până în prezent sunt neconcludente, iar asociațiile științifice de cardiologie au atenționat asupra riscului de aritmii severe și moarte subită la pacienții tratați cu doze mari de antimalarice de sinteză și/sau azitromicină și recomandă prudență în utilizarea acestora la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente. Sunt necesare date suplimentare provenite din studii clinice, care să clarifice potențiala eficacitate, precum și riscurile de toxicitate ale hidroxiclorochinei în tratamentul pacienților cu COVID-19 sau în profilaxia infecției cu SARS-CoV-2.

Glucocorticoizii, în doze și scheme terapeutice variate, au fost utilizați cu rezultate controversate în tratamentul sindromului de insuficiență respiratorie acută legat de COVID-19. Blocanții receptorilor pentru IL-6, tocilizumab [27, 28] și sarilumab [29], și blocanții de IL-1 (anakinra [30, 31]) au fost folosiți off-label pentru tratamentul sindromului de eliberare citokinică, ce poate apărea în formele severe de afectare pulmonară din COVID-19. Studii clinice sunt în prezent în desfășurare pentru a confirma potențiala lor utilitate în tratamentul bolii. Sunt de asemenea în derulare studii clinice privind potențială utilizare a inhibitorilor de JAK [32].

Administrarea de plasmă provenită de la convalescenți de COVID-19, care ar putea conține anticorpi neutralizanți anti-SARS-CoV-2, a fost folosită în mod experimental, studii clinice sunt în prezent în desfășurare.

Nu există încă vaccinuri aprobate pentru infecția cu SARS-CoV-2, fiind în prezent în desfășurare numeroase studii pentru dezvoltarea unui vaccin.

Plecând de la interacțiunea SARS-CoV-2 cu receptorul ACE2, s-a emis ipoteza, neconfirmată, ca unele medicamente care cresc expresia membrana a ACE2, precum ibuprofenul, inhibitorii de angiotensin-convertază (de exemplu enalapril și ramipril) sau blocanții receptorilor pentru angiotensină (de exemplu candesartan și valsartan), ar putea crește riscul de infecție cu SARS-CoV-2 și/sau severitatea acesteia. În contextul infecției cu SARS-CoV-2, recomandările actuale susțin că nu există date științifice care să limiteze utilizarea ibuprofenului la pacienții care au indicație pentru acest preparat. În același context asociațiile de cardiologie recomandă ca la pacienții care au indicație de tratament cu inhibitori de angiotensin-convertază sau blocanți ai receptorilor pentru angiotensină, aceste preparate să fie inițiate sau continuate în doze complete, necesare pentru controlul bolii cardio-vasculare.

## Managementul pacienților cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun în contextul pandemiei cu SARS-CoV-2 [33-38]

*Riscul de infecție cu SARS-CoV-2 și de forme severe de COVID-19 la pacienții cu afecțiuni reumatice de tip inflamator/autoimun [39]*

Se consideră că pacienții cu boli reumatice (Tabel 2) de tip inflamator/autoimun se încadrează într-o categorie de risc potențial crescut față de infecții în general [40, 41], atât din cauza mecanismului patogenetic al bolii, care presupune disfuncția sistemului imunitar, cât și din cauza tratamentelor imunosupresoare frecvent utilizate. [42, 43]

Mecanismul care explică creșterea riscului infecțios la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun este complex, la el contribuind cel puțin 3 factori: procesul patogenetic al bolii, inclusiv modul în care acesta interferează cu funcțiile fiziologice de apărare ale organismului, în special sistemul imun; prezența comorbidităților, a complicațiilor bolii reumatice și a unor factori de risc general față de infecții; terapiile antireumatice utilizate, care pot avea o influență duală (pe de o parte, prin controlul adecvat al procesului imuno-inflamator, pot favoriza apărarea împotriva infecțiilor; pe de alta parte, prin exercitarea unui efect net imunosupresor, pot crește riscul unei boli infecțioase sau al unei manifestări mai severe a acesteia).

