



ARTICOL DE SINTEZĂ

Bolile reumatologice în contextul pandemiei COVID-19: sinteză de literatură

Liliana Groppa^{1†}, Serghei Popa^{1†}, Lia Chişlari^{1†}, Elena Deseatnicov^{1†}, Victor Cazac^{1†}, Daniela Cepoi^{1†}, Iuliana Radu^{1†}, Alesea Nistor^{1†}

¹Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chişinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.07.2020
Data acceptării spre publicare: 03.08.2020

Autor corespondent:

Liliana Groppa, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Disciplina de reumatologie și nefrologie
Departamentul de medicină internă
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chişinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: liliana.groppa@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Influența infecției cu virusul SARS-CoV-2 asupra dezvoltării, evoluției și particularităților de management ale maladiilor reumatice sunt subiecte puțin studiate în contextul pandemiei COVID-19.

Ipoteza de cercetare

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 este un factor ce necesită a fi considerat în evoluția și managementul pacienților cu maladii reumatologice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuat un studiu sistematic al literaturii științifice, pentru a evidenția relațiile posibile între infecția cu virusul SARS-CoV-2 și maladiile reumatologice, cât și a particularităților de management a pacienților cu COVID-19 și boli reumatologice.

Rezumat

Introducere. Pandemia COVID-19 este un subiect important pentru reumatologi și pacienții cu maladii reumatice, luând în considerație că majoritatea pacienților cu maladii reumatologice administrează tratament imunosupresiv, care poartă în sine risc sporit de complicații infecțioase. Prin urmare, este critic de a cerceta dacă acest grup de pacienți sunt mai vulnerabili în fața infecției cu virusul SARS-CoV-2, comparativ cu populația generală.

REVIEW ARTICLE

Rheumatic diseases in the context of the COVID-19 pandemic: review article

Liliana Groppa^{1†}, Serghei Popa^{1†}, Lia Chislari^{1†}, Elena Deseatnicov^{1†}, Victor Cazac^{1†}, Daniela Cepoi^{1†}, Iuliana Radu^{1†}, Alesea Nistor^{1†}

¹Discipline of rheumatology and nephrology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.07.2020
Accepted for publication on: 03.08.2020

Corresponding author:

Liliana Groppa, PhD, univ. prof.
Discipline of rheumatology and nephrology
Department of internal medicine
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: liliana.groppa@usmf.md

What is not known yet, about the topic

The influence of SARS-CoV-2 virus infection on the development, evolution and management features of rheumatic diseases are yet to be studied in the context of the COVID-19 pandemic.

Research hypothesis

SARS-CoV-2 virus infection is a factor that needs to be considered in the evolution and management of patients with rheumatic disease.

Article's added novelty on this scientific topic

A systematic literature review was conducted, with the purpose to highlight the possible relationships between SARS-CoV-2 virus infection and rheumatic diseases, as well as the management features of patients with COVID-19 and rheumatic diseases.

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic is an important topic for rheumatologists and patients with rheumatic diseases, considering that most patients with rheumatic diseases administer immunosuppressive treatment, which carries an increased risk of infectious complications. Therefore, it is critical to investigate whether this group of patients are more vulnerable to SARS-CoV-2 virus infection compared to the general population.

Material și metode. Cercetarea dată reprezintă revista sistematică a literaturii științifice de specialitate, începând cu debutul răspândirii infecției în decembrie 2019 până la începutul lunii mai 2020. Au fost selectate publicații cu diferite nivele de evidență, care abordează infecția cu virusul SARS-CoV-2 în contextul pacienților reumatologici, utilizând câteva baze de date științifice (*Cochrane Library, NCBI* etc.), motoare de căutare cu conținut științific (*PubMed, Google Scholar*), cât și reviste științifice de specialitate cu factor de impact. Drept cuvinte cheie au servit „*COVID-19 and rheumatic disease*”, „*COVID-19 and immune disorder*”, „*management of rheumatic disease in COVID-19 patients*”. Fiecare publicație a fost revizuită de cel puțin 2 co-autori. Ulterior, publicațiile au fost stratificate în funcție de relevanță și gradul de evidență, cu sinteza ulterioară a revistei literaturii.

Rezultate. În urma procesului de selecție, au fost selectate 93 articole în baza cărora s-a efectuat sinteza revistei literaturii, în care s-au relevat elemente imunopatogenetice caracteristice infecției cu virusul SARS-CoV-2 și potențiale elemente comune cu maladiile reumatologice inflamatorii și autoimune. În lumina ultimelor, s-au punctat manifestările COVID-19 care ar putea mima maladiile reumatologice. S-au stabilit principiile de evaluare, stratificare pe grupuri de risc și management a pacienților reumatici cu COVID-19, cât și principiile de utilizare a preparatelor cu efect asupra sistemului imun în contextul pacientului cu maladie reumatică și infecție cu virusul SARS-CoV-2.

Concluzii. Pandemia COVID-19 impune studiul caracteristicilor virusului cu scop de minimizare a incidenței cazurilor severe. Opinia experților și acumularea rapidă a dovezilor este în prezent cel mai bun mod de a evita greșelile majore. În contextul leziunilor organice imun-mediate de virusul SARS-CoV-2, reumatologul este chemat să decidă asupra imunosupresiei adecvate.

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-19, boli reumatologice, imunosupresoare.

Introducere

Erupția pandemică a infecției cu virusul SARS-CoV-2 a ridicat nenumărate provocări fără precedent, atât medicale, cât și socio-economice. Una din provocările importante este managementul pacienților cu boli reumatice inflamatorii. Până în prezent, există puține date bazate pe dovezi pentru a justifica științific recomandările pentru conduita terapeutică a pacienților cu boli de sistem ale țesutului conjunctiv. Majoritatea experților se bazează pe un consens, luând în considerare procedurile analoge pentru alte infecții virale, dar și fapte deja cunoscute despre infecția cu virusul SARS-CoV-2. Sunt stringent necesare recomandări pentru profilaxia infecției la pacienții reumatici, aprecierea grupului de risc de infecție severă printre pacienții reumatici, tratamentul antireumatic administrat pacienților cu și fără semne ale COVID-19, interrelația medicamentelor antireumatice și infecției, interferența virusului cu bolile autoimune etc [1, 2].

Material and methods. This research is a systematic literature review, including publications starting with the onset of the spread of infection in December 2019 until early May 2020. Publications with different levels of evidence addressing SARS-CoV-2 virus infection in the context of rheumatology patients have been selected, using several scientific databases (*Cochrane Library, NCBI* etc.), search engines with scientific content (*PubMed, Google Scholar*), as well as specialized scientific journals with impact factor. The key words were “*COVID-19 and rheumatic disease*”, “*COVID-19 and immune disorder*”, “*management of rheumatic disease in COVID-19 patients*”. Each publication was reviewed by at least 2 co-authors. Subsequently, the publications were sorted according to relevance and degree of evidence, with the subsequent synthesis of the literature review.

Results. Following the selection process, 93 articles were used in the following literature review, in which immunopathogenic elements characteristic of SARS-CoV-2 virus infection and potential common features with inflammatory and autoimmune rheumatic diseases were revealed. In light of the latter, COVID-19 manifestations have been pointed out that could mimic rheumatic diseases. The principles of assessment, stratification by risk groups and management of rheumatic patients with COVID-19 were established, as well as the principles of use of drugs with effect on the immune system in the context of the patient with rheumatic disease and SARS-CoV-2 virus infection.

Conclusions. The COVID-19 pandemic imposes the study of the characteristics of the virus in order to minimize the incidence of severe cases. Expert opinion and the rapid accumulation of evidence is currently the best way to avoid major mistakes. In the context of immune-mediated organ lesions by SARS-CoV-2 virus, the rheumatologist is called upon to decide on appropriate immunosuppression.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-19, rheumatic disease, immunosuppressors.

Introduction

The pandemic eruption of SARS-CoV-2 virus infection has raised countless unprecedented challenges, both medical, social and economic. One of the important challenges is the management of patients with inflammatory rheumatic diseases. Up until this day, there is little evidence-based data to scientifically justify recommendations for the therapeutic conduct of patients with connective tissue system diseases. Most experts act on consensus, considering procedures similar for other viral infections, as well as already known facts about SARS-CoV-2 virus infection. Recommendations for the prophylaxis of infection in rheumatic patients, the identification of the risk group for severe infection among rheumatic patients, anti-rheumatic treatment administered to patients with and without COVID-19 clinical signs, the interrelationship of anti-rheumatic drugs and infection, virus interference with autoimmune diseases and many others are urgently needed [1, 2].

