



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ  
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO  
CURSO DE MEDICINA

GABRIEL COLLARES ALVES  
NATALIA CRESPO GRANDI

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM DOENÇAS  
REUMATOLÓGICAS EM TRATAMENTO COM IMUNOSSUPRESSORES**

BELÉM-PA  
2023

GABRIEL COLLARES ALVES

NATALIA CRESPO GRANDI

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM DOENÇAS  
REUMATOLÓGICAS EM TRATAMENTO COM IMUNOSSUPRESSORES**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado ao Centro Universitário do  
Estado do Pará, como requisito parcial  
para conclusão da graduação em  
Medicina.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Glauce Lima  
Leão

BELÉM- PA

2023

**Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)**  
**Biblioteca do CESUPA, Belém – PA**

---

Alves, Gabriel Collares.

Prevalência de infecções em pacientes com doenças reumatológicas em tratamento com imunossupressores / Gabriel Collares Alves, Natalia Crespo Grandi; orientadora Glauce Lima Leão. – 2023.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) – Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, 2023.

1. Doenças infecciosas. 2. Doenças reumatológicas. 3. Imunossupressores. I. Grandi, Natalia Crespo. II. Leão, Glauce Lima, orient. III. Título.

---

CDD 23<sup>o</sup> ed. 616.723

## RESUMO

**Introdução:** A Artrite Reumatoide (AR) e o Lúpus eritematoso sistêmico (LES) são doenças crônicas, de caráter sistêmico e auto-imune, de grande frequência nos ambulatórios de reumatologia. Em decorrência do acometimento do sistema imunológico pela própria doença e do estado de imunossupressão que pode ser causado pelo tratamento de tais enfermidades, pode haver grande influência no curso das doenças infecciosas. **Objetivo:** Analisar a prevalência e o desfecho das doenças infecciosas em pacientes com doenças reumatológicas em uso de tratamentos imunossupressores. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional do tipo transversal, de caráter descritivo e analítico. A amostra do estudo foi composta pelos pacientes atendidos no ambulatório de reumatologia do CEMEC nos dias referentes à pacientes com manifestações mais graves das doenças, durante o período de setembro de 2022 a janeiro de 2023. Todos os testes foram executados com o auxílio do software Bioestat 5.5. As variáveis quantitativas foram descritas por mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão e as variáveis qualitativas por frequência e porcentagem, tendo-se definido nível de significância igual a 0,05. **Resultados:** Observou-se que a infecção do trato urinário (ITU) foi a infecção mais recorrente em ambas as patologias analisadas, seguida pelas infecções de via aérea inferior. Em pacientes com LES, a candidíase teve uma significância epidemiológica. Os agentes etiológicos mais frequentes foram as bactérias, os vírus e os fungos, respectivamente. Não houve associação entre o uso de imunobiológicos e a incidência dos episódios infecciosos. Verificou-se uma correlação entre AR e osteoporose. **Conclusão:** Contatou-se uma importante prevalência entre as doenças reumatológicas e quadros infecciosos, principalmente as ITU. A candidíase foi amplamente relacionada com o LES. Não houve uma relevante associação entre os imunossupressores mais potentes e hospitalizações. No estudo, a principal dificuldade foi a inconstância no preenchimento de informações em prontuário, utilitárias para o entendimento das características clínicas e patológicas dos pacientes, que poderiam ser aplicadas para melhorar a prevenção e a conduta frente a infecções. Compreende-se então, a relevância do preenchimento do estado vacinal do paciente, bem como da classificação do DAS-28 para futuros estudos comparando a atividade da doença com a incidência de infecção.

**PALAVRAS-CHAVES:** Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Imunossupressores.

## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid Arthritis (RA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) are chronic, systemic and autoimmune diseases that are very frequent in rheumatology outpatient clinics. Because of the involvement of the immune system by the disease itself and the state of immunosuppression that can be caused by the treatment of such diseases, it can have a great influence on the course of infectious diseases. **Objective:** Analyze the prevalence and outcome of infectious diseases in patients with rheumatic diseases using immunosuppressive treatments. **Methods:** It was performed an observational, cross-sectional, descriptive and analytical study. The study sample consisted of patients treated at the CEMEC rheumatology clinic on the days referring to patients with more severe manifestations of the diseases, during the period from September 2022 to January 2023. All tests were performed with the aid of the Bioestat software 5.5. Quantitative variables were described by minimum, maximum, mean, median and standard deviation and qualitative variables by frequency and percentage, with a significance level of 0.05 being defined. **Results:** The urinary tract infection (UTI) was the most recurrent infection in both analyzed pathologies, followed by lower airway infections. In patients with SLE, candidiasis had an epidemiological significance. The most frequent etiological agents were bacteria, fungus and viruses, respectively. There was no association between the use of immunobiologicals and the incidence of infectious episodes. There was a correlation between RA and osteoporosis. **Conclusion:** There was an important prevalence of rheumatological diseases and infectious conditions, mainly UTIs, and candidiasis was largely related to SLE. There was no relevant association between the most potent immunosuppressants and hospitalizations. In the study, the main difficulty was inconstancy in filling out information in the medical records, useful for understanding the clinical and pathological characteristics of patients, which could be applied to improve prevention and conduct in the face of infections. It is therefore understood the relevance of filling in the patient's vaccination status, as well as the DAS-28 classification for future studies comparing disease activity with the incidence of infection.

**KEY-WORDS:** Rheumatoid Arthritis (RA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Immunosuppression.

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Principais medicamentos utilizados no tratamento de Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico. ....	7
<b>Tabela 2</b> – Diagnóstico de doenças reumatológicas dos pacientes Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....	10
<b>Tabela 3</b> – Características sociodemográficas dos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....	10
<b>Tabela 4</b> – Média de idade do diagnóstico nos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....	10
<b>Tabela 5</b> – Características clínicas dos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....	10
<b>Tabela 6</b> – Comorbidades dos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....	10
<b>Tabela 7</b> – Classificação DAS-28 nos pacientes com Artrite Reumatoide acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....	10
<b>Tabela 8</b> – Imunizações dos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....	10
<b>Tabela 9</b> – Tipos de infecções em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....	10
<b>Tabela 10</b> – Agentes etiológicos de infecções em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....	10

**Tabela 11** – Idade e infecções em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....10

**Tabela 12** – Idade e agentes etiológicos das infecções em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....10

**Tabela 13** – Uso de imunobiológicos e presença de infecções em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....10

**Tabela 14** – Medicamentos utilizados durante as Infecções do Trato Urinário em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará. ....10

**Tabela 15** – Classificação da corticoterapia de acordo com a dosagem. ....10

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	10
2	HIPÓTESE .....	15
3	OBJETIVOS .....	16
3.1	Objetivo Geral .....	16
3.2	Objetivos específicos .....	16
4	METODOLOGIA .....	17
4.1	Aspectos Éticos.....	17
4.2	Tipo de Estudo .....	17
4.3	Local .....	17
4.4	Instrumento de Coleta e Base de Dados .....	17
4.5	Variáveis Do Estudo.....	18
4.6	Critérios de Inclusão.....	18
4.7	Critérios de Exclusão .....	18
4.8	Método de Análise de Dados .....	18
5	RESULTADOS .....	20
6	DISCUSSÃO .....	29
7	CONCLUSÃO .....	37
8	REFERÊNCIAS .....	39

## 1 INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) e o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) são doenças inflamatórias crônicas sistêmicas, de caráter autoimune. Ambas com predileção por mulheres, sendo a AR mais comum na faixa etária de 30 a 50 anos e o LES em mulheres em idade fértil dos 20 aos 30 anos de idade, estando comumente associadas à incapacidade funcional e à redução na qualidade de vida<sup>1,2</sup>. No Brasil, a AR afeta até 1% da população, com um número aproximado de 1.300.000 pessoas, enquanto a estimativa de novos casos de LES chega à 8,7 a cada 100.000 pessoas<sup>3,4</sup>.

A AR inicia com uma desregulação do sistema imune do hospedeiro, geneticamente suscetível, na qual após a exposição antígenos desconhecidos provoca uma resposta imunológica persistente e formação de imunocomplexos que se depositam preferencialmente nas membranas sinoviais das articulações, levando à uma infiltração leucocitária e à inflamação crônica.<sup>2</sup> A fisiopatologia da AR envolve a membrana sinovial (MS) como o sítio primário, onde ocorre hiperplasia celular e processo inflamatório<sup>5</sup>. Nela há a invasão de um grande número de células do sistema imune por meio da liberação de citocinas responsáveis pela regulação da comunicação celular. A produção de citocinas, como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), causa um desequilíbrio entre a produção e reabsorção óssea ao ativar um maior número de osteoclastos aumentando a reabsorção<sup>6</sup>. A presença de autoanticorpos capazes de formar estes componentes imunes já é muito bem definida na literatura atual. Entre os anticorpos identificados estão: fator reumatoide (FR), anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) e antivimentina citrulinada (anti-Sa)<sup>7</sup>. Ademais, a presença desses autoanticorpos são de grande importância para a avaliação da doença, uma vez que são abordados nos critérios diagnósticos para a AR e também correlacionados com o prognóstico da doença.

O desenvolvimento da doença decorre de uma junção entre diversos fatores, sendo eles fatores genéticos e ambientais. Ou seja, são indivíduos previamente hígidos os quais tem mais susceptibilidade genética para o desenvolvimento da AR, que em algum momento ao serem expostos a algum “gatilho” podem desencadear essa resposta imunológica persistente e desequilibrada. Os “gatilhos” variam de processos infecções, como os causados pelo vírus Epstein-Barr, ao tabagismo<sup>2</sup>.

Os pacientes com AR possuem manifestações clínicas características de uma poliartrite, causando dor, rigidez matinal, dano articular e deformidades,

principalmente em articulações do punho e interfalangeanas proximais das mãos de forma simétrica<sup>1</sup>.