**Tabel 2. Principalele boli reumatice care cresc riscul de imunosupresie**

<i>boala reumatică</i>	<i>risc de imunosupresie determinat de boală</i>
artrita reumatoidă	intermediar/mare/foarte mare <i>riscul crește semnificativ la cei cu forme sistemice, afectare viscerală (d. ex.: boală pulmonară interstițială și/sau hipertensiune pulmonară), vasculită</i>
boala Still a adultului	mare
artrita idiopatică juvenilă	mare/intermediar
spondilartrite	intermediar/mare
artropatia psoriazică	intermediar/mare
lupus eritematos sistemic	mare/foarte mare
sclerodermie	mare/foarte mare <i>riscul crește semnificativ la cei cu hipertensiune pulmonară</i>
polimiozita, dermatomiozita,	mare/foarte mare
sindromul antisintetază	<i>riscul crește semnificativ din cauza slăbiciunii musculaturii respiratorii, precum și în cazul afectării pulmonare interstițiale</i>
boala mixtă de țesut conjunctiv	mare
sindrom Sjogren primar	intermediar/mare
vasculitele (toate, cu excepția *)	mare/foarte mare
vasculită IgA*	mare
boala prin IgG4	mare/foarte mare
sindroame auto-inflamatoare	mare
polimialgia reumatică	intermediar
boli reumatice non-inflamatorii	mare/foarte mare
sau inflamatorii care determină	<i>riscul crește prin afectarea semnificativă a</i>
diformități importante ale	<i>forme/capacității cutiei toracice și a</i>
toracelui (cifoza/scolioza severă)	<i>mișcărilor respiratorii</i>

Prezența unor factori de risc și a unor comorbidități sau complicații viscerale ale bolilor reumatice [44] poate crește suplimentar riscul de imunosupresie la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun (Tabel 3).

Utilizarea unor terapii antireumatice, imunosupresoare sau remisive este probabil mai relevantă în definirea riscului de imunosupresie, comparativ cu riscul determinat de boală reumatică în sine. Principalele terapii remisive sintetice sau biologice utilizate în tratamentul bolilor reumatice, care cresc riscul de imunosupresie sunt listate în tabelul 4.

O influență aparte, semnificativă din cauza frecvenței mari cu care se întâlnește în practică, este cea exercitată de glucocorticoizi. Creșterea riscului de imunosupresie la pacienții cu boli reumatice ca urmare a corticoterapiei este regula, depinzând însă în mare măsură de dozele administrate, precum și de asocierile cu alte imunosupresoare (tabelul 5).

**Tabel 3.** Factorii de risc și comorbiditățile asociate cu imunosupresie la pacienții cu boli reumatice inflamatoare/autoimune

<i>factori de risc</i>	<i>comorbidități</i>
vârsta	obezitate
sexul masculin	diabet zaharat
fumatul	boală pulmonară interstițială
activitate intensă a bolii reumatice	hipertensiune pulmonară
	alte boli pulmonare
	boală cardiacă ischemică
	glomerulonefrită
	insuficiență renală
	neutropenie
	afecțiuni hepatice

**Tabel 4.** Terapiile utilizate în tratamentul bolilor reumatice, care cresc riscul de imunosupresie

<i>terapii remisive sintetice convenționale și imunosupresoare*</i>	<i>terapii biologice* &amp; #</i>	<i>terapii remisive sintetice țintite# și alte proceduri*</i>
metotrexat (risc mare)	toți blocanții de TNF	inhibitori de JAK
leflunomidă (risc mare)	rituximab ( <i>în special în primul an post-administrare</i> )	apremilast
		plasmafereza
		transplant de celule stem
azatioprină (risc mare)	tocilizumab și	
ciclosporină (risc mare)	sarilumab ( <i>pot afecta sinteza CRP</i> )	
ciclofosfamidă (risc foarte mare)	abatacept	
micofenolat (risc foarte mare)	secukinumab	
tacrolimus (risc foarte mare)	ixekizumab	
	belimumab	

\* riscul de imunosupresie crește semnificativ dacă terapiile sunt folosite asociat.

& pentru pacienții tratați cu denosumab nu există date privind creșterea riscului de imunosupresie.