Material și metode

Au fost selectate publicații cuprinse între perioada 18.12.2019 – 10.05.2020. Luând în considerare timpul limitat de la apariția COVID-19, s-a decis de a include în cercetare studii cu grad variat de evidență: studii clinice randomizate, studii clinice non-randomizate, studii de cohortă prospective și retrospective, studii caz-control retrospective și prospective, studii non-comparative, serii de cazuri și raport de caz, precum și revuirile sistematice ale literaturii. Au fost incluse cercetări cu orice durată. Drept surse de selectare ale publicațiilor au servit:

- bazele de date științifice (*Cochrane Library*, *MEDLINE*, *CENTRAL*, *Research4Life*, *Embase*, *Clinical Trials Registry*, *SCOPUS*, *WHO Global Index Medicus*);
- motoare de căutare cu conținut științific (*NCBI*, *Google Scholar*);
- informația sistematică a revistelor științifice de profil reumatologic cu factor de impact (*The Journal of Rheumatology*, *International Journal of Clinical Rheumatology*, *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, *Journal of Medical Case Reports*, *Clinical Rheumatology*, *Arthritis Research & Therapy*, *Osteoarthritis and Cartilage*, *Current Rheumatology Reviews*, *Arthritis & Rheumatology*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, *Lupus*, *Journal of Clinical Rheumatology*, *Nature Reviews Rheumatology*, *Rheumatology*).

Au fost căutate publicații științifice care abordau activitățile clinice și științifice ale serviciului reumatologic în contextul pandemiei COVID-19. Drept cuvinte cheie au fost folosite „COVID-19”, „coronavirus”, „SARS-CoV-2”, „boli reumatice”, „reumatologie”, „imunosupresoare”, „tratament biologic”. Au fost selectate publicațiile în limba engleză sau altă limbă posedată de către echipa de cercetare (rusă, italiană, spaniolă, franceză, germană). Publicațiile în afara surselor științifice de specialitate (bloguri, vloguri, rețele de socializare, interviuri etc.) au fost excluse din cercetare. Restricții în privința populației participante la studiu nu au fost aplicate. Fiecare articol selectat a fost revăzut de cel puțin încă un participant la cercetare. În total, au fost obținute 93 publicații cu diferite nivele de evidență (studii clinice randomizate și non-randomizate, ghiduri de management și screening, declarații, serii de cazuri, raporturi de caz, reviste ale literaturii). Luând în considerație conținutul limitat al datelor, sinteza datelor a avut loc în baza analizei comparative și narative ale informațiilor publicate în sursele selectate, cu discuții și concluzii din partea autorilor.

Rezultate

În patogenia COVID-19 se implică un număr mare de chemokine, citokine și leucocite, precum și niveluri crescute de citokine pro-inflamatorii plasmatică și proteina C-reactivă [3-5]. Șansele de infectare sunt mai mari la prezența dispneei, tusei uscate, la o persoană ce este în contact cu un pacient COVID-19 sau a călătorit într-o zonă pandemică [6-9]. În

Material and methods

Publications were selected between 18.12.2019 and 10.05.2020. Taking into account the limited time since the occurrence of COVID-19, it was decided to include studies with varying degrees of evidence: randomized clinical trials, non-randomized clinical trials, prospective and retrospective cohort studies, retrospective and prospective case-control studies, non-comparative case series studies and case reports as well as systematic literature reviews. Research of any length was included. As sources of selection of publications served:

- scientific databases (*Cochrane Library*, *MEDLINE*, *CENTRAL*, *Research4Life*, *Embase*, *Clinical Trials Registry*, *SCOPUS*, *WHO Global Index Medicus*);
- search engines with scientific content (*NCBI*, *Google Scholar*);
- systematic information of scientific journals of rheumatological profile with impact factor (*The Journal of Rheumatology*, *International Journal of Clinical Rheumatology*, *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, *Journal of Medical Case Reports*, *Clinical Rheumatology*, *Arthritis Research & Therapy*, *Osteoarthritis and Cartilage*, *Current Rheumatology Reviews*, *Arthritis & Rheumatology*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, *Lupus*, *Journal of Clinical Rheumatology*, *Nature Reviews Rheumatology*, *Rheumatology*).

Scientific publications addressing the clinical and scientific activities of the rheumatology service in the context of the COVID-19 pandemic were sought. Were used as keywords: “COVID-19”, “coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “rheumatic diseases”, “rheumatology”, “immunosuppressants”, “biological treatment” were used as keywords. Publications in English or another language used by the research team (Russian, Italian, Spanish, French, German) were selected. Publications outside specialized scientific sources (blogs, vlogs, social networks, interviews etc.) were excluded from the research. Restrictions on the study population were not applied. Each selected article was reviewed by at least one other research participant. A total of 93 publications with different levels of evidence were obtained (randomized and non-randomized clinical trials, management and screening guidelines, statements, case series, case reports and literature reviews). Taking into account the limited content on the matter, the data synthesis took place based on the comparative and narrative analysis of the information published in the selected sources, with discussions and conclusions from the authors.

Results

The pathogenesis of COVID-19 involves a large number of chemokines, cytokines and leukocytes, as well as elevated levels of plasma pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein [3-5]. The chances of infection are higher in the presence of dyspnea, dry cough in a person who comes in contact with a COVID-19 patient or has traveled to the pandemic

această situație, testul clinic pentru COVID-19 este un element obligatoriu. Cu toate acestea, unele persoane se recuperează cu ușurință, în timp ce altele vor avea nevoie de mai mult timp în funcție de condițiile de sănătate și de vârstă. OMS a clasificat virusul SARS-CoV-2 ca β -CoV din grupul 2B [10-13]. Genomul acestui virus este identificat și seamănă cu SARS-CoV (80% asemănare) și MERS-CoV (50% asemănare) [14-15]. Este interesant de menționat că atât MERS-CoV, cât și SARS-CoV își au originea de la lilieci [16].

Manifestări ale COVID-19 care pot mima boli reumatice

Pe baza analizei OMS a 55.924 de cazuri confirmate, febra (87,9%), tusea uscată (67,7%) și oboseala (38,1%) sunt simptome comune ale infecției [13]. Mialgia sau artralgia (14,8%) sunt, de asemenea, printre simptomele tipice [17-18]. Pneumonia interstițială bilaterală acută este cauza majoră de morbiditate și mortalitate în COVID-19. Diagnosticul de pneumonie se bazează, de preferință, pe tomografia computerizată de înaltă rezoluție, deoarece la radiografia toracică infiltratele pulmonare în stadiile incipiente ale bolii pot lipsi [19]. Trombocitopenia poate prezice evoluția severă și rezultatul letal în caz de COVID-19 [20]. O revizuire sistematică recentă a identificat șanse mai mari de SARS-CoV-2 la pacienții cu trombocitopenie (rata proporțională 5.1; IC95: 1,8–14,6) [20]. De asemenea, evoluția severă este de regulă asociată cu limfopenie, leucocitoză și creșterea raportului neutrofile / limfocite [21]. Pneumonia interstițială acută, limfopenia și trombocitopenia pot fi, de asemenea, observate și la pacienții cu LES cu activitate mare a bolii, dar și la cei cu sindrom Sjögren [22]. Astfel, aceste asemănări clinice sunt o provocare pentru diagnosticul și tratamentul corect al pacienților, atunci când trebuie să decidem dacă prezentarea pacientului are origine infecțioasă sau autoimună.

Eliberarea necontrolată a citokinelor inflamatorii cum ar fi interleukinele IL-1 β , IL-6, proteina chimioattractantă monocitară 1, asociată cu creșterea nivelului seric de feritină și scăderea funcției NK naturale, produce un sindrom de „furtună citokinică” (sindrom de activare a macrofagelor (MAS) sau limfocitocitoză hemofagocitică secundară (HLH)) [3, 21, 23-24]. În combinație cu imunosupresia profundă, aceasta poate sugera limfocitocitoza hemofagocitică secundară, o entitate asociată cu bolile reumatice precum LES și debut sistemic de artrită juvenilă idiopatică. Dovezi emergente sugerează că un subset de pacienți (până la ¼ din pacienți) cu COVID-19 pot avea disfuncție miocardică sau miocardită [25-26]. Unele rapoarte demonstrează beneficiile administrării intravenoase a imunoglobulinei cu rezolvarea miocarditei și recuperarea din șoc cardiogen în 3 săptămâni [27]. De asemenea, formele severe de miocardită s-au dovedit a fi asociate cu un fenotip imun dominant de tip Th17 exprimat prin profil pro-inflamator citokinic cu hiperproducere de IL-17 [28]. Adicional, într-un grup mic de pacienți, s-a determinat că un nivel sporit de IL-17 a fost asociat cu un scor Murray de leziune pulmonară sporit și cu o abilitate înaltă de a prezice formele severe de infecție

area [6-9]. In this situation, the clinical test for COVID-19 is a mandatory element. However, some people recover easily, while others will need more time depending on their health status and age. The WHO classified the SARS-CoV-2 virus as group 2B β -CoV [10-13]. The genome of this virus is identified and resembles SARS-CoV (80% similarity) and MERS-CoV (50% similarity) [14-15]. It is interesting to note that both MERS-CoV and SARSCoV have bat origin [16].