O LES por sua vez tem um componente genético de grande importância, sendo associado à presença dos genes HLA-DR2 ou DR3, além de fatores hormonais e ambientais os quais também têm influência na patogênese da doença. O LES pode ter múltiplas manifestações clínicas, acometendo diversos órgãos e sistemas, como a pele, os rins, o sistema nervoso central, cardiovascular e hematopoiético<sup>2,4</sup>. Semelhante a AR, o LES decorre de anormalidades na resposta imune do hospedeiro, levando à produção de auto-anticorpos e formação de imunocomplexos que resultam nas manifestações da doença. Vários auto-anticorpos que atuam no lúpus já foram identificados, como anticorpos anti-nucleares, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP e anticorpos anti-fosfolípidos, alguns mais associados a diferentes sítios da doença<sup>8</sup>.

Tendo em vista o amplo caráter autoimune da AR e do LES, o seu manejo é baseado principalmente em glicocorticoides, imunossupressores e agentes biológicos<sup>9</sup>. Com o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença e as ações das citocinas, foi possível o desenvolvimento, no final do século XX, de terapias que agem no fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e outros mecanismos, interrompendo algumas das vias pró-inflamatórias. Entretanto, com suas naturezas de diminuir a resposta imune do hospedeiro para diminuir a morbimortalidade das doenças, essas medicações também tornam o paciente mais suscetível à infecções, em virtude de um estado imunossuprimido<sup>10</sup>.

Atualmente, a principal linha de tratamento para a artrite reumatoide é formada por medicações conhecidas como *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) sintéticas (ou não biológicas), como o metotrexato, leflunomida, azatioprina e ciclosporina<sup>1</sup>. Os principais representantes e o mecanismo de ação dos medicamentos se encontram na Tabela 1<sup>11,12</sup>.

**Tabela 1** – Principais medicamentos utilizados no tratamento de Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Classe	Representantes	Mecanismo de ação	Imunossupressor
<b>DMARD's sintéticos</b>	Metotrexato	Inibidor seletivo da enzima dihidrofolato redutase. Efeito na AR não é totalmente conhecido	SIM
	Leflunomida	Reduz a proliferação de células T	SIM
	Sufassalazina	Inibe a síntese de IL-1 e TNF-alfa, a proliferação de células B e a migração de leucócitos	SIM
	Hidroxicloroquina	Efeitos anti-inflamatórios com a inibição da síntese de IL-1 e a proliferação de linfócitos	NÃO
<b>DMARD's biológicos</b>	<b>Anti-TNF</b>		
	Adalimumabe		
	Certolizumabe		
	Golimumabe	Bloqueadores do TNF	SIM
	Infliximabe		
	Etanercept		
	Abatacept	Bloqueador da coestimulação do linfócito T	SIM
	Tocilizumabe	Bloqueador do receptor de IL6	
	Rituximabe	Depletor de linfócito B	
<b>DMARD's sintéticos alvo-específicos</b>	Tofacitinibe	Inibição da enzima responsável pela transdução dos sinais mediados por citocinas	SIM
	Baricitinibe		

<b>Classe</b>	<b>Representantes</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Imunossupressor</b>
	Micofenolato	Restringe a proliferação de linfócitos T e B e reduz a produção de linfócitos T citotóxicos	SIM
<b>Mostardas nitrogenadas</b>	Ciclofosfamida	Interferência na síntese de DNA das células (linfócitos). Reduz níveis circulantes de anticorpos e imunocomplexos	SIM
	Azatioprina	Interferência na síntese de DNA	SIM
<b>Corticoides</b>	Prednisona Prednisolona Deflazacorte	Restrição da proliferação das células T helper	SIM

AR: Artrite Reumatoide; IL-1: Interleucina-1; TNF: fator de necrose tumoral. Fontes: RANG (2016); CARVALHO (2019).

Apesar de tais drogas serem muito eficientes na maioria dos quadros, alguns pacientes não apresentam redução na atividade da doença, característica avaliada a partir do DAS 28, ou não toleram a medicação devido aos efeitos colaterais (epigastralgia, diarreia, melena). Além disso, possuem efeito teratogênico e podem aumentar os marcadores de lesão hepática no contexto de consumo regular de álcool, o que gera a proibição de seu uso<sup>13</sup>.

As terapias com fator de necrose anti-tumoral revolucionaram a forma de tratamento das doenças reumatológicas. Evidências apontam que os pacientes tratados precocemente com terapias anti-TNF apresentam menor progressão radiográfica e melhor resultado funcional. Uma das principais preocupações com relação ao tratamento são as prováveis sequelas da inibição do TNF<sup>3</sup>. Apesar de serem bem tolerados, devido ao aumento de risco de infecção, pacientes elegíveis para o uso de anti-TNF-alfa necessitam exames de rastreio para tuberculose (TB) e hepatites, como raio-X de tórax, HbsAg e anti-HBS<sup>14</sup>.

Quando analisados fatores externos com a ocorrência de infecções nos pacientes em uso de imunossupressores, percebe-se uma correlação com

comorbidades, estilo de vida e a atividade da doença. Há estudos que relacionam idade avançada, doenças crônicas (diabetes mellitus e hipertensão), tabagismo e limitação funcional com o aumento de infecções graves<sup>13</sup>.

Em relação aos tipos de infecção, as chamadas infecções oportunistas têm grande associação com os imunossuprimidos. São definidas de acordo com os seguintes organismos: *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Pneumocystis jirovecii*, *Actinomyces*, *Legionella*, *Listeria*, *Nocardia*, *Salmonella*, tuberculose e micobactéria não tuberculosa, *Toxoplasma*, *Herpes zoster* e vírus John Cunningham<sup>15</sup>.

No que se refere, a classificação do episódio infeccioso, em alguns casos, podem apresentar-se como um quadro grave. De acordo com o guia para ensaios clínicos da *Food and Drug Administration* (FDA), infecções graves são definidas como um importante efeito adverso. Para o quadro infeccioso ser considerado como grave é essencial que o paciente apresente pelo menos um dos seguintes critérios: (1) Causou incapacidade significativa; (2) apresentava risco de vida; (3) intervenção médica ou cirúrgica imprescindível a fim de evitar resultados críticos; (4) hospitalização necessária; ou (5) resultou em morte<sup>16</sup>.

## 2 HIPÓTESE

Devido à natureza tanto das doenças reumatológicas como Lupus eritematoso sistêmico e a Artrite reumatoide de alterar a resposta imunológica dos seus portadores, a própria terapia imunossupressora com DMARD's sintéticos e biológicos também podem aumentar o risco de quadros infecciosos. Assim, acredita-se que esses indivíduos terão mais quadros infecciosos e piores desfechos em relação aos que não realizam este tipo de tratamento. Além disso, ainda são necessários mais estudos comparando o risco de infecções entre essas duas patologias. Também acredita-se em um risco ainda maior dose-dependente.

Diversos estudos já foram feitos relacionando o risco de infecções de patologias específicas com o uso de DMARD's ou Imunobiológicos. Entretanto, ainda faltam evidências comparando o risco de infecções entre os dois, bem como dados avaliando o efeito destes no prognósticos de doenças causadas por novas cepas de patógenos já conhecidos, como o corona vírus.

Muito se teme quanto aos pacientes que realizam terapias imunossupressoras estarem mais suscetíveis a infecções e evolução para formas mais graves da quadros infecciosos.

Devido a isto, é valido uma avaliação quanto aos possíveis desfechos das patologias infecciosas quando associadas a pacientes com comorbidades, em uso de tratamentos imunossupressores.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

- Identificar as infecções mais frequentes entre os pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Correlacionar o uso de imunobiológicos e imunossupressores na incidência de doenças infecciosas.
- Correlacionar o prognóstico de doenças infectocontagiosas em pacientes em uso de imunossupressores.
- Identificar a adesão a vacinação da antipneumocócica e da COVID-19 nos pacientes em acompanhamento no ambulatório de reumatologia do CEMEC.
- Definir o perfil epidemiológico dos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico em acompanhamento no ambulatório de reumatologia do CEMEC.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Aspectos Éticos**

O presente trabalho segue os preceitos propostos pelo código de Nuremberg, e declaração Helsinque que rege pesquisas em seres humanos. Os protocolos foram aprovados pelo comitê de ética submetido. O trabalho em questão utilizou o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) (ANEXO A) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B). Desta maneira, os pesquisadores se comprometeram em assegurar a confidencialidade dos dados, preservando integralmente o anonimato da identidade do participante, garantindo o sigilo das informações prestadas ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

### **4.2 Tipo de Estudo**

Conduziu-se um estudo de caráter transversal, observacional e descritivo, havendo a obtenção de dados por meio da aplicação de um questionário pelos alunos para preenchimento de dados dos pacientes durante consulta ou informações contidas nos prontuários dos pacientes em acompanhamento do ambulatório de reumatologia do Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC).

### **4.3 Local**

O estudo foi realizado no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC) no município de Belém, Pará, por um período de 3 meses a contar da data da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

### **4.4 Instrumento de Coleta e Base de Dados**

O levantamento de dados referentes aos pacientes ocorreu pela aplicação de um questionário para coleta dos dados durante os atendimentos no ambulatório de reumatologia do CEMEC entre o período de janeiro a fevereiro de 2023 e por meio de revisão de prontuários.

#### **4.5 Variáveis Do Estudo**

Os itens a serem relacionados com o perfil epidemiológico traçado são dados como idade, sexo, classificação de atividade de doença (DAS 28), infecções apresentadas com o tratamento realizado durante o período e imunizações realizadas.

#### **4.6 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico diagnosticados pelos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), maiores de 18 anos, em acompanhamento regular no CEMEC com pelo menos duas consultas por ano e realizem as consultas nos dias referentes as doenças reumatológicas de manejo complexo (falha terapêutica, efeitos adversos recorrentes ou graves, realizando pulsoterapia e/ou tratamento com imunobiológicos).

#### **4.7 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos indivíduos com prontuários sem preenchimento, pacientes sem drogas modificadora de doenças (DMARD`s), biológicos ou corticoides e pacientes com baixa adesão ao tratamento.