# orice terapie biologică sau sintetică țintită plasează pacientul în categoria de risc mare sau foarte mare.

Având în vedere faptul că intervenția diverselor mecanisme ce induc imunosupresie la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun, se poate manifesta în cele mai variate combinații, pentru evaluarea riscului în diverse situații clinice este rezonabilă aplicarea unei

strategii de stratificare a riscului, bazată pe identificarea unor factori de risc individuali, Astfel, pentru aceeași boală, de exemplu artrita reumatoidă, riscul de imunosupresie poate fi extrem de diferit, în funcție de o combinație de alți factori (Tabel 6). O schemă recomandată de conduită practică se regăsește în Figura 1.

**Tabel 5. Riscul de imunosupresie în funcție de expunerea la glucocorticoizi**

<i>doze de glucocorticoizi, asocieri farmacologice</i>	<i>risc de imunosupresie</i>
≤ 10 mg/zi, în monoterapie	risc scăzut
≤ 10 mg/zi, în combinație cu alte imunopresoare	risc intermediar/mare
10-19 mg/zi, în monoterapie	risc intermediar
10-19 mg/zi, în combinație cu alte imunopresoare	risc mare/foarte mare
≥ 20 mg / zi	risc mare/foarte mare

Deoarece din experiența altor boli infecțioase a căror frecvență crește în relație cu bolile reumatice și terapiile utilizate în tratamentul acestora, a rezultat că pot exista diferențe mari de creștere a riscului în funcție de boală sau de tratament (de exemplu, tuberculoză după blocanți TNF sau herpes zoster după inhibitori de JAK), fiind necesare date specifice legate de infecția cu SARS-CoV-2 la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun. Este de reținut că pe cohortele publicate până în prezent nu există date care să demonstreze o creștere a riscului de infecție cu SARS-CoV-2 la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun, inclusiv la cei tratați cu terapii remisive. Excepție fac pacienții tratați cu doze de peste 10 mg de prednison pe zi, la care a fost identificat un risc mai mare de spitalizare pentru COVID-19.

**Tabel 6. Riscul de imunosupresie în artrita reumatoidă (AR)**

<i>situație clinică a unei paciente cu AR în vârstă de 45 de ani</i>	<i>tratament</i>	<i>risc de imunopresie</i>
fără comorbidități, AR stabilă, în remisiune	sulfasalazină	nu are risc crescut
fără comorbidități, AR stabilă, în remisiune	sulfasalazină + 10 mg prednison/zi	risc intermediar
fără comorbidități, AR stabilă, în remisiune	metotrexat + blocant de TNF	risc mare
diabet zaharat, AR stabilă, în remisiune	metotrexat + blocant de TNF	risc foarte mare
fără comorbidități, AR cu activitate mare (puseu)	metotrexat + blocant de TNF	risc foarte mare

**Recomandări privind conduita referitoare la tratamentul antireumatic la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun în contextul pandemiei cu SARS-CoV-2**

Se consideră că un control corespunzător al activității bolii, în afecțiunile reumatice de tip inflamator/autoimun, obținut prin continuarea unei scheme terapeutice cu eficacitate confirmată, poate contribui la o reducere a riscului de apariție al unei boli infecțioase [45, 46]. Din acest motiv recomandarea general acceptată în prezent este ca la pacienții care nu au semne clinice de COVID-19 să se continue fără modificări terapia remisivă sau imunopresoare utilizată, fără a fi necesară testare prealabilă pentru SARS-CoV-2.

Pe cohortele de bolnavi cu COVID-19 publicate nu există date care să arate că la pacienții care necesită tratament cronic cu imunopresoare, întreruperea profilactică a acestuia



ar reduce riscul de îmbolnăvire cu SARS-CoV-2. Mai mult, date recent publicate arată că la pacienții cu artropatii cronice tratați cu biologice sau sintetice țintite, nu s-a constatat o creștere a riscului de complicații respiratorii sau amenințătoare de viață prin SARS-CoV-2, comparativ cu populația generală.

În schimb, la pacienții care au o boală reumatică inflamatoare și dezvoltă COVID-19, la fel ca în orice infecție severă, este necesară întreruperea temporară a medicației remisive sau imunosupresoare, aceasta putând fi reluată după vindecarea infecției. Decizia de întrerupere a terapiei trebuie luată pe baza unei evaluări individuale, care să aprecieze raportul între riscul potențial de agravare al infecției cu SARS-CoV-2 și față de riscul de reactivare a bolii reumatice de bază.