Manifestations of COVID-19 that can mimic rheumatic disease

Based on the WHO analysis of 55.924 confirmed cases, fever (87.9%), dry cough (67.7%) and fatigue (38.1%) are common symptoms of infection [13]. Myalgia or arthralgia (14.8%) are also among the typical symptoms [17-18]. Acute bilateral interstitial pneumonia is the major cause of morbidity and mortality in COVID-19. The diagnosis of pneumonia is preferably based on high-resolution computed tomography, because chest radiographs may lack lung infiltrates in the early stages of the disease [19]. Thrombocytopenia can predict severe evolution and lethal outcome in COVID-19 [20]. A recent systematic review identified higher rates of SARS-CoV-2 virus infection in patients with thrombocytopenia (proportional rate 5.1; 95CI: 1.8 to 14.6) [20]. Also, severe evolution is usually associated with lymphopenia, leukocytosis and increased neutrophil / lymphocyte ratio [21]. Acute interstitial pneumonia, lymphopenia and thrombocytopenia can also be observed in patients with SLE with high disease activity, but also in those with Sjögren's syndrome [22]. Thus, these clinical similarities are a challenge for the correct diagnosis and treatment of patients, when we must decide whether the patient's presentation has an infectious or autoimmune origin.

Uncontrolled release of inflammatory cytokines such as interleukins IL-1 β , IL-6, monocyte chemoattractant protein 1, associated with increased serum ferritin and decreased natural NK function, produces a “cytokine storm” syndrome (macrophage activation syndrome, MAS) or secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) [3, 21, 23, 24]. In combination with deep immunosuppression, it may suggest secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, an entity associated with rheumatic diseases such as SLE and systemic onset of idiopathic juvenile arthritis. Emerging evidence suggests that a subset of patients (up to ¼ of patients) with COVID-19 may have myocardial dysfunction or myocarditis [25, 26]. Some reports demonstrate the benefits of intravenous immunoglobulin administration with resolving myocarditis and recovery from cardiogenic shock in 3 weeks [27]. Also, severe forms of myocarditis have been shown to be associated with a dominant Th17-type immune phenotype, characterized by a pro-inflammatory cytokine profile with IL-17 overproduction [28]. Additionally, in a small group of patients, elevated levels of IL-17 were determined to be associated with an increased Murray lung injury score, with a high ability to predict severe forms of COVID-19 infection. Similarly, patients with COVID-19 have been found to

Tabelul 1. Manifestări COVID-19 mimând sindroame reumatice.
Table 1. Manifestations of COVID-19 mimicking rheumatic syndromes.

Artralgie, mialgie <i>Arthralgia, myalgia</i>
Citopenie: leucopenie (predominant limfopenie), trombocitopenie <i>Cytopenia: leukopenia (predominant lymphopenia), thrombocytopenia</i>
Prezentare de tip pneumonită interstițială acută <i>Acute interstitial pneumonitis type presentation</i>
Miocardită <i>Myocarditis</i>
Limfohistiocitoză hemofagocitică secundară și „furtună citokinică” <i>Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and «cytokine storm»</i>
Risc mai mare de tromboză / tromboembolism intravascular <i>Increased risk of thrombosis / intravascular thromboembolism</i>

cu COVID-19. În mod similar, s-a constatat că pacienții cu COVID-19 au niveluri ridicate de D-dimer și pot prezenta un risc mai mare de tromboembolism venos, deși acest lucru trebuie studiat și validat în viitor [29-30]. În (Tabelul 1) se sintetizează manifestările asociate cu COVID-19 care pot imita sindroame reumatice.

Evaluarea grupurilor de risc a pacienților cu boli reumatice pentru severitatea infecției COVID-19

Persoanele cu boală reumatică inflamatorie sunt vulnerabili și necesită o atenție specială în contextul infecției COVID-19. Majoritatea bolilor reumatice sunt cu implicarea sistemului imun în patogenie, mulți pacienți au imunitate

have high levels of D-dimer and may be at increased risk of venous thromboembolism, although this should be studied and validated in the future [29, 30]. In Table 1 is summarized the manifestations associated with COVID-19 that may mimic rheumatic syndromes.

Assessment of risk groups in patients with rheumatic diseases for the severity of COVID-19 infection

People with inflammatory rheumatic disease are vulnerable and need special attention in the context of COVID-19 infection. Most rheumatic diseases are characterized by involvement of the immune system in pathogenesis, and many patients have compromised immunity due to systemic dis-

Tabelul 2. Stratificarea riscului la pacienții cu boli reumatice autoimune.
Table 2. Risk stratification in patients with rheumatic diseases.

Factori de risc Risk factors	Scor
Doză corticosteroid ≥ 20 mg / zi (0,5 mg/kg) echivalent de prednisolon ≥ 4 săptămâni <i>Corticosteroid dose ≥ 20 mg / day (0.5 mg / kg) of prednisolone equivalent ≥ 4 weeks</i>	3
Doză corticosteroid de 5-20 mg/zi echivalent de prednisolon ≥ 4 săptămâni <i>Corticosteroid dose 5-20 mg / day of prednisolone equivalent ≥ 4 weeks</i>	2
Ciclofosfamidă în orice doză oral sau intravenos în ultimele șase luni <i>Cyclophosphamide in any oral or intravenous dose in the last six months</i>	3
Imunosupresiv*, biologic / monoclonal** sau imunosupresor cu moleculă mică*** <i>Immunosuppressor *, biological / monoclonal drug** or small molecule immunosuppressor***</i>	1
Două sau mai multe imunosupresive*, biologice / monoclonale** sau imunosupresor cu moleculă mică*** <i>Two or more immunosuppressors *, biological / monoclonal drugs** or small molecule immunosuppressors ***</i>	2
Oricare sau mai multe dintre: vârsta > 70 de ani, DZ, boală pulmonară preexistentă, insuficiență renală, istoric de cardiopatie ischemică sau HTA <i>Any or more of: age > 70 years, DM, pre-existing lung disease, renal failure, history of ischemic heart disease or hypertension</i>	1
Hidroxiclorochina, sulfasalazina singure sau în combinație <i>Hydroxychloroquine or sulfasalazine, alone or in combination</i>	0

Notă: Scor de 3 sau mai mult: pacientul necesită protecție;

Scor de 2: pacienții necesită auto-izolare sau respectarea distanței sociale;

Scor de 1 sau mai puțin: pacienții să respecte distanța socială.

* Azatioprin, Leflunomid, Metotrexat, Micofenolat mofetil, Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus. NU include HCQ sau SZA. ** Rituximab în ultimele 12 luni, anti-TNF (Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab și biosimilarele acestora), Tocilizumab; Abatacept; Belimumab; Anakinra; Seukinumab; Ixekizumab; Ustekinumab, Sarilimumab; Canakinumab. *** inhibitorii JAK – Baracitinib, Tofacitinib etc.

Note: Score of 3 or more: patient in need of protection;

Score of 2: patients require self-isolation or social distancing;

Score of 1 or less: patients should practice social distancing.

* Azathioprine, Leflunomide, Methotrexate, Mycophenolate mofetil, Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus. DOES NOT include HCQ or SZA. ** Rituximab in the last 12 months, anti-TNF (Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab and their biosimilar), Tocilizumab; Abatacept; Belimumab; Anakinra; Secukinumab; Ixekizumab; Ustekinumab, Sarilimumab; Canakinumab. *** JAK inhibitors – Baracitinib, Tofacitinib etc.

compromisă din cauza bolii de sistem, sau din cauza tratamentului imunosupresor [31]. Unele cercetări sugerează că persoanele cu artrită reumatoidă (AR) au un risc crescut de a contracta virusul și de a dezvolta simptome severe din cauza sistemului imun afectat [32]. Factori care pot afecta vulnerabilitatea acestora sunt: medicația, vârsta, comorbiditățile etc [33-35]. Aceasta se observă la pacienții cu activitate de boală foarte ridicată, cu dificultate de control al simptomelor [36]. Pacienții cu AR sau altă boală autoimună și cu alți factori de risc (vârsta peste 65 de ani, aflare într-o unitate de îngrijire de lungă durată sau comorbidități), pot avea un risc mai mare de îmbolnăvire severă [37-39]. *Societatea Britanică de Reumatologie* (BSR) a creat un ghid de stratificare a riscului (Tabelul 2) pentru pacienții cu boli reumatice autoimune [40].

Conduita pacienților reumatici infectați cu COVID-19 la diferite etape: ambulatoriu, staționar, terapie intensivă

Infectarea pacienților reumatici cu COVID-19 reprezintă o adevărată amenințare. Cei mai vulnerabili vor fi, îndeosebi, pacienții cu maladii reumatice care administrează medicamente convenționale de modificare a bolii (cDMARD), terapie biologică și inhibitori JAK [41-42]. Mulți dintre acești pacienți au boală polisistemică, cu afectare a celor mai importante organe ca inima, plămânii (în special pneumonita) și / sau afectarea renală. Astfel, acești pacienți sunt expuși la un risc suplimentar. Unii pacienți au și comorbidități, ceea ce le face și mai vulnerabili, de exemplu: diabet zaharat, boli pulmonare preexistente, insuficiență renală, boală cardiacă ischemică sau hipertensiune [43, 44].