#### **4.8 Método de Análise de Dados**

Os dados foram organizados no programa Microsoft Excel 2010. Os gráficos e tabelas foram construídos com as ferramentas disponíveis nos programas Microsoft Word, Excel e Bioestat 5.5. Todos os testes foram executados com o auxílio do software Bioestat 5.5. As variáveis quantitativas foram descritas por mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão e as variáveis qualitativas por frequência e percentagem. Foram calculados intervalos de confiança de 95% para a proporção para inferir como as prevalências se comportam em relação à população de onde foram obtidas. A independência ou associação entre duas variáveis categóricas foi testada pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme o caso e as associações significativas foram detalhadas pela análise de resíduos padronizados, para identificar as categorias que mais contribuíram para o resultado. Para comparar uma variável numérica entre dois grupos foi utilizado o teste t de Student, ou o

equivalente não paramétrico teste de Mann-Whitney. Os resultados com  $p \leq 0,05$  (bilateral) foram considerados estatisticamente significativos.

## 5 RESULTADOS

Foram incluídos 75 pacientes na pesquisa. Pouco mais da metade (40 ou 53,3%) possuía LES. Para acessar generalizabilidade, foram calculados intervalos de confiança de 95% para a proporção, representados abaixo. Quanto mais estreito for o intervalo, maior a certeza da proporção na população que é representada por esta amostra (Tabela 2).

**Tabela 2** – Diagnóstico de doenças reumatológicas dos pacientes Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Frequência	Porcentagem	IC95%
<b>Doença Reumatológica</b>			
AR	35	46,7	35,2 - 58,5
LES	40	53,3	41,5 - 64,8

As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=75). IC95%: Intervalo de confiança de 95% para a prevalência. Fonte: Elaborado pelos autores.

A presença de LES e AR a faixa etária dos pacientes se associaram de forma significativa ( $p=0,001$ ): dos indivíduos com LES, 47,5% tinham idade de 18 a 39 anos, sendo essa proporção maior que o esperado pelo teste estatístico ( $\dagger$ ); dos indivíduos com AR, 8 (22,9%) tinham idade de 60 a 77 anos, sendo essa proporção maior ( $\dagger$ ) que o esperado (Tabela 3). Em outras palavras, houve significativamente mais pacientes com AR entre idosos.

**Tabela 3** – Características sociodemográficas dos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Geral	AR (n=35)	LES (n=40)	p-valor
<b>Sexo</b>				1,000 <sup>2</sup>
Feminino	71 (94,7)	33 (94,3)	38 (95,0)	
Masculino	4 (5,3)	2 (5,7)	2 (5,0)	
<b>Idade</b>				0,001 <sup>1</sup>
De 18 a 39 anos	23 (30,7)	4 (11,4)*	19 (47,5) $\dagger$	
De 40 a 59 anos	42 (56,0)	23 (65,7)	19 (47,5)	
De 60 a 77 anos	10 (13,3)	8 (22,9) $\dagger$	2 (5,0)*	

<b>Etnia</b>				0,105 <sup>1</sup>
Branca	5 (7,1)	1 (3,2)	4 (10,3)	
Negro	7 (10,0)	1 (3,2)	6 (15,4)	
Parda	58 (82,9)	29 (93,5)	29 (74,4)	

As variáveis categóricas são exibidas como n (%). As percentagens são relativas ao total de cada coluna. <sup>1</sup>: Teste do qui-quadrado. <sup>2</sup>: Teste Exato de Fisher. \*: esta frequência foi inferior ao que seria esperado ao acaso. †: Essa frequência foi superior ao esperado. Fonte: Elaborado pelos autores.

A média de idade durante o diagnóstico de artrite reumatoide foi de 38 anos, enquanto a média de idade do lúpus eritematoso sistêmico foi de 30 anos.

**Tabela 4** – Média de idade do diagnóstico nos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	AR (n=32)	LES (n=38)
<b>Média de idade do diagnóstico</b>	38 ± 11,7	30 ± 12,9

São considerados os pacientes com a data do diagnóstico registrada no prontuário. As variáveis numéricas são representadas como média ± desvio padrão. Fonte: Elaborado pelos autores.

A maioria dos pacientes (74,7%) possuía comorbidades, sendo que, entre os pacientes com AR a percentagem era 71,4% e 77,5% entre pacientes com LES, porém, sem diferença significativa entre os grupos. 60% tinham histórico de infecção e apenas 4 indivíduos (5,3%) haviam sido internados (Tabela 5).

**Tabela 5** – Características clínicas dos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Geral	AR (n=35)	LES (n=40)	p-valor
<b>Possui Comorbidades</b>				0,736 <sup>1</sup>
Não	19 (25,3)	10 (28,6)	9 (22,5)	
Sim	56 (74,7)	25 (71,4)	31 (77,5)	
<b>Histórico de Infecção</b>				0,479 <sup>1</sup>
Não	30 (40,0)	16 (45,7)	14 (35,0)	
Sim	45 (60,0)	19 (54,3)	26 (65,0)	

<b>Internações</b>				1,000 <sup>2</sup>
Não	71 (94,7)	33 (94,3)	38 (95,0)	
Sim	4 (5,3)	2 (5,7)	2 (5,0)	

As variáveis categóricas são exibidas como n (%). As percentagens são relativas ao total de cada coluna. <sup>1</sup>: Teste do qui-quadrado. <sup>2</sup>: Teste Exato de Fisher. Fonte: Elaborado pelos autores.

As comorbidades mais frequentes estão dispostas na tabela 6, sendo HAS a mais comum tanto em pacientes com AR quanto em pacientes com LES. Observou-se quanto à osteoporose, que houve associação significativa quando comparado os dois grupos ( $p=0,007$ ): dos indivíduos com LES, 96,8% não tinham osteoporose, sendo essa proporção maior que o esperado pelo teste estatístico ( $\dagger$ ); dos indivíduos com AR, 8 (33,3%) tinham osteoporose, sendo essa proporção maior ( $\dagger$ ) que o esperado. Houve associação significativa entre doença reumatológica e osteoartrite ( $p=0,031$ ): na LES, 100% não tinham osteoartrite, sendo essa proporção maior que o esperado pelo teste estatístico; dos indivíduos com AR, 16,7% tinham osteoartrite, sendo essa proporção maior que o esperado (Tabela 6).

**Tabela 6** – Comorbidades dos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Geral	AR (n=24)	LES (n=31)	p-valor
<b>HAS</b>				0,747 <sup>1</sup>
Não	30 (54,5)	12 (50,0)	18 (58,1)	
Sim	25 (45,5)	12 (50,0)	13 (41,9)	
<b>Dislipidemia</b>				0,862 <sup>1</sup>
Não	43 (78,2)	18 (75,0)	25 (80,6)	
Sim	12 (21,8)	6 (25,0)	6 (19,4)	
<b>Osteoporose</b>				0,007 <sup>2</sup>
Não	46 (83,6)	16 (66,7)*	30 (96,8) $\dagger$	
Sim	9 (16,4)	8 (33,3) $\dagger$	1 (3,2)*	
<b>DM2</b>				0,387 <sup>2</sup>
Não	49 (89,1)	20 (83,3)	29 (93,5)	
Sim	6 (10,9)	4 (16,7)	2 (6,5)	
<b>Fibromialgia</b>				1,000 <sup>2</sup>
Não	49 (89,1)	21 (87,5)	28 (90,3)	

Sim	6 (10,9)	3 (12,5)	3 (9,7)	
<b>Sjorgen</b>				0,387 <sup>2</sup>
Não	49 (89,1)	20 (83,3)	29 (93,5)	
Sim	6 (10,9)	4 (16,7)	2 (6,5)	
<b>Obesidade</b>				1,000 <sup>2</sup>
Não	50 (90,9)	22 (91,7)	28 (90,3)	
Sim	5 (9,1)	2 (8,3)	3 (9,7)	
<b>Osteoartrite</b>				0,031 <sup>2</sup>
Não	51 (92,7)	20 (83,3)*	31 (100,0)†	
Sim	4 (7,3)	4 (16,7)†	0 (0,0)*	
<b>DRC</b>				0,248 <sup>2</sup>
Não	52 (94,5)	24 (100,0)	28 (90,3)	
Sim	3 (5,5)	0 (0,0)	3 (9,7)	
<b>Outros</b>				1,000 <sup>1</sup>
Não	35 (63,6)	15 (62,5)	20 (64,5)	
Sim	20 (36,4)	9 (37,5)	11 (35,5)	

São considerados os pacientes com comorbidades. As variáveis categóricas são exibidas como n (%). As porcentagens são relativas ao total de cada coluna. <sup>1</sup>: Teste do qui-quadrado. <sup>2</sup>: Teste Exato de Fisher. \*: Essa frequência foi inferior ao que seria esperado ao acaso. †:Essa frequência foi superior ao esperado. Fonte: Elaborado pelos autores.

**Tabela 7** – Classificação DAS-28 nos pacientes com Artrite Reumatoide acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Mínimo	Máximo	Mediana	Média ± DP	Dados Válidos	Não informados
<b>DAS-28</b>	1,9	5,7	3,3	3,4 ± 1,1	10	25

São considerados os pacientes com AR. As variáveis numéricas são representadas como média ± desvio padrão. Fonte: Elaborado pelos autores.

A Tabela 8 demonstra a vacinação ou não dos pacientes em acompanhamento, bem como a quantidade de pacientes cujo prontuário não constava o estado vacinal.

**Tabela 8** – Imunizações dos pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Histórico de Vacinação		
	Sim	Não	Não sabe ou não registrado
<b>COVID-19</b>	40	1	34
<b>Pneumocócica 23</b>	6	17	52

Fonte: Elaborado pelos autores.

Entre os pacientes com AR, 19 (100%) não apresentaram candidíase, sendo essa proporção maior (†) que o esperado; dos indivíduos com LES, 23,1% tinham candidíase, numa proporção maior que o esperado (Tabela 9). Além disso, foi constatado que um dentre os três casos de tuberculose foi uma manifestação extrapulmonar com acometimento pleural.