Aceste recomandări generale pot fi particularizate funcție de expunerea la SARS-CoV-2 sau de prezența semnelor clinice de COVID-19.

Ca regulă generală, glucocorticoizii, indiferent de expunerea sau infecția cu SARS-CoV-2:

- pot fi utilizați, dacă au indicație în tratamentul bolii reumatice, însă în cea mai mică doză care permite controlul bolii reumatice;
- pentru pacienții aflați sub corticoterapie și care necesită scăderea dozei sau oprirea tratamentului, întreruperea nu se face niciodată brusc.

#### **Conduita recomandată în absența infecției sau expunerii la SARS-CoV-2**

La pacienți cu artropatii inflamatoare active sau nou diagnosticate, în funcție de particularitățile clinice ale cazului, se pot recomanda oricare dintre următoarele terapii:

- inițierea de anti-inflamatoare non-steroidiene (AINS) sau glucocorticoizi în doze mici ( $\leq 10$  mg echivalent prednison/zi);
- inițierea unui remisiv convențional sintetic (metotrexat, leflunomidă, sulfasalazină, hidroxiclorochină) sau schimbarea acestuia, după caz. În cazul în care hidroxiclorochina nu este disponibilă comercial, va fi înlocuită cu alte remisive convenționale sintetice;
- pentru pacienții cu boală cu activitate înaltă, în ciuda tratamentului optim cu remisive convenționale sintetice, se poate iniția tratamentul cu un preparat biologic (toate clasele) sau cu un sintetic țintit;
- la pacienți cu lupus eritematos sistemic, tratamentul cu hidroxiclorochină se inițiază sau se continuă, în doze complete, inclusiv în caz de sarcină; [47-49] la nevoie se poate iniția tratamentul cu belimumab;
- la pacienții cu boli inflamatorii sistemice severe sau cu afectări de organ amenințătoare de viață (e.g. vasculita sistemică severă sau nefrită lupică), se pot iniția glucocorticoizi în doze mari sau imunosupresoare.

La pacienți cu artropatii inflamatoare cu evoluție stabilă sub tratament, se recomandă continuarea tratamentului, fără modificări, fiind permisă utilizarea oricăreia dintre următoarele terapii:

- metotrexat, leflunomidă, sulfasalazină, hidroxiclorochină;
- imunosupresoare (azatioprină, ciclofosamidă, ciclosporină, micofenolat mofetil, tacrolimus);
- biologice (toate clasele);
- inhibitori de JAK;
- AINS.

La pacienții cu osteoporoză, tratamentul cu denosumab poate fi inițiat sau continuat, cu posibilitatea lărgirii intervalului între administrări până la maximum 8 luni (dacă este necesar, pentru evitarea prezenței într-o unitate medicală).

***Conduita recomandată la pacienți cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun și expunere la SARS-CoV-2, dar fără simptome de COVID-19***

În acest caz, se recomandă următoarea conduită, diferențiată în funcție de terapia urmată:

- se pot continua terapiile cu hidroxiclorochină, sulfasalazină și AINS;
- se întrerup temporar terapiile cu metotrexat și leflunomidă, biologice non-anti-IL-6, inhibitori de JAK și imunopresoarele, până la obținerea unui rezultat negativ pentru SARS-CoV-2 sau pentru o durată de până la 2 săptămâni asimptomatice pentru simptome specifice de COVID-19 post-contact epidemiologic;
- în funcție de particularitățile cazului, inhibitorii de IL-6 pot fi continuați, la aprecierea medicului curant.