În condițiile de tratament ambulatoriu al pacienților reumatici infectați cu COVID-19 este foarte importantă comunicarea cu acești pacienți și susținerea bunăstării lor mentale, școlarizarea lor pentru consultații la distanță a medicului de familie sau reumatologului în problemele de tratament. Pacienții reumatici infectați cu COVID-19 trebuie să urmeze instrucțiunile medicului reumatolog adecvate privind prevenirea și controlul infecțiilor. Aceasta include recomandările privind transferurile de pacienți și opțiuni pentru tratament în ambulatoriu [40, 45-47]. Pacienții care anterior primeau hidroxiclороchină (HCQ) și sulfasalazină (SSZ) trebuie să continue administrarea fără a micșora doza. Nu se recomandă micșorarea bruscă a dozei de prednisolon. Administrarea intramusculară sau intravenoasă a corticosteroizilor se va efectua numai dacă pacientul are o activitate înaltă a bolii și nu există alte alternative. Se recomandă stoparea temporară a terapiei cDMARD, inhibitori JAK, momentul repornirii tratamentului fiind coordonat obligator cu medicul reumatolog. Este important de ținut cont că timpul de înjumătățire al unor medicamente este îndelungat, respectiv imunosupresia va continua o perioadă de timp după încetarea tratamentului [48, 49]. Este extrem de necesară identificarea pacienților cu boli ale țesutului conjunctiv (BȚC) (aduți și copiii), extrem de vulnerabili, din punct de vedere al riscului clinic foarte mare. Aceste criterii sunt rezumate în ghidul BSR din 22.03.2020, care asigură o abordare consecventă a pacien-

ease, or due to immunosuppressive treatment [31]. Some research suggests that people with rheumatoid arthritis (RA) have an increased risk of contracting the virus and developing severe symptoms due to the affected immune system [32]. Factors that can affect their vulnerability are: medication, age, comorbidities etc [33-35]. This is seen in patients with very high disease activity, who have problems with symptom control [36]. Patients with RA or other autoimmune disease and other risk factors (age over 65, being in a long-term care unit or comorbidities) may have a higher risk of severe illness [37-39]. *The British Society of Rheumatology* (BSR) has created a risk stratification guideline (Table 2) for patients with autoimmune rheumatic diseases [40].

Management of rheumatic patients infected with COVID-19 at different care instances: outpatient, inpatient, intensive care

Infection of rheumatic patients with COVID-19 is a real threat. Especially vulnerable will be patients with rheumatic diseases who receive conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (cDMARD), biological therapy and JAK inhibitors [41-42]. Many of these patients have multisystem disease, affecting the most important organs such as the heart, lungs (especially pneumonitis) and / or kidneys, which expose these patients to an additional risk. Some patients also have comorbidities, which makes them even more vulnerable, e.g. diabetes, pre-existing lung disease, renal failure, ischemic heart disease or hypertension [43, 44].

In outpatient treatment of rheumatic patients infected with COVID-19, communication and mental well-being support are very important, as well as encouraging of remote consultations with the family doctor or rheumatologist in management problems. Rheumatic patients infected with COVID-19 should follow the appropriate instructions of the rheumatologist on the prevention and control of infections. This includes recommendations on patient transfers and outpatient treatment options [40, 45-47]. Patients who previously received hydroxychloroquine (HCQ) and sulfasalazine (SSZ) should continue administration without dose reduction. A sudden reduction in the dose of prednisolone is not recommended. Intramuscular or intravenous administration of corticosteroids should only be performed if the patient has high disease activity and there are no other alternatives. It is recommended to temporarily stop the cDMARD therapy, JAK inhibitors, and resume them only after being coordinated with the rheumatologist. It is important to keep in mind that the half-life of some drugs is long, respectively immunosuppression will continue for a period of time after stopping treatment [48, 49]. It is extremely necessary to identify patients with connective tissue disease (CTD) (adults and children), who are extremely vulnerable in terms of very high clinical risk. These criteria are summarized in the BSR guideline issued on 22.03.2020, which ensures a consistent approach to patients with CTD [40]. Thus, according to this guideline, any connective tissue autoimmune disease is a very high-risk factor for those infected

ților cu BȚC [40]. Astfel, conform acestui ghid, orice boală autoimună a țesutului conjunctiv constituie un risc foarte mare pentru cei infectați cu COVID-19. Pentru acești pacienți ventilația mecanică este o provocare. Mulți pacienți cu BȚC severă și vasculită sunt candidații cu prognostic negativ în secțiile ATI, deci serviciul de reumatologie are nevoie de o strategie solidă de prevenire. Printre pacienții cu risc mare / foarte mare ghidul listează LES, SS, DM / PM, vasculitele sistemice, AR, spondilartritele seronegative (APs, SA) etc. Riscul este foarte mare în bolile care prin mecanismele sale proprii produc pneumopatie interstițială sau hipertensiune pulmonară (SS, PM / DM, BMTȚC, vasculitele ANCA asociate, poliarterita nodosa, AR etc.), sau limitări ale excursiei toracice (osteogeneză imperfectă severă, SA), ori asocierii mai multor boli concomitente (DZ, HTA, cardiopatie ischemică, afectarea renală) [40, 45-48, 50, 51].

Frecvent, pacienții care primesc tratamente imunosupresoare pot prezenta forme atipice de COVID-19 [52]. De exemplu, pacienții care iau prednisolon se pot prezenta fără febră, iar pentru cei care iau inhibitori de interleukină-6 poate fi absentă creșterea proteinei C-reactive. Pacienții care iau un AINS pe termen lung, cum ar fi în AR, SA, vor continua această administrare. În cazul insuficienței unor organe de preferință este metilprednisolonul. Tratamentul de întreținere cu rituximab poate fi redus la 1 puls sau la creșterea duratei de timp între administrări. Nu se recomandă amânarea tratamentului cu denosumab, pe când tratamentul cu zoledronat poate fi amânat până la 6 luni. Prostaglandinele intravenoase (de exemplu, iloprost, epoprostenol) la necesitate pot fi înlocuite cu bosentan [40, 44, 45].

Pacienții cu maladii reumatice, care dezvoltă COVID-19, necesită terapie intensivă prin optimizarea tratamentului etiopatogenetic, cu măsuri de suport pentru a minimaliza consecințele severe declanșate de infecție [48, 49]. Bolnavii reumatici cu COVID-19, semne clinice radiologice, dereglări hidro-electrolitice și acido-bazice, trebuie să beneficieze de terapie antivirală combinată, terapie respiratorie cu suport ventilator mecanic, hemodinamic și volemic, antibioticoterapie a co-infecțiilor, tratament sedativ, analgezic și antiipiretic, ulterior, urmând terapia anti-citokinică. La indicații vitale urmează tratamentul aferent prin plasmafereză, hemodiafiltrare continuă sau hemodializă.

Evaluarea medicamentelor antireumatice cu posibil impact în tratamentul infecției COVID-19

Diverse medicamente sunt cercetate pentru utilitatea lor potențială în COVID-19. O mai bună înțelegere a mecanismelor moleculare ale infecției cu acest virus și a răspunsurilor imune pot deschide calea abordărilor empirice și trialurilor clinice la această etapă [48, 49, 53-59].

Pentru pacienții care inițiază tratamentul cu DMARD, se va lua în considerare administrarea celor cu un timp de înjumătățire mai scurt. Dacă este cazul, se va opta pentru sulfasalazină / hidroxichlorochină în loc de metotrexat (MTX) sau leflunomid (LFA). Pentru pacienții care încep o moleculă biologică sau care schimbă medicamentele biologice este ne-

with COVID-19. For these patients, mechanical ventilation is a challenge. Many patients with severe CTD and vasculitis are at risk for poor outcomes in the ICU departments, prompting the necessity for a solid prevention strategy to be implemented by the rheumatology service. Among the patients with high / very high risk, the guideline lists SLE, SS, DM / PM, systemic vasculitis, RA, seronegative spondylitis (APs, AS), etc. The risk is very high in diseases which can present with interstitial pneumonia or pulmonary hypertension via their own mechanisms (SS, PM / DM, MCTD, ANCA associated vasculitis, polyarteritis nodosa, RA etc.), cause limitations of the thoracic excursion (severe osteogenesis imperfecta, AS), or are associated of several comorbidities (DM, hypertension, ischemic heart disease, renal impairment) [40, 45-48, 50, 51].

Patients receiving immunosuppressive treatments may frequently have atypical forms of COVID-19 [52]. For example, patients taking prednisolone may present without fever, and those taking interleukin-6 inhibitors may not develop an increase in C-reactive protein. Patients taking long-term NSAIDs, such as in RA, SA, should continue this administration. In case of organ failure methylprednisolone should be used over other corticosteroids. Maintenance treatment with rituximab may be reduced to 1 pulse or duration between administrations should be increased. It is not recommended to delay treatment with denosumab, while treatment with zoledronate may be delayed for up to 6 months. Intravenous prostaglandins (e.g., iloprost, epoprostenol) may be replaced with bosentan as needed [40, 44, 45].