**Tabela 9** – Tipos de infecções em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Geral	AR (n=19)	LES (n=26)	p-valor
<b>ITU</b>				0,973 <sup>1</sup>
Não	25 (55,6)	10 (52,6)	15 (57,7)	
Sim	20 (44,4)	9 (47,4)	11 (42,3)	
<b>COVID-19</b>				0,712 <sup>2</sup>
Não	36 (80,0)	16 (84,2)	20 (76,9)	
Sim	9 (20,0)	3 (15,8)	6 (23,1)	
<b>IVAI</b>				0,253 <sup>2</sup>
Não	37 (82,2)	14 (73,7)	23 (88,5)	
Sim	8 (17,8)	5 (26,3)	3 (11,5)	
<b>Candidíase</b>				0,032 <sup>2</sup>
Não	39 (86,7)	19 (100,0)†	20 (76,9)*	
Sim	6 (13,3)	0 (0,0)*	6 (23,1)†	
<b>IVAS</b>				1,000 <sup>2</sup>
Não	39 (86,7)	17 (89,5)	22 (84,6)	
Sim	6 (13,3)	2 (10,5)	4 (15,4)	
<b>Onicomicose</b>				0,069 <sup>2</sup>

Não	39 (86,7)	14 (73,7)	25 (96,2)	
Sim	6 (13,3)	5 (26,3)	1 (3,8)	
<b>Herpes Zóster</b>				1,000 <sup>2</sup>
Não	40 (88,9)	17 (89,5)	23 (88,5)	
Sim	5 (11,1)	2 (10,5)	3 (11,5)	
<b>ILTB</b>				0,295 <sup>2</sup>
Não	41 (91,1)	16 (84,2)	25 (96,2)	
Sim	4 (8,9)	3 (15,8)	1 (3,8)	
<b>Ptíriase Versicolor</b>				1,000 <sup>2</sup>
Não	42 (93,3)	18 (94,7)	24 (92,3)	
Sim	3 (6,7)	1 (5,3)	2 (7,7)	
<b>Tuberculose</b>				1,000 <sup>2</sup>
Não	42 (93,3)	18 (94,7)	24 (92,3)	
Sim	3 (6,7)	1 (5,3)	2 (7,7)	
<b>Outros</b>				1,000 <sup>1</sup>
Não	30 (66,7)	13 (68,4)	17 (65,4)	
Sim	15 (33,3)	6 (31,6)	9 (34,6)	

São considerados os pacientes com histórico de infecções. As variáveis categóricas são exibidas como n (%). As percentagens são relativas ao total de cada coluna. 1: Teste do qui-quadrado. 2: Teste Exato de Fisher. \*: Essa frequência foi inferior ao que seria esperado ao acaso. †: Essa frequência foi superior ao esperado. Fonte: Elaborado pelos autores.

**Tabela 10** – Agentes etiológicos de infecções em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Geral	AR (n=19)	LES (n=26)	p-valor
<b>Bactéria</b>				0,736 <sup>2</sup>
Não	11 (24,4)	4 (21,1)	7 (26,9)	
Sim	34 (75,6)	15 (78,9)	19 (73,1)	
<b>Fungo</b>				1,000 <sup>1</sup>
Não	28 (62,2)	12 (63,2)	16 (61,5)	
Sim	17 (37,8)	7 (36,8)	10 (38,5)	
<b>Vírus</b>				1,000 <sup>1</sup>
Não	32 (71,1)	14 (73,7)	18 (69,2)	
Sim	13 (28,9)	5 (26,3)	8 (30,8)	
<b>Ácaro</b>				1,000 <sup>2</sup>
Não	43 (95,6)	18 (94,7)	25 (96,2)	
Sim	2 (4,4)	1 (5,3)	1 (3,8)	

São considerados os pacientes com histórico de infecções. As variáveis categóricas são exibidas como n (%). As percentagens são relativas ao total de cada coluna. 1: Teste do qui-quadrado. 2: Teste Exato de Fisher. Fonte: Elaborado pelos autores.

A Tabela 11 compara as idades entre os pacientes que tiveram ou não cada uma das infecções. Por exemplo, a média de idade no grupo com ITU foi 47,8 anos  $\pm$  14,0 anos, um pouco maior que a média de idade no grupo sem a doença, porém, esta diferença não foi significativa ( $p=0,642$ ). Similarmente nas demais infecções.

**Tabela 11** – Idade e infecções em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Geral (n=45)	Não (n=25)	Sim (n=20)	p-valor
ITU	46,8 $\pm$ 13,1	45,9 $\pm$ 12,6	47,8 $\pm$ 14,0	0,642
COVID-19	46,8 $\pm$ 13,1	45,6 $\pm$ 13,0	51,6 $\pm$ 13,0	0,239
IVAI	46,8 $\pm$ 13,1	46,9 $\pm$ 13,3	45,9 $\pm$ 13,2	0,840
Candidíase	46,8 $\pm$ 13,1	47,6 $\pm$ 12,0	41,3 $\pm$ 19,3	0,471
IVAS	46,8 $\pm$ 13,1	47,4 $\pm$ 13,5	42,3 $\pm$ 10,2	0,307
Onicomiose	46,8 $\pm$ 13,1	45,9 $\pm$ 13,6	52,2 $\pm$ 8,3	0,153
Herpes Zóster	46,8 $\pm$ 13,1	47,7 $\pm$ 13,1	39,0 $\pm$ 11,6	0,176
ILTB	46,8 $\pm$ 13,1	45,7 $\pm$ 12,8	58,0 $\pm$ 12,8	0,148
Ptíriase Versicolor	46,8 $\pm$ 13,1	47,2 $\pm$ 13,1	40,3 $\pm$ 15,0	0,514
TB	46,8 $\pm$ 13,1	45,6 $\pm$ 12,4	63,0 $\pm$ 15,1	0,179
Outros	46,8 $\pm$ 13,1	49,3 $\pm$ 12,0	41,6 $\pm$ 14,2	0,082

São considerados os pacientes com histórico de infecções. As variáveis numéricas são representadas como média  $\pm$  desvio padrão. Em todos os casos foi utilizado o teste t de Student. Fonte: Elaborado pelos autores.

Com relação aos agentes etiológicos, Também estes não se associaram significativamente com a idade (Tabela 12).

**Tabela 12** – Idade e agentes etiológicos das infecções em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Geral (n=45)	Não (n=11)	Sim (n=34)	p-valor
Bactéria	46,8 $\pm$ 13,1	47,2 $\pm$ 11,1	46,6 $\pm$ 13,9	0,892 <sup>1</sup>
Fungo	46,8 $\pm$ 13,1	47,4 $\pm$ 11,9	45,7 $\pm$ 15,3	0,700 <sup>1</sup>
Vírus	46,8 $\pm$ 13,1	46,6 $\pm$ 12,9	47,2 $\pm$ 14,1	0,884 <sup>1</sup>
Ácaro	46,8 $\pm$ 13,1	46,5 $\pm$ 13,3	53,0 $\pm$ 7,1	-

São considerados os pacientes com histórico de infecções. As variáveis numéricas são representadas como média  $\pm$  desvio padrão. 1: Teste t de Student. Fonte: Elaborado pelos autores.

Em relação ao uso de imunobiológicos, houve associação significativa entre imunobiológicos e ILTB ( $p=0,040$ ): nos pacientes sem uso de imunobiológicos, 97,1%

não apresentaram ILTB, numa proporção maior que o esperado; dos indivíduos com uso de imunobiológicos, 3 (27,3%) foram diagnosticados com ILTB, sendo essa proporção maior que o esperado pelo teste estatístico (†). Em outras palavras, o uso de imunobiológicos foi significativamente maior nos pacientes com ILTB.

**Tabela 13** – Idade e infecções em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Geral	Sem Uso (n=34)	Imunobiológicos (n=11)	p-valor
<b>ITU</b>				0,500
Não	25 (55,6)	20 (58,8)	5 (45,5)	
Sim	20 (44,4)	14 (41,2)	6 (54,5)	
<b>COVID-19</b>				0,666
Não	36 (80,0)	28 (82,4)	8 (72,7)	
Sim	9 (20,0)	6 (17,6)	3 (27,3)	
<b>IVAI</b>				0,382
Não	37 (82,2)	29 (85,3)	8 (72,7)	
Sim	8 (17,8)	5 (14,7)	3 (27,3)	
<b>Candidíase</b>				0,311
Não	39 (86,7)	28 (82,4)	11 (100,0)	
Sim	6 (13,3)	6 (17,6)	0 (0,0)	
<b>IVAS</b>				0,146
Não	39 (86,7)	31 (91,2)	8 (72,7)	
Sim	6 (13,3)	3 (8,8)	3 (27,3)	
<b>Onicomicose</b>				0,146
Não	39 (86,7)	31 (91,2)	8 (72,7)	
Sim	6 (13,3)	3 (8,8)	3 (27,3)	
<b>Herpes Zóster</b>				1,000
Não	40 (88,9)	30 (88,2)	10 (90,9)	
Sim	5 (11,1)	4 (11,8)	1 (9,1)	
<b>ILTB</b>				0,040
Não	41 (91,1)	33 (97,1)†	8 (72,7)*	
Sim	4 (8,9)	1 (2,9)*	3 (27,3)†	
<b>Ptíriase Versicolor</b>				1,000
Não	42 (93,3)	32 (94,1)	10 (90,9)	
Sim	3 (6,7)	2 (5,9)	1 (9,1)	
<b>TB</b>				0,565
Não	42 (93,3)	31 (91,2)	11 (100,0)	
Sim	3 (6,7)	3 (8,8)	0 (0,0)	
<b>Outros</b>				0,026
Não	30 (66,7)	26 (76,5)†	4 (36,4)*	
Sim	15 (33,3)	8 (23,5)*	7 (63,6)†	

São considerados os pacientes com histórico de infecções. As variáveis categóricas são exibidas como n (%). As percentagens são relativas ao total de cada coluna. Em todos os casos foi utilizado o Teste Exato de Fisher. \*: Essa frequência foi inferior ao que seria esperado ao acaso. †: Essa frequência foi superior ao esperado. Fonte: Elaborado pelos autores.