***Conduita recomandată la pacienți cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun și infecție COVID-19, confirmată sau presupusă***

În acest caz, se recomandă următoarea conduită, diferențiată în funcție de terapia urmată:

- se întrerup temporar terapiile cu:
  - biologice non-anti-IL-6;
  - inhibitori de JAK;
  - imunopresoarele metotrexat, leflunomidă și sulfasalazină.
- în unele situații, inhibitorii de IL-6 pot fi continuați, în funcție de particularitățile cazului, la aprecierea medicului curant.
- datele existente, inclusiv opiniile experților privind continuarea și oprirea terapiei cu hidroxiclorochină sunt contradictorii, la aprecierea medicului curant. În funcție de particularitățile cazului, tratamentul cu hidroxiclorochină poate fi continuat, cu atenție deosebită pentru potențialele efecte adverse cardiovasculare.
- în formele cu manifestări respiratorii severe se întrerup terapiile cu AINS.

***Precauții generale recomandate în practica reumatologică în contextul pandemiei cu SARS-CoV-2 [50-54]***

Riscul de evoluție nefavorabilă prin COVID-19 pare să fie legat în principal de factori de risc general, precum vârsta și comorbiditățile prezente, în principal: respiratorii, cardiovasculare, metabolice, inclusiv obezitate. Persoanele la care sunt identificați acești factori de risc trebuie supuse unui program special de prevenire a infectării cu SARS-CoV-2, incluzând măsuri mai stricte de izolare și de protecție față de expunerea la potențiale contacte infectante, comparativ cu populația generală.

Pacienții cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun sau care urmează terapii imunopresoare trebuie să primească recomandări generale de distanțare socială (minim 2 metri) și igienă corectă și constantă a mâinilor. Purtarea de măști medicale care să acopere nasul și gura pare să aibă un efect semnificativ în reducerea riscului de infectare, utilizarea acestora fiind recomandată nu numai în spațiile închise, dar și în spațiile deschise dar aglomerate, în care distanțarea socială nu poate fi corect respectată.

Se recomandă de asemenea reducerea sistematică a riscului de îmbolnăvire cu SARS-CoV-2 prin limitarea expunerii pacienților imunodeprimați la un risc crescut de contagiune legat de consultații și manevre medicale care nu sunt esențiale. Se va urmări reducerea consultațiilor și manevrelor care presupun prezența fizică a pacientului la furnizorii de servicii de reumatologie:

- utilizarea optimă a telemedicinii: cu preferință fermă pentru realizarea evaluărilor și formularea recomandărilor necesare la distanță, în toate cazurile în care aceasta este posibilă;

- reducerea frecvenței monitorizărilor de laborator (atunci când este posibil);
- creșterea intervalului între administrări pentru medicația intravenoasă (atunci când este posibil).

Pentru pacienții cu AR la care este necesară reevaluarea activității bolii se va avea în vedere posibilitatea utilizării chestionarului RAPID3, care permite evaluarea activității bolii într-o consultație efectuată la distanță.

Efectuarea manevrelor care presupun prezența pacientului în cabinet/spital (terapii perfuzabile, terapii locale, investigații de laborator sau imagistice) și care nu pot fi amânate se face doar ca urmare a unei programări prealabile, care să asigure distanțarea pacienților în serviciile de reumatologie, precum și efectuarea manevrelor de diagnostic și tratament în condiții de securitate, atât pentru pacient, cât și pentru personalul medical. Este obligatorie efectuarea screening-ului pentru simptome sau risc epidemiologic de COVID-19, înainte de a permite accesul pacienților în cabinet/spital; de asemenea, este obligatorie purtarea de către personalul medical a echipamentului de protecție, adecvat în funcție de gradul de risc, conform indicațiilor autorităților competente.

Medicii reumatologi trebuie să manifeste în permanență vigilență în depistarea activă a cazurilor de COVID-19 la pacienții cu boli reumatice aflați în monitorizare, prin:

- depistarea precoce a simptomelor specifice bolii;
- evaluarea riguroasă a factorilor de risc, incluzând chestionare epidemiologice;
- recomandarea testărilor RT-PCR pentru SARS-CoV-2, atunci când este indicat.

Este recomandabilă, în beneficiul pacienților tratați, stabilirea unei relații de strânsă cooperare cu medicul de familie al pacientului, în perspectiva delegării către acesta a unor activități de monitorizare a evoluției bolii și continuării terapiei prescrise. În cazul în care există deficiențe de asigurare a medicației antireumatice (de exemplu pentru hidroxiclorochină), medicul reumatolog trebuie să găsească soluții pentru continuarea terapiei sau modificarea schemei terapeutice.