Patients with rheumatic diseases who develop COVID-19, requires intensive therapy by optimizing etiopathogenetic treatment, with supportive measures to minimize the severe consequences triggered by infection [48, 49]. Rheumatic patients with COVID-19 and presence of symptoms, radiological changes or hydro-electrolytic and acid-base disorders should benefit from: combined antiviral therapy, respiratory therapy with mechanical ventilatory support, hemodynamic and fluid balance correction, antibiotic treatment for coexisting infections, sedative treatment, analgesic and antipyretic medication, followed subsequently by anti-cytokine therapy. Treatment with plasmapheresis, continuous hemodiafiltration or hemodialysis are reserved for vital indications.

Evaluation of antirheumatic drugs with possible impact in the treatment of COVID-19 infection

Various drugs are being investigated for their potential utility in COVID-19. A better understanding of the molecular mechanisms of infection with this virus and immune responses may pave the way for empirical approaches and clinical trials at this stage [48, 49, 53-59].

For patients initiating DMARD treatment, consideration should be given to those with a shorter half-life. If possible, sulfasalazine / hydroxychloroquine should be used instead of methotrexate (MTX) or leflunomide (LFA). For patients who are started on a biological molecule or who change biological drugs, a very careful approach is required, the risk

cesară o abordare foarte atentă, deoarece riscul de infecție este cel mai mare în primele 4-6 luni de la inițierea tratamentului [54]. Dacă este o activitate semnificativă a bolii și pacientul înțelege riscul, atunci este acceptabil de continuat aceste medicamente. În caz contrar, se recomandă amânarea inițierii tratamentului timp de 2-3 luni. Se recomandă de utilizat medicamentele cu cel mai scurt timp de înjumătățire (etanercept, inhibitori JAK) [40, 45, 46].

În pofida datelor conflictuale, grupul de specialiști recomandă continuarea tuturor preparatelor biologice și imunosupresive pacienților cu boală stabilă, care nu au fost expuși infectării cu virus. Însă, *Institutul Național de Sănătate* (NHS) [39, 50, 51] recomandă ca inhibitorii JAK să nu fie folosiți în tratamentul COVID-19, deoarece au o activitate imunosupresivă largă. Cu toate acestea, specialiștii au remarcat că unele dintre aceste preparate ar putea modifica evoluția COVID-19.

Dovezile moleculare sugerează că virusul SARS-CoV-2 folosește receptorii ACE-2 pentru penetrarea celulară (Figura 1) [60, 61].

of infection being highest in the first 4-6 months after treatment initiation [54]. If case of significant disease activity and the patient understands the risk, then it is acceptable to continue these drugs. Otherwise, it is recommended to postpone treatment initiation for 2-3 months. It is recommended to use the drugs with the shortest half-life (e.g. etanercept, JAK inhibitors) [40, 45, 46].

Despite conflicting data, the group of specialists recommends the continuation of all biological and immunosuppressive preparations in patients with stable disease, who have not been exposed to virus infection. However, the *National Health Service* (NHS) [39, 50-51] recommends that JAK inhibitors should not be used in the treatment of COVID-19 due to a broad immunosuppressive activity. However, experts have noted that some of these drugs may alter the evolution of COVID-19.

Molecular evidence suggests that SARS-CoV-2 virus uses ACE-2 receptors for cell penetration (Figure 1) [60, 61].

ACE-2 is mainly expressed in vascular endothelial cells,

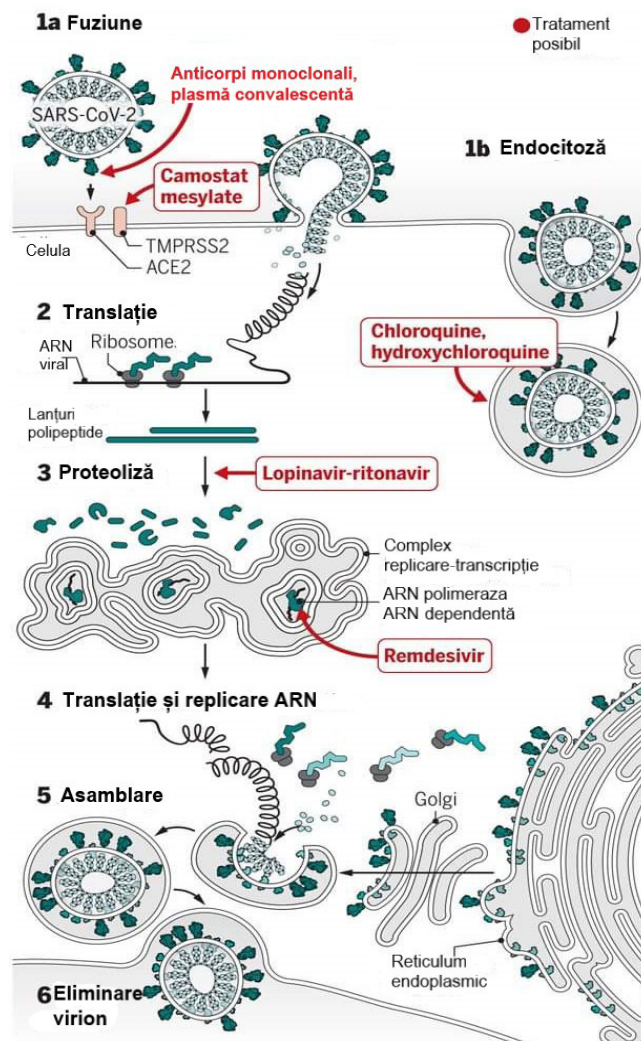


Fig. 1 Strategii de tratament experimentale care ar interfera cu ciclul de replicare virală.

Fig. 1 Experimental treatment strategies that would interfere with the viral replication cycle.

ACE-2 se exprimă, mai ales, în celulele endoteliale vasculare, epiteliul tubular renal, în celulele Leydig din testicule. Analiza PCR a relevat că ACE-2 este exprimată și în țesuturile pulmonare, renale și gastro-intestinale, în țesuturi ce găzduiesc virusul SARS-CoV [60-62]. La pacienții cu hipertensiune arterială și la cei tratați cu inhibitori ACE (IACE) și blocanți ai receptorilor de angiotensină (BRA), ACE-2 pot fi exprimați excesiv, fapt ce provoacă maladia COVID-19. Se pare că proteina solubilă ACE-2 recombinată poate fi un agent terapeutic promițător pentru evitarea contractării virusului [60]. La această etapă, dovezile actuale nu favorizează nici adăugarea și nici întreruperea IACE sau BRA la pacienții cu COVID-19 [25, 26]. Blocanții receptorilor de angiotensină (losartan, valsartan, telmisartan etc.) ar putea fi o nouă abordare terapeutică pentru a bloca legarea și, prin urmare, atașarea virusului SARS-CoV-2 la celulele care exprimă ACE-2, inhibând astfel infecția celulei gazdă.

Din perspectiva reumatologului, există o presupunere că ibuprofenul (un AINS administrat frecvent) crește expresia ACE-2 [38] și poate induce o formă severă a maladiei COVID-19 cu diferite complicații [63, 64]. Această ipoteză este bazată pe rapoartele de caz, fără susținere statistică. Acestea susțin că paracetamolul ar fi mai sigur pentru cei care au nevoie de AINS. Opiniile contradictorii sunt exprimate în literatura publicată [63-65], autorii susțin că până la dovezi mai clare, ar fi necesar de evitat, dacă este posibil, administrarea ibuprofenului în timpul acestei pandemii.

Odată ce virusul SARS-Cov-2 pătrunde în celulă, acesta utilizează mecanismele celulare pentru a sintetiza proteine virale și ARN, care sintetizează și apoi elimină virioni maturi. Maturizarea spiculilor S pe virion (care îi conferă infectivitate) este dependentă de enzima celulară serin-proteaza TMPRSS2. Astfel, inhibitorii acesteia, cum ar fi camostat mezilat ar putea fi utili în tratament [52]. Inhibitorii ARN-polimerazei (remdesivir [62] și favipiravir [59]) și inhibitori proteazelor (lopinavir și ritonavir [67]) afectează asamblarea intracelulară a virionului și justifică evaluarea în continuare a acestor medicamente în tratamentul COVID-19 (Figura 1) [68].

Un studiu recent randomizat, controlat a evaluat rolul lopinavirului și ritonavirului la 199 pacienți cu COVID-19 cu hipoxemie (99 tratați cu lopinavir / ritonavir și 100 cu medicație standard). Pacienții tratați cu lopinavir / ritonavir nu au vreun beneficiu semnificativ pentru ameliorare clinică rapidă (1,24; IC95: 0,9-1,72) sau reducerea mortalității la 28 de zile (-5,8; IC95: 17,3-5,7). Rezultatele secundare au relevat faptul că pacienți tratați cu lopinavir / ritonavir au demonstrat ameliorare clinică cu o zi mai devreme decât lotul de control într-o analiză de intenție de tratament modificată, dar și au fost transferați de la ATI cu 5 zile mai devreme [69]. Studiul nu a atins obiectivul său principal, dat fiind faptul că au fost incluși, probabil pacienți numai cu infecție severă. Studiile viitoare ar putea lua în considerație evaluarea rolului lopinavir / ritonavir la o etapă mai recentă a COVID-19 [69] pe un eșantion mai mare de pacienți. Un alt studiu clinic

the renal tubular epithelium and in Leydig cells in the testes. PCR analysis revealed that ACE-2 is also expressed in lung, renal and gastrointestinal tissues, in tissues that host SARS-CoV [60-62]. In patients with high blood pressure, treated with ACE inhibitors (ACE-I) or angiotensin receptor blockers (ARB), ACE-2 may be overexpressed, causing COVID-19 infection. It seems that the recombinant soluble ACE-2 protein may be a promising therapeutic agent that could prevent viral penetration [60]. At this stage, current evidence does not favor the addition or discontinuation of ACE-I or ARB in patients with COVID-19 [25, 26]. Angiotensin receptor blockers (losartan, valsartan, telmisartan, etc.) could be a new therapeutic approach to block the binding and therefore attachment of SARS-CoV-2 to ACE-2-expressing cells, thus inhibiting host cell infection.