A Tabela 14 exhibe e compara o uso de medicamentos durante os casos de infecção do trato urinário em pacientes com LES e AR. Havendo mais pacientes com AR utilizando azatioprina durante o quadro infeccioso ( $p=0,005$ ).

**Tabela 14** – Medicamentos utilizados durante as Infecções do Trato Urinário em pacientes com Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/CESUPA), de setembro de 2022 a fevereiro de 2023, Belém-Pará.

Variável	Geral	AR (n=9)	LES (n=11)	p-valor
<b>Prednisona</b>				0,617
Não	5 (25,0)	3 (33,3)	2 (18,2)	
Sim	15 (75,0)	6 (66,7)	9 (81,8)	
<b>Azatioprina</b>				0,005
Não	13 (65,0)	9 (100,0)†	4 (36,4)*	
Sim	7 (35,0)	0 (0,0)*	7 (63,6)†	
<b>Leflunomida</b>				0,127
Não	15 (75,0)	5 (55,6)	10 (90,9)	
Sim	5 (25,0)	4 (44,4)	1 (9,1)	
<b>MTX</b>				0,074
Não	17 (85,0)	6 (66,7)	11 (100,0)	
Sim	3 (15,0)	3 (33,3)	0 (0,0)	
<b>Abatacepte</b>				0,189
Não	18 (90,0)	7 (77,8)	11 (100,0)	
Sim	2 (10,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	
<b>Adalimumabe</b>				0,450
Não	19 (95,0)	8 (88,9)	11 (100,0)	
Sim	1 (5,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	
<b>Ciclofosfamida</b>				1,000
Não	19 (95,0)	9 (100,0)	10 (90,9)	
Sim	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	
<b>Deflazacorte</b>				0,450
Não	19 (95,0)	8 (88,9)	11 (100,0)	
Sim	1 (5,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	
<b>Outros</b>				0,285
Não	16 (80,0)	6 (66,7)	10 (90,9)	
Sim	4 (20,0)	3 (33,3)	1 (9,1)	

São considerados os pacientes com histórico de infecções. As variáveis categóricas são exibidas como n (%). As percentagens são relativas ao total de cada coluna. Em todos os casos foi utilizado o Teste Exato de Fisher. \*: Essa frequência foi inferior ao que seria esperado ao acaso. †: Essa frequência foi superior ao esperado. Fonte: Elaborado pelos autores.

## 6 DISCUSSÃO

A razão entre o número de mulheres diagnosticadas com lúpus ou artrite reumatoide pelo número de homens com as mesmas patologias varia entre as literaturas, porém é consenso que os indivíduos do sexo feminino são os mais afetados, tendo a AR razões entre 2:1 a 3:1 e o LES com razão de 10:1<sup>2,17-19</sup>.

Estudos sobre a epidemiologia da artrite reumatoide, especificamente na América Latina, demonstram uma razão de mulheres/homens com AR de até 7:1<sup>20</sup>. Em nosso estudo foi observado uma proporção ainda mais discrepante entre os pacientes, com valor de aproximadamente 16:1. Todavia, pode ser explicada por fatores relacionados com o sexo masculino, como uma possível menor procura por atendimento médico, além de uma investigação inadequada, por ser uma doença tipicamente feminina, levando a um diagnóstico tardio.

Um estudo de revisão de literatura realizado em 2004, identificou que homens buscam menos atendimento médico. Essa afirmação pode ser causada devido ao chamado “male socialization”, que se traduz como o comportamento tradicional masculino de ser “forte demais para possuir doenças”. A principal consequência dessa atitude é a relutância de procurar ajuda quando apresentam alguma enfermidade<sup>21</sup>.

A AR é uma das doenças reumáticas mais comuns, e ao analisar a epidemiologia existem poucos estudos populacionais e variações de critérios diagnósticos aplicados, fator que prejudica a definição de um consenso. A maioria dos estudos avaliando países desenvolvidos encontra uma prevalência de 0,5 a 1,0% da população, aumentando com a idade, variando de 0,3% para pessoas abaixo de 35 anos até 10% em pessoas acima de 65 anos. Alguns estudos apontam a redução da incidência da AR ao longo dos anos<sup>2,18,22</sup>. Em nossa pesquisa, a média de idade do diagnóstico em pacientes com AR é de 38 anos, com apenas seis menores de 30 anos. Diante disso, a amostra da pesquisa é composta majoritariamente por pacientes em imunossupressão acentuada devido à necessidade de tratamentos alternativos, como os biológicos, já que pacientes mais velhos tem menor chance de receber tratamentos “agressivos” comparados aos jovens<sup>23</sup>.

Um estudo brasileiro de 2004 evidenciou a prevalência da AR em 0,46%, sendo que 78,5% desses pacientes estavam na faixa etária de 35 a 74 anos. Estudo anterior, avaliando diversas macrorregiões do Brasil, encontrou uma prevalência variando de 0,2 a 1,0% da população.

De modo característico, o LES é mais prevalente em mulheres, principalmente na idade fértil, sendo que os primeiros sinais e sintomas iniciam-se entre a segunda e a terceira década de vida<sup>2</sup>. Além disso, um estudo coorte realizado com 1.790 pacientes demonstrou que o quadro clínico da doença geralmente se inicia próximo aos 31 anos<sup>19</sup>. Ao analisarmos nossos pacientes com LES, a média de idade do diagnóstico foi aos 30 anos, dado concordante com a literatura, porém encontramos a discrepante variável de idade entre 11 e 72 anos.

Em nossa pesquisa, a comparação entre as comorbidades dos pacientes com AR em relação aos com LES demonstrou uma correlação de osteoporose com a artrite reumatoide. Diversos estudos relatam maior frequência de osteoporose em pacientes com doenças reumatológicas, tanto pelos próprios efeitos das doenças no organismo, quanto pelas terapêuticas de escolha nesses pacientes<sup>11,24</sup>. Entretanto, ainda faltam estudos que comparem a prevalência de osteoporose entre AR e LES.

Nossos resultados demonstraram que dos 75 pacientes, 54% dos portadores de AR e 65% nos de LES relataram pelo menos um quadro infeccioso. Em um coorte realizado com 1.218 pessoas, divididos entre um grupo controle e pacientes com AR, constatou-se que os diagnosticados com artrite reumatoide haviam o dobro de risco para desenvolver infecções em comparação com os indivíduos sadios de mesmo gênero e idade.

### **Agente etiológico**

De acordo com as informações relatadas pelos pacientes ou contidas nos formulários como as hipóteses diagnósticas dos quadros infecciosos, o provável agente etiológico foi identificado com base no quadro clínico, tratamento empírico e/ou julgamento clínico do médico durante o atendimento. Em nossa análise, as bactérias apresentaram maior incidência nas doenças reumatológicas, seguida pelos fungos e vírus.

Em pacientes com LES, a bactéria é o patógeno mais associado aos processos infecciosos, seguida por vírus e fungos<sup>25</sup>. Concordante com a literatura, o presente estudo indica que o provável agente mais comum nas infecções em portadores de lúpus são as bactérias. Entretanto, ainda suscita-se uma dúvida quanto ao papel do tratamento medicamentoso com imunossupressores na frequência destes quadros

infecciosos, visto que as associações das diferentes medicações a infecção não foram avaliados neste estudo.

Estudos de Coorte e caso-controle que analisaram o uso de corticoide e a prevalência de infecções, concluíram que o maior risco foi associado às de origem bacteriana, porém em pacientes com AR houve uma maior relação com de causa viral<sup>26</sup>. Contrapondo os dados dos estudos acima, nossa análise encontrou uma maior prevalência de infecções de etiologia bacteriana (n=15) em pacientes com AR.

### **Infecções**

Ademais, verificou-se que as infecções mais recorrentes nesses pacientes foram as infecções urinárias, de via área inferior e de pele, respectivamente. Em relação as hospitalizações, as mais frequentes foram as infecções do trato respiratório<sup>25</sup>. Enquanto outros estudos coorte avaliando a relação entre infecção e LES, as mais prevalentes são as de pele, do trato respiratório e infecções urinárias, na devida ordem<sup>27</sup>. Esses dados vão contra os achados em nosso estudo, no qual as infecções mais frequentes em ambas as doenças foram as do trato urinário (ITU).

#### *Infecção do trato urinário*

A incidência de ITU em mulheres pode ser elevada devido a diversos fatores, como o comprimento reduzido do períneo, má higienização, principalmente após relações sexuais, entre outros. A incidência anual no sexo feminino pode chegar a 12%, e até os 32 anos cerca de 50% apresentarão pelo menos um quadro da infecção. A média de incidência é cerca de 0,7 episódios pessoa-ano<sup>28</sup>. No presente estudo, 47,8% apresentou ITU, sendo todos do sexo feminino, não havendo diferença significativa entre LES e AR. Quanto às medicações, foi visto associação com prednisona (n=15), hidroxiquina (n=8) e azatioprina (n=7), as duas últimas com o p valor < 0,05 (0,001 e 0,005).

#### *Candidíase*

O uso de imunossupressores afeta a atividade de células polimorfonucleares (macrófagos e linfócitos T), facilitando a proliferação de agentes oportunistas. Portanto, a imunossupressão facilita a instalação de infecção bacteriana, sendo necessário o uso de antibióticos para o tratamento, favorecendo modificações na flora

vaginal, o que frequentemente leva à proliferação de *Candida albicans* e, por consequência, candidíase<sup>24</sup>.

Aproximadamente 75% de toda a população feminina apresentará pelo menos um episódio de candidíase vaginal em toda sua vida e 5 a 10% terão mais de uma ocorrência<sup>29</sup>. Assim, ao analisarmos as 84 mulheres em nossa amostra, cerca de 6% (n= 5) tiveram candidíase, todas em tratamento para LES, e apenas três (3,5%) relataram ter mais de um episódio no período estudado.