Având în vedere faptul că pandemia este încă în evoluție (infecția se manifestă prin transmisie comunitară și periodic apar cazuri în unitățile sanitare) și că nu există terapii sau vaccinuri specifice, este rezonabilă implementarea unui program pe termen lung privind reducerea riscului de îmbolnăvire cu SARS-CoV-2, atât la pacienții cu boli reumatice, cât și la personalul medical din serviciile de reumatologie. Un astfel de program trebuie să conțină reguli clare de triaj epidemiologic, conduită față de pacienți și terți, aprovizionare cu materiale sanitare, medicamente și echipament de protecție. Se va avea în vedere respectarea programului uzual de vaccinare pentru pacienții cu boli reumatice de tip inflamator/autoimun sau care urmează terapii imunosupresoare, cu o atenție particulară pentru vaccinarea sezonieră antigripală și anti-pneumococică.

Societatea Română de Reumatologie va implementa un program sistematic de informare periodică a medicilor reumatologi, cu privire la evoluția datelor disponibile privind pandemia cu SARS-CoV-2. Prin cooperare cu asociațiile de pacienți vor fi realizate și distribuite materiale informative de uz general privind conduita recomandată pacienților cu boli reumatice în contextul pandemiei COVID-19.

ANEXA 1. Scorul RAPID3 [55]

**1. Te rugăm să alegi cel mai bun răspuns pentru abilitățile tale în acest moment:**

<b>În ultima săptămână, ai fost capabil să...</b>	<i>fără nicio greutate</i>	<i>cu oarecare greutate</i>	<i>cu multă greutate</i>	<i>nu am putut</i>
a) să te îmbraci, inclusiv să-ți legi șireturile și să închizi nasturii?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) să te urci și să te dai jos din pat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) să duci o cană sau un pahar plin la gură?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) să mergi în aer liber pe teren plat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) să speli și să te usuci pe întregul corp?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) să te apleci pentru a ridica ceva de pe podea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) să deschizi și să închizi robinetele?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) să te urci și să cobori din mașină, autobuz, tren, avion?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) să mergi pe jos 2 sau 3?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) să participi la activități de recreere și sport așa cum ți-ai dorit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) să dormi bine noaptea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l) să faci față sentimentelor de teamă și agitație?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m) să faci față sentimentelor de depresie și tristețe?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**2. Câtă durere ai avut din cauza poliartritei reumatoide ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ? Te rugăm să indici mai jos cât de severă a fost durerea ta:**

<b>fără durere</b>	<b>durere foarte severă</b>
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1,5 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2,5 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3,5 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4,5 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 5,5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 6,5 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 7,5 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 8,5 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 9,5 <input type="checkbox"/> 10	

**3. Având în vedere toate modalitățile în care bolile vă pot afecta în acest moment, vă rugăm să indicați mai jos cum sunteți:**

<b>foarte bine</b>	<b>foarte rău</b>
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1,5 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2,5 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3,5 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4,5 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 5,5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 6,5 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 7,5 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 8,5 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 9,5 <input type="checkbox"/> 10	

Ghid de calculare RAPID3

### Întrebarea 1. Scorul funcțional (SF)

Răspunsul „fără nicio greutate” are 0 puncte, răspunsul „cu oarecare greutate” 1 punct, răspunsul „cu multă greutate” 2 puncte, iar răspunsul „nu am putut” 3 puncte. Se adună punctele doar pentru întrebările 1.a) până la 1.j), obținând o sumă care variază între 0 (dacă pacientul a răspuns cu „fără nicio greutate” la toate întrebările de la a) la j) și 30 (dacă pacientul a răspuns cu „nu am putut” la toate întrebările de la a) la j). Pentru a obține valoarea SF, suma obținută se transformă conform următoarei corespondențe:

1 punct = 0,3;	11 puncte = 3,7;	21 de puncte = 7,0
2 puncte = 0,7;	12 puncte = 4,0;	22 de puncte = 7,3
3 puncte = 1,0;	13 puncte = 4,3;	23 de puncte = 7,7
4 puncte = 1,3;	14 puncte = 4,7;	24 de puncte = 8,0
5 puncte = 1,7;	15 puncte = 5,0;	25 de puncte = 8,3
6 puncte = 2,0;	16 puncte = 5,3;	26 de puncte = 8,7
7 puncte = 2,3;	17 puncte = 5,7	27 de puncte = 9,0
8 puncte = 2,7;	18 puncte = 6,0	28 de puncte = 9,3
9 puncte = 3,0;	19 puncte = 6,3	29 de puncte = 9,7
10 puncte = 3,3;	20 de puncte = 6,7	30 de puncte = 10,0

### Întrebarea 2. Toleranța la durere (TD)

TN este egal cu numărul corespunzător căsuței bifate de pacient.

### Întrebarea 3. Evaluarea globală a pacientului (EGP)

EGP este egal cu numărul corespunzător căsuței bifate de pacient.

### Scorul RAPID3

Scorul brut RAPID3 = SF + TD + EGP. Valoarea brută a scorului RAPID3, care variază între 0 și 30, este iar convertită cu aproximație folosind corespondența de mai sus, obținând valoarea finală a RAPID3. Valoarea finală a RAPID3 are următoarea semnificație:

- remisiune: RAPID3 final  $\leq$  1,0
- activitate scăzută:  $1,3 \leq$  RAPID3 final  $\leq$  2,0
- activitate moderată:  $2,3 \leq$  RAPID3 final  $\leq$  4,0
- activitate înaltă:  $4,3 \leq$  RAPID3 final  $\leq$  10,0

## ANEXA 2. Scorul RAID [56, 57]

### 1. DURERE

Încercuieți numărul care descrie cel mai bine durerea pe care ați simțit-o din cauza poliartritei reumatoide **din ultima săptămână**.

fără durere 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 durere extremă

### 2. EVALUAREA DIZABILITĂȚII FUNCȚIONALE

Încercuieți numărul care descrie cel mai bine dificultățile pe care le-ați avut în a face activități fizice zilnice din cauza poliartritei reumatoide **din ultima săptămână**.

fără dificultate 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 dificultate extremă

### 3. OBOSEALĂ

Încercuieți numărul care descrie cel mai bine cât de multă oboseală ați simțit din cauza poliartritei reumatoide **din ultima săptămână**.

fără oboseală 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 oboseală extremă

### 4. SOMN

Încercuieți numărul care descrie cel mai bine dificultățile de somn noaptea pe care le-ați simțit din cauza poliartritei reumatoide **din ultima săptămână**.

fără dificultate 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 dificultate extremă

### 5. SĂNĂTATEA FIZICĂ

Ținând cont de poliartrita dumneavoastră, cum ați aprecia nivelul de bine fizic **în săptămâna trecută**? Încercuieți numărul care vă descrie cel mai bine nivelul de bunăstare fizică.

foarte bună 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 foarte proastă

### 6. STARE DE BINE EMOȚIONAL

Ținând cont de poliartrita dumneavoastră, cum ați aprecia nivelul de bunăstare emoțională **în ultima săptămână**? Încercuieți numărul care vă descrie cel mai bine nivelul de bunăstare emoțională.

foarte bună 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 foarte proastă

### 7. CAPACITATEA DE FACE FAȚĂ LA STRES

Ținând cont de poliartrita dumneavoastră în general, cât de bine ai făcut față bolii **în ultima săptămână**?

foarte ușor 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 foarte greu

### Reguli de calculare a scorului RAID

Valoarea RAID variază între 0-10, unde cifre mai mari indică un statut de boală activă, și se calculează conform formulei:

RAID = (întrebarea 1 x 0,21) + (întrebarea 2 x 0,16) + (întrebarea 3 x 0,15) + (întrebarea 4 x 0,12) + (întrebarea 5 x 0,12) + (întrebarea 6 x 0,12) + (întrebarea 7 x 0,12)