From the rheumatologist's perspective, there is an assumption that Ibuprofen (a frequently administered NSAID) increases ACE-2 expression [38] and may induce a severe form of COVID-19 disease, with multiple complications [63, 64]. This assumption is based on case reports, without statistical support. They claim that Paracetamol would be safer for those who need NSAIDs. Contradictory views are expressed in the published literature [63-65], with authors arguing that until clearer evidence, it would be necessary to avoid, if possible, the administration of Ibuprofen during this pandemic.

Once SARS-Cov-2 virus enters the cell, it uses cellular mechanisms to synthesize viral proteins and RNA, which are used to synthesize and then eliminate mature virions. The maturation of S-spikes on the virion (which gives it infectivity) is dependent on the cellular enzyme serine protease TMPRSS2. Thus, its inhibitors, such as camostat mesylate, could be useful in treatment [52]. RNA polymerase inhibitors (remdesivir [62] and favipiravir [59]) and protease inhibitors (lopinavir and ritonavir [67]) affect the intracellular virion assembly and justify further evaluation of these drugs in the treatment of COVID-19 (Figure 1) [68].

A recent controlled, randomized study evaluated the role of lopinavir and ritonavir in 199 COVID-19 patients with hypoxemia (99 treated with lopinavir / ritonavir and 100 with standard medication). Patients treated with lopinavir / ritonavir had no significant benefit in terms of rapid clinical improvement (1.24; 95CI: 0.90 to 1.72) or reduction in mortality at 28 days (-5.8; 95CI: 17.3 to 5.7). Secondary outcomes revealed that patients treated with lopinavir / ritonavir demonstrated clinical improvement one day earlier than the control group in a modified treatment intent analysis, but were also discharged 5 days earlier from ICU [69]. The study did not achieve its main objective, given that only patients with severe infection were included. Future studies could consider evaluating the role of lopinavir / ritonavir at an earlier stage of COVID-19 [69], in a larger sample of patients. Another recent small clinical trial compared favipiravir (35 patients) with lopinavir / ritonavir (45 patients) in patients treated with interferon alpha in China,

mic recent a comparat favipiravir (35 de pacienți) cu lopinavir / ritonavir (45 de pacienți) la pacienți tratați cu interferon alfa din China cu severitate moderată a COVID-19, fără hipoxemie sau detresă respiratorie. Acesta a demonstrat un *clearance* viral mai rapid la cei tratați cu favipiravir. Radiologia toracică a arătat o ameliorare mai semnificativă la pacienții tratați cu favipiravir comparativ cu cei tratați cu lopinavir / ritonavir la ziua 14 [70].

Virionul matur intră în endosom și interacționează cu receptorii *toll-like* (TLR) pentru a stimula căile inflamatorii în continuare. cloroquina (CQ) și hidroxiclorochina (HCQ) interferează cu acidificarea endosomală (Figura 1), inhibând astfel activarea TLR. Acestea intervin, de asemenea, și în căile inflamatorii ulterioare, micșorând producția de citokine, și temperând răspunsul inflamator prin sporirea producerii de molecule antiinflamatoare [71-73]. Rapoarte preliminare sugerează că CQ și HCQ sunt benefice în COVID-19 și că o doză de încărcare trebuie să fie urmată de o doză de întreținere prescrisă pentru o perioadă mai lungă [74]. Un studiu clinic recent a comparat HCQ (cu sau fără azitromicin) *vs. placebo* în maladia COVID-19, demonstrând beneficiu în reducerea replicării virale. Există însă îngrijorări, privind generarea potențială a aritmiei cardiace în caz de administrare a CQ / HCQ. Astfel, monitorizarea atentă a aritmiei cardiace este esențială la administrarea acestora [75]. O altă sugestie a fost de a oferi profilaxia cu HCQ (400 mg de două ori pe zi prima zi), apoi 400 mg / săptămână timp de 7 săptămâni) pentru lucrătorii din domeniul sănătății implicați în îngrijirea pacienților cu COVID-19, precum și contacte strânse ale acestora [76]. Există necesitatea de a genera dovezi referitor la rolul unei astfel de terapii profilactice în COVID-19, scenariu clinic exact în care CQ / HCQ poate fi utilă în COVID-19. Recent FDA și EMEA au emis comunicatele de siguranță pentru administrarea antimalaricelor de sinteză la pacienții cu COVID-19. Se recomandă utilizarea CQ / HCQ numai în condiții de spital unde este posibilă monitorizarea efectelor cardiace [77-79].

Janus kinazele (JAK) 1 și 2 sunt implicate în inflamație, iar enzima AP-2 asociată protein-kinazei 1 (AAK1) joacă un rol în intrarea virionului în celulă. Conform informațiilor din analiza bioinformatică, baricitinib poate ajuta la reducerea infecției SARS-CoV-2 prin inhibarea AAK1 și, de asemenea, posibil moderând inflamația rezultată prin inhibarea JAK [80]. „Furtuna citokinică” responsabilă de severitatea COVID-19 și HLH secundară pot răspunde la imunosupresoarele utilizate în HLH cum ar fi tocilizumab (blocarea IL-6) și anakinra (blocarea IL-1) [23, 81-82]. Utilizarea unei singure doze de tocilizumab intravenos 400 mg la 21 pacienți cu COVID-19 din China cu tulburări respiratorii și hipoxemie a demonstrat o îmbunătățire clinică la 19 dintre ei, odată cu externarea din spital la 2 săptămâni. Studiile clinice în curs de dezvoltare evaluează în continuare rolul IL-6 (tocilizumab sau sarilumab în COVID-19 cu evoluție severă [83-85], precum și inhibitorilor JAK [86].

Cefalina, selamectina și clorhidratul de meflochină sunt

with moderate severity of COVID-19 and without hypoxemia or respiratory distress. It showed faster viral clearance in those treated with favipiravir. Chest radiology showed significantly better improvement at day 14 in patients treated with favipiravir compared with those treated with lopinavir / ritonavir [70].

The mature virion enters the endosome and interacts with toll-like receptors (TLRs) to further stimulate the inflammatory pathways. Chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) interfere with endosomal acidification (Figure 1), thus inhibiting TLR activation. They also intervene in subsequent inflammatory pathways, reducing the production of cytokines, and tempering the inflammatory response by increasing the production of anti-inflammatory molecules [71-73]. Preliminary reports suggest that CQ and HCQ are beneficial in COVID-19 and that a loading dose should be followed by a longer-term maintenance dose [74]. A recent clinical trial compared HCQ (with or without Azithromycin) *vs. placebo* in COVID-19 disease, demonstrating benefit in reducing viral replication. However, there are concerns about the risk of cardiac arrhythmia with CQ / HCQ use. Thus, close monitoring of cardiac arrhythmias is essential in their administration [75]. Another suggestion was to provide HCQ prophylaxis (400 mg twice daily on the first day, followed by 400 mg / week for 7 weeks) for healthcare workers involved in the care of patients with COVID-19, as well as their close contacts [76]. There is a need to generate evidence regarding the role of such prophylactic therapy in COVID-19 and exact clinical scenarios in which CQ / HCQ may be useful in COVID-19. The FDA and EMA recently issued safety releases for the administration of synthetic antimalarial in patients with COVID-19. It is recommended to use CQ / HCQ only in in-patient conditions, where it is possible to monitor cardiac adverse events [77-79].

Janus kinases (JAK) 1 and 2 are involved in inflammation, and the enzyme AP-2, associated with protein kinase 1 (AAK1), plays a role in virion cell entry. According to information from bioinformatics analysis, baricitinib can help reduce SARS-CoV-2 infection by inhibiting AAK1 and also possibly by moderating inflammation resulting from JAK inhibition [80]. The “cytokine storm” responsible for the severity of COVID-19 and secondary HLH may respond to immunosuppressants used in HLH such as tocilizumab (IL-6 blockade) and anakinra (IL-1 blockade) [23, 81, 82]. The use of a single dose of 400 mg intravenous tocilizumab in 21 Chinese patients with COVID-19, respiratory disorders and hypoxemia, showed a clinical improvement in 19 patients at 2 weeks. Ongoing clinical trials are further studying the role of IL-6 antagonists (tocilizumab or sarilumab) [83-85], as well as JAK inhibitors in COVID-19 with severe evolution [86].