Além disso, a revisão de literatura de Tsiodras et al.<sup>30</sup>, utilizou diferentes doenças em tratamento com infliximabe, adalimumabe e etanercepte, identificou 281 casos de infecções fúngicas invasivas; 23% desses foram associados à candidíase, porém apenas três ocorreram em pacientes com artrite reumatoide. Portanto, pode-se supor que a infecção pela *C. albicans* não apresenta grande prevalência em pacientes com AR, principalmente se tratados com anti-TNF, ou maiores riscos de recorrências comparados à população geral.

A candidíase oral ou esofágica tem sido classicamente associada à imunossuprimidos, sendo considerada uma infecção oportunista<sup>31</sup>. No presente estudo foram identificados 2 casos em pacientes com LES com tais infecções, podendo ser relacionadas tanto à própria doença de base devido à sua ação no sistema imune do hospedeiro ou associada à terapia imunossupressora.

Portanto, em vista de um processo infeccioso em pacientes reumatológicos, principalmente em tratamento com doses mais elevadas de imunossupressores, deve-se iniciar um tratamento rápido e adequado para a infecção. Atualmente, não há dados que determinem o uso otimizado de imunossupressores para evitar-se infecções<sup>11,24</sup>.

### **Corticoides**

A corticoterapia em doses baixas normalmente não geram complicações significativas, mas em doses elevadas ou uso prolongado, podem causar efeitos adversos graves, como supressão da resposta a infecções, síndrome de Cushing, osteoporose, hiperglicemia, entre outros<sup>11</sup>.

Como efeitos adversos são dose-dependente e a quantidade de corticoide varia individualmente de acordo com a atividade da doença, as dosagens administradas podem ser divididas em: baixas, moderadas, altas ou muito altas, além da pulsoterapia na nefrite lúpica (Tabela 15)<sup>32,33</sup>.

É sempre necessário buscar a menor dose possível, mas ainda manter a meta terapêutica de controle da doença até a desejada interrupção do corticoide ou mantê-lo na dose de manutenção ( $\leq 7,5$  mg/dia)<sup>32</sup>.

Em relação à prevalência de infecção nos pacientes utilizando glicocorticoides, dos 58 episódios infecções relatados durante o uso da prednisona, apenas 22,5% estavam dentro do objetivo de dose ( $\leq 7,5$  mg/dia)<sup>32</sup>.

Um estudo de caso-controle realizado em Quebec com 16.207 pacientes portadores de AR analisou o risco de infecção ao utilizarem glicocorticoides. A pesquisa concluiu que doses abaixo de 5 mg/dia de prednisona, não conferiam um risco aumentado, porém acima desse valor era progressivamente maior a probabilidade de infecção, principalmente se  $\geq 20$  mg/dia<sup>34</sup>.

Nos casos em que não há resposta ideal com a dose de manutenção, é indicada a associação com um segundo medicamento para evitar o uso excessivo de glicocorticoides. Além dos antimaláricos, entre as opções que comprovadamente são poupadoras de corticoide, destacam-se a azatioprina e o metotrexato<sup>32</sup>.

Além disso, a meta-análise realizada por Stuck, Minder e Frey afirma que a suscetibilidade de infecção não é apenas relacionada com o tratamento com prednisona, mas também com a severidade da doença de base<sup>33</sup>.

Entretanto, em nosso estudo, entre os 10 pacientes com registro de DAS 28, 8 pacientes não estavam em remissão da doença, dentre eles apenas 3 possuem histórico de infecção no período avaliado. Indicando que a prevalência de infecção está mais associada com o esquema terapêutico do que a atividade da doença.

**Tabela 15** - Classificação da corticoterapia de acordo com a dosagem.

Classificação	Dose
Baixa	0,125 mg/kg/dia
Dose moderada	0,125 a 0,5 mg/kg/dia
Dose alta	0,6 a 1 mg/kg/dia
Dose muito alta	1 a 2 mg/kg/dia
Pulsoterapia: Metilprednisolona endovenosa	15 a 20 mg/kg/dia por cerca de três dias consecutivos

Fonte: BORBA (2008).

Dose de prednisona	Quadro infecções apresentados Geral (n=58)		
	AR (n=26)	LES (n=32)	

≤ 7,5 mg/dia	13	8	5
7,6-9,9 mg/dia	3	3	0
10-14,9 mg/dia	19	7	12
15-19,9 mg/dia	8	5	3
20-39,9 mg/dia	9	2	7
≥ 40 mg/dia	5	0	5
Não informado	1	1	0

**Tabela 16** – Doses de prednisona de acordo com o número de infecções apresentadas.

Fonte: Elaborado pelos autores.

### Hospitalização

O risco de infecções que necessitam de hospitalização parece ser mais elevado durante exposição à ciclofosfamida e glicocorticóides. Em contrapartida, a azatioprina foi associada a um risco moderado<sup>35</sup>.

A ciclofosfamida é comumente utilizado durante um acometimento severo relacionado ao lúpus. Durante um estudo retrospectivo com 100 pacientes lúpicos em tratamento com a medicação, foram identificados 45 pacientes com histórico de infecção durante a exposição, sendo 26 desses por agentes bacterianos. Concomitantemente, o “Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT)” identificou que doses mais baixas de ciclofosfamida foram associadas a menores riscos de infecção<sup>31</sup>.

Correlacionado com o presente estudo, das 4 hospitalizações presente, apenas uma encontrava-se em pulsoterapia com metilprednisona e ciclofosfamida. Tal achado, pode associar a ciclofosfamida a maior severidade de infecções, porém faz se necessário maiores estudos sobre o tema.

### Vacinação

A vacinação é a medida preventiva de maior impacto na diminuição da ocorrência de infecção em qualquer faixa etária<sup>36</sup>. O cartão vacinal deve ser sempre revisando durante as consultas e atualizado quando necessário.

Algumas das vacinas podem ter sua imunogenicidade diminuída, dependendo do estado de imunossupressão; porém, a literatura tem demonstrado segurança na administração da maioria das vacinas, no sentido de não induzir piora na atividade ou na reativação de manifestações das doenças reumáticas.<sup>36</sup> Além do maior risco de exposição, a progressão da infecção costuma ser mais rápida em imunocomprometidos<sup>24</sup>.

As mais seguras entre as recomendadas são as vacinas inativadas. A grande vantagem é a total ausência de potencial infeccioso do agente, ou seja, não desencadeiam a doença, mas geram imunidade contra o patógeno<sup>36</sup>.

#### *Vacina antipneumocócica*

É uma vacina de vírus inativo contra o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo). No Brasil, a apresentação disponível para a faixa etária adulta é a polissacarídica (Pn23), vacina polivalente preparada com polissacarídeos capsulares bacterianos purificados, contendo 23 sorotipos do pneumococo<sup>36</sup>.

Paciente com AR possuem maior número de processos infecciosos do trato respiratório em comparação à população em geral<sup>37</sup>. Nesse contexto, a realização de vacinação contra *Streptococcus pneumoniae* é de grande relevância no cuidado dos pacientes com AR.

O uso isolado do MTX ou combinado a alguns anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) pode diminuir a eficácia da vacina, enquanto o uso isolado desses biológicos não altera a resposta vacinal. Assim, o momento ideal para realizar a vacinação é antes da introdução dos DMARDs sintéticas ou biológicas. Nessa população, é aplicada em dose única com apenas um reforço 5 anos após a dose inicial<sup>36</sup>.

Apenas uma dose da Pn23 pode reduzir a incidência de pneumonias por até 10 anos em pacientes em uso de MTX. Entretanto, a vacinação muitas vezes não é vista como prioritária na rotina do atendimento reumatológico, deixando grande parcela dos pacientes desprotegidos contra doenças infecciosas passíveis de prevenção<sup>36</sup>.

Durante a coleta de dados do presente estudo encontram grande dificuldade no acesso ou ao não preenchimento das informações nos prontuários, em especial sobre o histórico vacinal. Em relação a pneumo 23, dos 75 pacientes avaliados, apenas 30,6% sabiam seu histórico vacinal ou constavam em prontuário. Ademais, somente 6 pacientes relataram ter tomado a vacina nos últimos anos.

Os achados obtidos trazem uma reflexão para a necessidade de introdução de meios mais perceptíveis de identificação do histórico vacinal, incluindo vacinas, doses e data da última aplicação. Além da conscientização do paciente sobre a função e a importância da vacinação.

### *Vacina COVID-19*

Durante a realização do atual estudo, não haviam dados suficientes na literatura sobre a associação da vacina COVID-19 com doenças reumatológicas.

## 7 CONCLUSÃO

A infecção mais frequentes foi a ITU em ambas as doenças reumatológicas, seguida pelo COVID-19 e infecções de via aérea inferior. Observou-se uma correlação significativa entre a candidíase e o LES. Quanto ao prognóstico, observou-se que a grande maioria dos quadros infecciosos foram resolvidos ambulatorialmente, sem complicações ou necessidade de internação.

Durante o episódio de infecção, as medicações mais utilizadas para o tratamento da AR, foram a prednisona e a leflunomida. Enquanto, no LES havia a predominância da prednisona e da azatioprina. Dentre os quadros infecciosos que necessitaram de hospitalização, apenas um estava em uso de medicação imunossupressora mais potente, como a pulsoterapia com ciclofosfamida.

Em relação ao agente etiológico dos processos infecciosos apresentados, os de etiologia bacteriana foram os mais frequente, seguida pelas infecções fúngicas. Não houve dados suficientes na pesquisa para associar a etiologia com a gravidade do quadro.

A análise do presente estudo permitiu a identificação do seguinte perfil epidemiológico nos pacientes com artrite reumatoide em acompanhamento no CEMEC: Sexo feminino, entre 40 e 59 anos, raça parda, dentre as comorbidades, a mais associada foi a osteoporose. Ao analisarmos os dados do lúpus eritematoso sistêmico, encontramos o perfil: Sexo feminino, com média de idade variando entre 18 e 59 anos, raça parda.

Este estudo foi relevante para o entendimento das infecções mais prevalentes em pacientes com doenças reumatológicas; conhecer o perfil de morbidade desses pacientes pode auxiliar no planejamento de medidas de prevenção de infecções e futuras complicações.