## BIBLIOGRAFIE

1. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
2. Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol.* 2020;215:108426.
3. Lee CY, Lin RTP, Renia L, Ng LFP. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Front Immunol.* 2020;11:879.
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-2.
5. Sungnak W, Huang N, Becavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-7.
6. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018;100:163-88.
7. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity.* 2020;52(5):731-3.
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020.
9. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1065-75.
10. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. Author Correction: COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020.
11. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020.
12. Tavazzi G, Cividari L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1121-3.
13. Ismail AA. Serological tests for COVID-19 antibodies: Limitations must be recognized. *Ann Clin Biochem.* 2020;4563220927053.
14. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102523.
15. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020.
16. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF, Bursi R, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;111:102468.
17. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020.
18. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Kim BS, Mansoor A, Mahmood E, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020.
19. 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.* 2003;3(11):722-7.
20. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripesak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
21. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e208857.

22. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
23. Monti S, Montecucco C. Can hydroxychloroquine protect patients with rheumatic diseases from COVID-19? Response to: 'Does hydroxychloroquine prevent the transmission of COVID-19?' by Heldwein and Calado and 'SLE, hydroxychloroquine and no SLE patients with COVID-19: a comment' by Joob and Wiwanitkit. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):e62.
24. Xie W, Wang Y, Zhang Z. Hydroxychloroquine reduces the risk of covid-19 in patients with rheumatic diseases: myth or reality? *Ann Rheum Dis*. 2020.
25. Parperis K. To consider or not antimalarials as a prophylactic intervention in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Ann Rheum Dis*. 2020.
26. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, Novikov P, Fomin V. Is there a future for hydroxychloroquine/chloroquine in prevention of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Ann Rheum Dis*. 2020.
27. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-5.
28. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2020;76:43-9.
29. Benucci M, Giannasi G, Cecchini P, Gobbi FL, Damiani A, Grossi V, et al. COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: a clinical series of eight patients. *J Med Virol*. 2020.
30. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325-e31.
31. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020.
32. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis*. 2020.
33. Landewe RB, Machado PM, Kroon F, Bijlsma HW, Burmester GR, Carmona L, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2020.
34. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020.
35. National Health Service UK. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/secondary-care/> (accessed 15.06.2020)
36. British Society for Rheumatology UK. <https://www.rheumatology.org.uk/practice-quality/covid-19-guidance> (accessed 15.06.2020)
37. Marotto D, Sarzi-Puttini P. What is the role of rheumatologists in the era of COVID-19? *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102539.
38. Licciardi F, Giani T, Baldini L, Favalli EG, Caporali R, Cimaz R. COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: a review from a highly affected country. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):35.
39. Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, Caporali R. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis*. 2020.
40. Favalli EG, Monti S, Ingegnoli F, Balduzzi S, Caporali R, Montecucco C. Incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with targeted immunosuppressive drugs: what can we learn from observational data? *Arthritis Rheumatol*. 2020.



41. Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, Yan D, Izmirly P, et al. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York. *N Engl J Med*. 2020.
42. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26(6):832-4.
43. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7.
44. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020.
45. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785-91.
46. Accortt NA, Lesperance T, Liu M, Rebello S, Trivedi M, Li Y, et al. Impact of Sustained Remission on the Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(5):679-84.
47. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk of severe COVID-19? *J Rheumatol*. 2020.
48. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, Roumier M, Cohen-Aubart F, Amador-Borrero B, et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):837-9.
49. Goyal M. SLE patients are not immune to covid-19: importance of sending the right message across. *Ann Rheum Dis*. 2020.
50. Liang M, Gao L, Cheng C, Zhou Q, Uy JP, Heiner K, et al. Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101751.
51. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Author Correction: Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. 2020.
52. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. 2020;26(5):676-80.
53. Delen D, Eryarsoy E, Davazdahemami B. No Place Like Home: Cross-National Data Analysis of the Efficacy of Social Distancing During the COVID-19 Pandemic. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e19862.
54. Thomson GA. COVID-19: Leaving lockdown-Of Schrodinger, cats, testing and masks. *Int J Clin Pract*. 2020:e13519.
55. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2136-47.
56. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadelo S, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1680-5.
57. Salaffi F, Di Carlo M, Vojinovic J, Tincani A, Sulli A, Soldano S, et al. Validity of the rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) score and definition of cut-off points for disease activity states in a population-based European cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):317-22.