Cephalin, selamectin and mefloquine hydrochloride are other drugs that have shown cytopathic action on COVID-19 viral cultures, but their precise mechanisms are still unclear [87]. Based on numerous studies with other viruses [88, 89], it is reasonable to assume that vitamins C and D can stimu-

alte medicamente care au demonstrat acțiune citopatică asupra culturilor virale de SARS-CoV-2, dar mecanismele lor precise încă sunt deocamdată neclare [87]. Pe baza a numeroase studii efectuate cu alte virusuri [88, 89], este rezonabil să presupunem că vitaminele C și D pot stimula imunitatea și ajuta organismul uman în a combate COVID-19 și efectele sale agresive asupra sistemelor și organelor. Cunoscând efectele protective la subiecții cu cancer, boli cardiovasculare, infecții ale tractului respirator, diabet zaharat și hipertensiune arterială, experții estimează că suplimentarea cu vitamina D și creșterea asociată a 25-OH vitaminei D în ser peste 50 ng / ml (125 nmol / l) poate substanțial reduce incidența și severitatea diferitelor boli virale, inclusiv COVID-19 [90, 91].

Colegiul American de Reumatologie (ACR) a formulat o serie de recomandări pentru managementul pacienților cu boli reumatice și autoimune în timpul pandemiei, care suferă modificări pe parcurs. Deasemenea, acesta a formulat o listă a medicamentelor antireumatice în funcție de riscul de infectare sau dezvoltare a COVID-19 (Tabelul 3).

late immunity and help the human body fight COVID-19 and its aggressive effects on systems and organs. Knowing the protective effects in subjects with cancer, cardiovascular disease, respiratory tract infections, diabetes, and high blood pressure, experts estimate that vitamin D supplementation and the associated increase in serum vitamin D 25-OH above 50 ng / ml (125 nmol/l) can substantially reduce the incidence and severity of various viral diseases, including COVID-19 [90, 91].

The American College of Rheumatology (ACR) has released a number of recommendations for the management of patients with rheumatic and autoimmune diseases during the pandemic, which are changing over time. ACR also developed a stratified list of antirheumatic drugs according to the risk of infection or development of COVID-19 (Table 3).

Drugs associated with very high-risk groups should be avoided during the pandemic period, those from the high-risk group should be administered with caution, only after assessing the presence of other risk factors [46].

Tabelul 3. Lista medicamentelor de risc pentru pacienții reumatologici.

Table 3. List of high risk drugs in rheumatic patients.

Risc foarte mare <i>Very high risk</i>	Risc mare <i>High Risk</i>
Prednisolon >5 mg / zi, >4 săptămâni combinat cu imunosupresor <i>Prednisolone >5 mg / day, >4 weeks combined with immunosuppressor</i>	Prednisolon monoterapie >20 mg/zi, >4 săptămâni <i>Prednisolone monotherapy >20 mg / day, >4 weeks</i>
Mycofenolat mofetil <i>Mycophenolate mofetil</i>	Metotrexat <i>Methotrexate</i>
Myfortic <i>Myfortic</i>	Leflunomid <i>Leflunomide</i>
	Azatioprin <i>Azathioprine</i>
Ciclofosfamida IV sau per os <i>Cyclophosphamide IV or orally</i>	Ciclosporina <i>Cyclosporine</i>
Tacrolimus <i>Tacrolimus</i>	Medicamentele biologice (Rituximab, Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Abatacept, Anakinra, Belimumab, Sekinumab, Ixekizumab, Sarilumab, Ustekinumab) și biosimilarele lor. Biologic drugs (Rituximab, Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Abatacept, Anakinra, Belimumab, Sekinumab, Ixekizumab, Sarilumab, Ustekinumab) and their biosimilars Inhibitori JAK (Tofacitinib, Baricitinib) JAK inhibitors (Tofacitinib, Baricitinib) Apremilast <i>Apremilast</i>

Notă: Pacienții nu trebuie să stopeze brusc prednisolonul.

Pacienții pot continua HCQ și sulfasalazina dacă sunt infectați cu COVID-19.

Dacă un pacient este infectat cu COVID-19, acesta ar trebui să oprească temporar DMARD-ul convențional și terapia biologică. Aceștia ar trebui să contacteze apoi reumatologul pentru a determina reinițierea tratamentului.

Administrarea preparatelor biologice plasează pacientul în categoria de risc mare, iar la asocierea lor cu alți factori pacienții devin extrem de vulnerabili trecând în grupul cu risc foarte mare.

Note: Patients should not stop prednisolone abruptly.

Patients may continue HCQ and sulfasalazine if they are infected with COVID-19.

In patients infected with coronavirus, conventional DMARD and biologic therapy should be temporarily stopped. A rheumatologist should be contacted to determine when treatment should be resumed.

The administration of biological drugs places the patient in the high risk category, and when associated with other factors, the patients become extremely vulnerable, falling into the very high risk group.

Preparatele din grupurile de risc foarte mare trebuie evitate în perioada pandemică, cele din grupa de risc mare administrate cu precauție, numai după evaluarea prezenței și a altor factori de risc [46]. Rezumatul recomandărilor societăților de reumatologie (EULAR, ACR, BSR) pentru pacienții cu boli reumatice în timpul focarului bolii cu COVID-19 [92, 93]:

- igiena strictă a strănutului / tusei, spălarea regulată a mâinilor, evitarea atingerii feței, evitarea locurilor aglomerate, distanțare fizică, evitarea transportului public aglomerat și anularea călătoriilor inutile, purtarea măștilor de protecție;
- la indicație, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanții receptorilor de angiotensină trebuie continuați în doze terapeutice sau inițiați;
- întreruperea bruscă a terapiei cu glucocorticoizi trebuie evitată, chiar și în timpul infecției active; dacă sunt indicați glucocorticoizii, trebuie folosiți la cea mai mică doză posibilă pentru a controla boala reumatică, indiferent de expunere sau starea de infecție COVID-19;
- tratamentul bolii reumatice în contextul infecției cu COVID-19 documentată sau prezumtivă; indiferent de severitatea COVID-19, HCQ / CQ pot fi continuate, însă SSZ, MTX, LEF, imunosupresoare, biologice non-IL-6 și inhibitori JAK ar trebui suspendați; pentru pacienții cu simptome respiratorii severe, AINS trebuie suspendat; în anumite circumstanțe, ca parte a procesului de luare a deciziilor partajate, inhibitorii IL-6 pot fi continuați;
- tratamentul bolilor reumatice recent diagnosticate sau active, în absența unei infecții sau expunere la COVID-19; pentru pacienții care sunt bine controlați cu HCQ / CQ, acesta trebuie să fie continuat, când este disponibil; la indisponibilitate (inclusiv și cei cu boală nou diagnosticată), se recomandă trecerea la un DMARD sintetic convențional (monoterapie sau terapie combinată); pentru pacienții bine controlați cu un inhibitor IL-6, acesta trebuie continuat, atunci când este disponibil. Pentru pacienții cu activitate de boală moderată până la înaltă, în pofida DMARD-urilor sintetice convenționale, medicamentele biologice pot fi pornite. S-a remarcat incertitudinea cu privire la utilizarea inhibitorilor JAK în această situație;
- la pacienții cu SLE, în cazul bolii recent diagnosticate, HCQ / CQ trebuie început în doză terapeutică, când este disponibil; la femeile gravide cu LES, HCQ / CQ trebuie continuat în aceeași doză; dacă este indicat, belimumab poate fi inițiat;
- la pacienții cu boală inflamatorie sistemică sau afectare vital periculoasă (lupus nefrită sau nefrită din vasculită), glucocorticoizi în doză mare sau imunosupresoare pot fi inițiate.

Concluzii

Reumatologii ar trebui să monitorizeze îndeaproape actuala pandemie COVID-19, să studieze caracteristicile virusului și a țintelor sale și să exploreze strategii de minimizare a incidenței cazurilor severe. În așteptarea recomandărilor

Recommendations summary of the issued by Rheumatology Societies (EULAR, ACR and BSR) for patients with rheumatic diseases during the outbreak of COVID-19 [92, 93]:

- strict sneezing / coughing hygiene, regular hand washing, avoidance of hand touching, avoidance of crowded places, physical distancing, avoidance crowded public transport and cancellation of unnecessary trips and wearing protective masks should be practiced;
- when indicated, angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers should be initiated or continued at therapeutic doses;
- abrupt discontinuation of glucocorticoid therapy should be avoided, even during active infection; if indicated, glucocorticoids should be used at the lowest possible dose to control rheumatic disease, regardless of exposure or COVID-19 infection;
- treatment of rheumatic disease in the context of documented or presumed COVID-19 infection; regardless of COVID-19 severity, HCQ / CQ can be continued, but SSZ, MTX, LEF, immunosuppressors, non-IL-6 biologics and JAK inhibitors should be discontinued; for patients with severe respiratory symptoms, NSAIDs should be discontinued; in certain circumstances, as part of the shared decision-making process, IL-6 inhibitors may be continued;
- treatment of newly diagnosed or active rheumatic diseases in the absence of infection or exposure to COVID-19; for patients who are well controlled, HCQ / CQ should be continued, when available; in case of unavailability (including in patients with newly diagnosed disease), it is recommended to switch to a conventional synthetic DMARD (monotherapy or combination therapy); for well-controlled patients on an IL-6 inhibitor, treatment should be continued when available; for patients with persisting moderate to high disease activity, despite conventional synthetic DMARDs, biologics can be started; uncertainty was noted regarding the use of JAK inhibitors in this situation;
- in patients with newly diagnosed SLE, HCQ / CQ should be started at the therapeutic dose, when available; in pregnant women with SLE, HCQ / CQ should be continued at the same dose; if indicated, belimumab can be initiated;
- in patients with systemic inflammatory disease or life-threatening impairment (e.g. lupus nephritis or vasculitis nephritis), high-dose glucocorticoids or immunosuppressors may be initiated.