O preenchimento incompleto dos prontuários tornou-se um importante limitador desta pesquisa, visto que a maioria não sabe e/ou não é informado se foi realizado; A vacina antipneumocócica é a mais afetada por essa problemática, em vista não conseguíamos concluir o status vacinal de 52 pacientes dos 75 analisados. Enquanto na vacina da COVID-19, todos os pacientes questionados sabiam informar sobre a realização e a quantidade de doses aplicadas, porém tal dado foi de difícil acesso nos prontuários.

Além disso, outro obstáculo encontrado na coleta de dados foram os registros da atividade da doença por meio do DAS 28, o qual somente foi preenchido em 28,5%

dos pacientes com Artrite Reumatoide, não podendo ser feita a associação entre medicação em uso, histórico de infecção e atividade da AR.

Para resolução das problemáticas apresentadas, sugere-se a criação de um protocolo específico para a reumatologia utilizado durante as consultas reumatológicas, com abas referentes a vacinação, histórico de infecção, classificação DAS 28 e medicações previamente utilizadas.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Cabral VP, Andrade CA, Passos SR, Martins MD, Hökerberg YH. Severe infection in patients with rheumatoid arthritis taking anakinra, rituximab, or abatacept: a systematic review of observational studies. *Revista brasileira de reumatologia*. 2016 Nov;56:543-50.
2. Manual de Clínica Médica – USP. Volume 5: doenças endócrinas e metabólicas, doenças ósseas, doenças reumatológicas. 2. Ed. Barueri, SP. Manole: 2016.
3. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. A systematic review of the influence of anti-TNF on infection rates in patients with rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53:501-15.
4. Santos SCD, Thiengo PCS, Gallasch CH, et al. Principais cuidados de enfermagem aos pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico: relato de experiência. *Revista Pró-univerSUS*. 2019. 10 (2): 39- 47.
5. Macedo RB, Kakehasi AM, Melo de Andrade MV. Ação da IL33 na artrite reumatoide: contribuição para a fisiopatologia. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2016 Sep;56:451-7.
6. Pereira IA, Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Fronza LS, Bertolo MB, Freitas MV, Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RD, Lima RA. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012;52:483-95.
7. van Delft MA, Huizinga TW. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*. 2020 Jun 1;110:102392.
8. de Magalhães HA, de Oliveira AD, de Oliveira CF, Miranda GM, de Oliveira MM, Novacki RA, Sotti TP, Prates LS. Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021 Nov 9;4(6):24074-84.
9. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*. 2013 Jan 1;52(1):53-61.
10. Aguiar FS, Mello FC. A tuberculose latente e o uso de imunomoduladores. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019 Dec 9;45.

11. Farmacologia. Rang, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8a edição, 2016.
12. CARVALHO, Marco Antonio P. et al. Reumatologia: diagnóstico e tratamento. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019, 814. p.
13. Downey C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: a literature review. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016 Jun;19(6):536-50.
14. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, Puppo F. Infection risk associated with anti-TNF- $\alpha$  agents: a review. *Expert opinion on drug safety*. 2015 Apr 3;14(4):571-82.
15. Aikawa NE, Rosa DT, Del Negro G, Moraes JC, Ribeiro A, Saad CG, Silva CA, Bonfá E. Infecção sistêmica e localizada por *Candida* spp. em pacientes reumatológicos em terapia anti-TNF. *Revista brasileira de reumatologia*. 2016 Nov;56:478-82.
16. FDA [internet]. USA: FDA; 2016. What is a serious adverse event? [Cited 2023 March 19]. First Page. Available from: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>.
17. Lockshin MD. Sex ratio and rheumatic disease: excerpts from an Institute of Medicine report. *Lupus*. 2002 Oct;11(10):662-6.
18. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2005 Mar 1;4(3):130-6.
19. Feng JB, Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, Pan FM, Xu SQ, Ye DQ. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatology international*. 2010 Jun;30:1017-23.
20. Cardiel MH. Latin-American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (Panlar), Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (Gladar), First Latin-American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(sSuppl 2).
21. Galdas PM, Cheater F, Marshall P. Men and health help-seeking behaviour: literature review. *Journal of advanced nursing*. 2005 Mar;49(6):616-23.
22. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia / editores Samuel Katsuyuki Shinjo, Caio Moreira; editores associados José Tupinambá Sousa

Vasconcelos, João Francisco Marques Neto, Sebastião Cezar Radominski. - 2. ed. - Barueri [SP]: Manole, 2021.

23. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment?. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006 Sep 1;65(9):1226-9.

24. Fishman JA. Opportunistic infections—coming to the limits of immunosuppression?. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013 Oct 1;3(10):a015669.

25. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, Cividino A, Bombardier C. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2013 Mar;65(3):353-61.

26. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!. *Autoimmunity reviews*. 2020 May 1;19(5):102523.

27. Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, Gordillo J, Montserrat A, Mena R, Beltrán B, Dotti M, Benitez O, Guardiola J, Domènech E. Relevant infections in inflammatory bowel disease, and their relationship with immunosuppressive therapy and their effects on disease mortality. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019 Jul 25;13(7):828-37.

28. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Urinary tract infections: Molecular pathogenesis and clinical management*. 2017 Feb 15:27-40.

29. Mårdh PA, Rodrigues AG, Genç M, Novikova N, Martinez-de-Oliveira J, Guaschino S. Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidosis—a review on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy. *International journal of STD & AIDS*. 2002 Aug 1;13(8):522-39.

30. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade therapy. In *Mayo Clinic Proceedings* 2008 Feb 1 (Vol. 83, No. 2, pp. 181-194). Elsevier.

31. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013 Oct;22(12):1286-94.

32. Borba EF, Latorre LC, Brenol JC, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF, Pádua PM, Costallat LT, Bonfá E, Sato EI. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2008;48:196-207.
33. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Reviews of infectious diseases*. 1989 Nov 1;11(6):954-63.
34. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case–control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Jun 1;70(6):956-60.
35. Meyerowitz EA, Vannier AGL, Friesen MGN, Schoenfeld S, Gelfand JA, Callahan MV, et al. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *The FASEB Journal*. 2020 Apr 29;34(5):6027–37.
36. Brenol CV, da Mota LM, Cruz BA, Pileggi GS, Pereira IA, Rezende LS, Bertolo MB, Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RD. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre vacinação em pacientes com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013 Jan 1;53(1):13-23.
37. Winthrop KL, Takeuchi T, Burmester G, Deberdt W, Schlichting D, Mo D, et al. O09 Safety profile of baricitinib for the treatment of RA up to 8.4 years: an updated integrated safety analysis. *Rheumatology*. 2021 Apr 1;60(Supplement\_1).

**APÊNDICE A**  
**QUESTIONÁRIO SOBRE A PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES**  
**COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS – ARTRITE REUMATOIDE**

Todos os dados solicitados neste questionário são essenciais para a realização da pesquisa, obtendo dados que condizem com a realidade e são de responsabilidade do coletador.

**1. Informações para cadastro**

**Sexo do paciente:** ( ) Masculino ( ) Feminino ( ) Outro

**Raça/Cor/Etnia:** ( ) Branca ( ) Negra ( ) Parda ( ) Amarela ( ) Indígena

**Ocupação atual (Dona de casa, militar, desempregado, etc):** \_\_\_\_\_

**Estado civil:** ( ) Solteiro(a) ( ) Casado(a) ( ) Separado(a) ( ) Viúvo(a)

**Idade:** \_\_\_\_\_

**Número do prontuário:** \_\_\_\_\_

**Data do atendimento:** \_\_\_\_\_

**2. Diagnóstico**

**O paciente possui diagnóstico de:**

( ) Artrite Reumatoide

**Qual o ano de diagnóstico:** \_\_\_\_\_

Possui comorbidade (s) associada (s)? ( ) SIM ( ) NÃO. Se SIM, Qual?

\_\_\_\_\_

**3. Tratamento**

**Encontra-se em uso de DMARD's sintéticos (Ex: Metotrexato):** ( ) SIM ( ) NÃO

Se SIM, qual? \_\_\_\_\_ (incluir dose). Quando iniciou? \_\_\_\_\_

**Encontra-se em uso de corticoides (Ex: Prednisona):** ( ) SIM ( ) NÃO

Se SIM, qual? \_\_\_\_\_ (incluir dose). Quando iniciou? \_\_\_\_\_

**Encontra-se em uso de biológicos (Ex: Rituximabe, tocilizumabe):** ( ) SIM ( ) NÃO

Se SIM, qual? \_\_\_\_\_ (incluir dose). Quando iniciou? \_\_\_\_\_

**Encontra-se em uso de outra medicação para tratamento de AR:** ( ) SIM ( ) NÃO

Se SIM, qual? \_\_\_\_\_ (incluir dose). Quando iniciou? \_\_\_\_\_

#### 4. Atividade da doença

##### a) Exames complementares:

- Provas de atividade inflamatória: VHS \_\_\_\_\_ e PCR \_\_\_\_\_
- Hemograma está alterado? SIM ( ) NÃO ( )

Se SIM, qual a alteração? \_\_\_\_\_

b) **Classificação de atividade de doença (DAS 28):** \_\_\_\_\_

#### 5. Registro de imunização

**O paciente é imunizado contra a COVID-19?** ( ) SIM ( ) NÃO ( ) Não sabe informar  
Se SIM, quantas doses? \_\_\_\_\_

**O paciente é imunizado contra a pneumo 23?** ( ) SIM ( ) NÃO ( ) Não sabe informar

Se SIM, quando foi a última dose? \_\_\_\_\_

#### 6. Histórico de infecções

**O paciente teve infecção enquanto realizava o tratamento para AR:** ( ) SIM ( ) NÃO. Se SIM:

- Qual infecção? (COVID, ITU, PAC, Tuberculose, Onicomicose, candidíase, \_\_\_\_\_ etc)

• Quando aconteceu? \_\_\_\_\_

• Tratou a infecção com antibiótico, antifúngicos, etc? ( ) SIM ( ) NÃO. Se SIM, especificar o nome \_\_\_\_\_

• Qual medicação estava utilizando para tratamento da AR? (Incluir dose) \_\_\_\_\_

• Chegou a ser hospitalizado? ( ) SIM ( ) NÃO

## APÊNDICE B

### QUESTIONÁRIO SOBRE A PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS – LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Todos os dados solicitados neste questionário são essenciais para a realização da pesquisa, obtendo dados que condizem com a realidade e são de responsabilidade do coletador.

#### 1. Informações para cadastro

**Sexo do paciente:** ( ) Masculino ( ) Feminino ( ) Outro(s)

**Raça/Cor/Etnia:** ( ) Branca ( ) Negra ( ) Parda ( ) Amarela ( ) Indígena

**Ocupação atual (Dona de casa, militar, desempregado, etc):**

\_\_\_\_\_

**Estado civil:** ( ) Solteiro(a) ( ) Casado(a) ( ) Separado(a) ( ) Viúvo(a)

**Idade:** \_\_\_\_\_

**Número do prontuário:** \_\_\_\_\_

**Data do atendimento:** \_\_\_\_\_

#### 2. Diagnóstico

**O paciente possui diagnóstico de:**

( ) Lúpus eritematoso sistêmico

**Qual o ano de diagnóstico:** \_\_\_\_\_

Possui comorbidade (s) associada (s)? ( ) SIM ( ) NÃO. Se SIM, quais? (HAS, DM, nefrite lúpica) \_\_\_\_\_

#### 3. Tratamento

**Encontra-se em uso de antimalárico (Cloroquina ou Hidroxicloroquina):**

SIM ( ) NÃO ( )

Se SIM, qual? \_\_\_\_\_ (incluir dose). Quando iniciou? \_\_\_\_\_

**Encontra-se em uso de corticoide:** SIM ( ) NÃO ( )

Se SIM, qual? \_\_\_\_\_ (incluir dose). Quando iniciou? \_\_\_\_\_

**Encontra-se em uso de biológico (Rituximabe, tocilizumabe):** SIM ( ) NÃO ( )

Se SIM, qual? \_\_\_\_\_(incluir dose). Quando iniciou? \_\_\_\_\_

**Encontra-se em uso de outra medicação para tratamento do LES: SIM ( )  
NÃO ( )**

Se SIM, qual? \_\_\_\_\_(incluir dose). Quando iniciou? \_\_\_\_\_

#### 4. Atividade da doença

##### c) Exames complementares:

- Provas de atividade inflamatória: VHS \_\_\_\_\_ e PCR \_\_\_\_\_
- Hemograma está alterado? SIM ( ) NÃO ( )

Se SIM, qual a alteração? \_\_\_\_\_

- Anti-DNA: \_\_\_\_\_
- Complemento C3 e C4: \_\_\_\_\_

#### 5. Registro de imunização

**O paciente é imunizado contra a COVID-19? ( ) SIM ( ) NÃO ( ) Não sabe informar**

Se SIM, quantas doses? \_\_\_\_\_

**O paciente é imunizado contra a pneumo 23? ( ) SIM ( ) NÃO ( ) Não sabe informar**

Se SIM, quando foi a última dose? \_\_\_\_\_

#### 6. Histórico de infecções

**O paciente teve infecção enquanto realizava o tratamento para o LES: ( ) SIM ( ) NÃO. Se SIM:**

- Qual infecção? (COVID, ITU, PAC, Tuberculose, Onicomicose, candidíase, etc) \_\_\_\_\_
- Quando aconteceu? \_\_\_\_\_
- Tratou a infecção com antibiótico, antifúngicos, etc? ( ) SIM ( ) NÃO. Se SIM, especificar o nome \_\_\_\_\_
- Qual medicação estava utilizando para tratamento do LES? (Incluir dose) \_\_\_\_\_
- Chegou a ser hospitalizado? ( ) SIM ( ) NÃO

**ANEXO A**  
**TERMO COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO E MANUSEIO DE DADOS**  
**(TCUD)**

Ao Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC),

Nos, Glauce Leão Lima, Gabriel Collares Alves e Natalia Crespo Grandi, no âmbito do projeto de pesquisa intitulado “**PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS EM TRATAMENTO COM IMUNOSSUPRESSORES**”, comprometemo-nos com a utilização dos dados contidos nos prontuários, e somente após receber a aprovação do sistema CEP-CONEP.

Comprometemo-nos a manter a confidencialidade dos dados coletados nos prontuários, bem como com a privacidade de seus conteúdos.

Esclarecemos que os dados a serem coletados se referem à associação de infecção com pacientes com doenças reumatológicas, no período da pesquisa, após aprovação do comitê de ética.

Declaramos entender que é minha a responsabilidade cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas. Também é a minha a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas na equipe de pesquisa.

Por fim, comprometemo-nos com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que eu precise coletar informações serão submetidas a apreciação do CEP.

Atenciosamente,

\_\_\_\_\_

Glauce Leão Lima

\_\_\_\_\_

Gabriel Collares Alves

\_\_\_\_\_

Natalia Crespo Grandi

Belém, 24 de outubro de 2022

*Dra. Erica Gomes do Nascimento Cavalcante*  
Reumatologia Pediátrica  
CRM 8966

\_\_\_\_\_

Profª. Erica Gomes do Nascimento Cavalcante – CRM 8966 - PA

Diretora técnica do Centro de Especialidades Médicas do Cesupa (CEMEC)

## ANEXO B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(Baseado na Resolução Número 466 de 12/12/2012 do Conselho Nacional de saúde)

#### PROJETO DE PESQUISA: PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS EM TRATAMENTO COM IMUNOSSUPRESSORES

#### ESCLARECIMENTOS DA PESQUISA

Prezado (a) Senhor (a),

O (a) Sr (a). está sendo convidado a participar da pesquisa: “**PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS EM TRATAMENTO COM IMUNOSSUPRESSORES**” a qual visa a avaliação de forma crítica do impacto das terapias imunossupressoras no curso das doenças infectocontagiosas.

Serão inclusos nesta pesquisa os pacientes maiores de 18 anos portadores de Artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico, que estejam fazendo acompanhamento regular no ambulatório de reumatologia do centro de especialidades médicas do Cesupa (CEMEC), e que tenham aceitado o Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) desta pesquisa. Não participarão da pesquisa os pacientes menores de 18 anos, que não façam acompanhamento regular no ambulatório de reumatologia do CEMEC, e que não tenham aceitado o TCLE.

Sua participação no estudo consistirá em responder um questionário que será dividido em duas partes, sendo a primeira uma sessão primária que consiste no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a segunda relacionada ao questionário sobre o número e gravidade de infecções durante o período de tratamento para artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico, levando a um tempo de realização de no máximo 10 minutos.

Na realização deste, há o risco de exposição dos dados coletados. Para evitar que isto ocorra, os dados pessoais de todos os participantes serão mantidos em sigilo absoluto, sendo armazenadas em softwares confiáveis e acessíveis apenas pelos autores da pesquisa e as informações coletadas servirão unicamente para fins científicos. Aliados a isso, os pesquisadores irão recorrer a códigos de modo que não

haja a identificação nominal dos participantes da pesquisa. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa e divulgados na forma de números, os protocolos da pesquisa serão armazenados por um período de cinco anos e incinerados após isto. Há ainda o risco de constrangimento ou não entendimento referente a algumas perguntas do protocolo, para evitar que isto ocorra os pesquisadores procurarão utilizar linguagem clara e criar um vínculo de respeito e segurança com os indivíduos. Caso o sujeito sinta-se incomodado com alguma das perguntas do protocolo, ele poderá recusar-se a responde-la e a participar desta pesquisa.

O (A) Sr. (a) tem a liberdade de não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, mesmo após a submissão das respostas, sem qualquer prejuízo. O (A) Sr. (a) não terá nenhuma despesa e não há compensação financeira relacionada à sua participação na pesquisa.

Caso tenha alguma dúvida sobre a pesquisa o (a) Sr (a). poderá entrar em contato com a médica coordenadora responsável pelo estudo: Glauce Leão que pode ser contatado via e-mail ou telefone (glauceleao@gmail.com/ (91) 8280-1399), ou com os realizadores da pesquisa Natalia Crespo Grandi (nataliacrespo@hotmail.com/ (91) 981128719 e Gabriel Collares Alves (gabrielcollaresalves@hotmail.com/ (91) 982647922) ambos poderão ser encontrados no CESUPA/Campus de medicina, Trav. Almirante Barroso, nº3775, Souza CEP: 66613-903.

Sua participação é importante e voluntária, com ela conseguiremos dados para avaliar o impacto das terapias utilizadas para tais doenças reumatológicas no curso das diferentes doenças infectocontagiosas. Este termo será assinado em uma via, pelo (a) senhor(a).

Após concluído, o presente estudo poderá ser de utilidade pública ao evidenciar o impacto de doenças infecciosas na vida de pacientes com doenças reumatológicas e em uso de tratamento imunossupressor

Atenciosamente,

É garantida ao participante a liberdade de deixar de participar do estudo, em qualquer etapa de sua realização, sem qualquer prejuízo. É importante ressaltar que não haverá despesas pessoais nem remuneração para os participantes da pesquisa. Este trabalho será realizado com recursos próprios dos autores.

## DECLARAÇÃO

Declaro que compreendi as informações do que li ou que me foram explicadas sobre o trabalho em questão. Fui orientado pelos pesquisadores sobre minha decisão em participar nesse estudo, ficando claros para mim quais são os propósitos da pesquisa, os procedimentos a serem realizados, os possíveis desconfortos e riscos, as garantias de sigilo, de esclarecimentos permanentes e de isenção de despesas. Ficou claro também que minha participação não tem despesas e que tenho garantia de acesso aos dados e inclusive podendo optar por desistir de participar da pesquisa. Concordo voluntariamente em participar desse estudo, podendo retirar meu consentimento a qualquer momento sem necessidade de justificar o motivo da desistência, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Belém, 15 de setembro de 2022

---

Assinatura do participante da pesquisa

---

Assinatura da testemunha

---

Pesquisador responsável