Conclusions

Rheumatologists should closely monitor the current COVID-19 pandemic, study the characteristics of the virus and its targets, and explore strategies to minimize the incidence of severe cases. Pending evidence-based, empirical recommendations, preventive measures should be implemented. Expert opinion and the rapid accumulation of evidence is currently the best way to avoid major mistakes. Balanced

bazate pe dovezi empirice, ar trebui puse în aplicare măsuri preventive. Opinia experților și acumularea rapidă a dovezilor este în prezent cel mai bun mod de a evita greșelile majore. Acțiuni echilibrate și bine informate de către toți specialiștii și întreaga societate este urgentă. De asemenea, este important de conștientizat postulatele în curs de cercetare cu privire la leziunea organică mediată de imunitate în COVID-19, care este asemănător cu HLH secundară. În astfel de situații, reumatologul este chemat să decidă asupra imunosupresiei adecvate, având în arsenalul său dovezi limitate care să-l ghideze.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și acceptat versiunea finală.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat

Referințe / references

- Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2020; 18 (123). <http://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0> (accesat la 03.03.2020).
- Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020; 94: 44-48. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>. (accesat la 03.03.2020).
- Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S. *et al.* COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2020; 38 (2): 337-342.
- Tufan A., Avanoğlu Güler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing anti-rheumatic drugs. *Turk. J. Med. Sci.*, 2020; 50 (SI-1): 620-632. doi: 10.3906/sag-2004-168. (accesat la 03.03.2020).
- Li G., Fan Y., Lai Y. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.*, 2020; 92 (4): 424-432. doi: 10.1002/jmv.25685. (accesat la 03.03.2020).
- Rothan H., Byrareddy S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 2020; 109: 102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433 (accesat la 04.03.2020).
- Chen N., Zhou M., Dong X. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) (accesat la 04.03.2020).
- Huang C., Wang Y., Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) (accesat la 05.03.2020).
- Bogoch A., Thomas-Bachli A., Huber C. *et al.* Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J. Trav. Med.*, 2020; 27 (2). <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa008> (accesat la 05.03.2020).
- Jin Y., Cai L., Cheng Z. *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil. Med. Res.*, 2020; 7: 4.
- Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K. *et al.* Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis.*, 2020; 20 (7): 773. doi: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30195-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30195-x) (accesat la 05.03.2020).
- Carlos W., Dela Cruz C., Cao B. *et al.* Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020; 201 (4): 7-8. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.2014P7> (accesat la 05.03.2020).
- Xu Z., Shi L., Wang Y., *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020; 4 (8): 420-422.
- Lu R., Zhao X., Li J. *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020; 395 (10224): 565-574. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30251-8) (accesat la 10.03.2020).
- Ren L., Wang Y., Wu Z. *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Med. J.*, 2020; 133 (9): 1015-1024. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722> (accesat la 10.03.2020).
- Cui J., Li F., Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019; 17: 181-192.
- Guan W., Ni Z., Hu Y. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382: 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> (accesat la 10.03.2020).
- Wang D., Hu B., Hu C. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 2020; 323 (11): 1061-1069.
- Lei J., Li J., Li X. *et al.* CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*, 2020; 295: 18. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200236> (accesat la 10.03.2020).
- Lippi G., Plebani M., Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 506: 145-148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022> (accesat la 15.03.2020).
- Qin C., Zhou L., Hu Z. *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020; 15 (71): 762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248> (accesat la 15.03.2020)

and well-informed actions by all specialists and the whole society is urgent. It is also important to be aware of the postulates under investigation regarding the immunity-mediated organ lesions in COVID-19, which are similar to secondary HLH. In such situations, the rheumatologist is called upon to decide on the appropriate immunosuppression, having limited evidence in his arsenal to guide him.

Authors' contribution

All authors contributed equally in the development of the manuscript. The final version has been read and approved by all authors.

Declaration of conflict of interest

Nothing to declare

22. Misra D, Agarwal V, Gasparyan A. *et al.* Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clinical Rheumatology*, 2020; 39: 2055-2062. Published online 10 April, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05073-9> (accesat la 15.03.2020).
23. Mehta P, McAuley D, Brown M. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020; 395 (10229): 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/s01406736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s01406736(20)30628-0) (accesat la 15.03.2020).
24. Conti P, Ronconi G, Caraffa A. *et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020; 34 (2): 1. doi: 10.23812/CONTI-E. (accesat la 15.03.2020).
25. Clerkin K, Fried J, Raikhelkar J. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*, 2020; 141: 1648-1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120046941> (accesat la 15.03.2020).
26. Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B. *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 75 (18): 2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031> (accesat la 15.03.2020).
27. Hu H, Ma F, Wei X. *et al.* Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur. Heart J.*, 2020; 75 (18): 2352-2371. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190> (accesat la 15.03.2020).
28. Pacha O, Sallman M, Evans S. COVID-19: a case for inhibiting IL-1? *Nature reviews Immunology*, 2020; 20: 345-346. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0328-z> (accesat la 15.03.2020).
29. Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 Patients. *J. Thromb. Haemost.*, 2020; 18 (6): 1516-1517. doi: 10.1111/jth.14842. PMID: 32294289 (accesat la 15.03.2020).
30. Poissy J, Goutay J, Caplan M. *et al.* Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*, 2020; 142: 184-186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430> (accesat la 15.03.2020).
31. Askanase A, Khalili L, Buyon J. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. *Lupus Sci. Med.* 2020; 7 (1): e000396. doi: 10.1136/lupus-2020-000396 (accesat la 15.03.2020).
32. Favalli E, Ingegno F, De Lucia O. *et al.* COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun. Rev.*, 2020; 19 (5): 102523. doi:10.1016/j.autrev.2020.102523 (accesat la 15.03.2020).
33. Yang J, Zheng Y, Gou X. *et al.* Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020; 94: 91-95. <https://doi.org/10.1016/ijid.2020.03.017> (accesat la 15.03.2020).
34. Liu W, Tao Z, Lei W. *et al.* Analysis of factors associate with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J.*, 2020; 133 (9): 1032-1038. <https://doi.org/10.1097/cm9000000000000775> (accesat la 15.03.2020).
35. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patient with COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8(4): e20. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30117-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30117-x) (accesat la 15.03.2020).
36. Gianfrancesco M, Hyrich K, Gossec L. *et al.* Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *The Lancet Rheumatology*, 2020; 2 (5): e250-e253. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30095-3) (accesat la 15.03.2020).
37. Monti S, Balduzzi S, Delvino P. *et al.* Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020; 5 (79): 667-668. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheum-dis-2020-217424> (accesat la 15.03.2020).
38. Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 4 (8): e21. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30116-8) (accesat la 15.03.2020).
39. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *LiverTranspl.*, 2020; 26 (6): 832-834. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32196933> (accesat la 15.03.2020).
40. BSR guidance for patients during Covid-19 outbreak. <https://www.rheumatology.org.uk/News-Policy/Details/Covid19-Coronavirus-update-members>. Updated 25 March 2020 (accesat la 15.03.2020).
41. Song J, Kang S, Choi S. *et al.* Coronavirus Disease 19 (COVID-19) complicated with pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis receiving conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol. Int.*, 2020; 40 (6): 991-995. doi: 10.1007/s00296-020-04584-7 (accesat la 15.03.2020).
42. Venerito V, Lopalco J, Iannone F. COVID-19, rheumatic diseases and immunosuppressive drugs: an appeal for medication adherence. *Rheumatol. Int.*, 2020; 40 (5): 827-828. doi: 10.1007/s00296-020-04566-9. (accesat la 15.03.2020).
43. Yang J, Zheng Y, Gou X. *et al.* Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017> (accesat la 15.03.2020).
44. Liu W, Tao Z, Lei W. *et al.* Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J.*, 2020; 9 (133): 1032-1038. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000775> (accesat la 15.03.2020).
45. EULAR guidance for patients during Covid-19 outbreak. https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm. Updated 17 March 2020 (accesat la 15.03.2020).
46. ACR guidance for patients during Covid-19 outbreak. <https://www.rheumatology.org/announcements>. Updated 28 March 2020 (accesat la 15.03.2020).
47. Australian Rheumatology Association guidance for patients during Covid-19 outbreak. <https://arthritisaustralia.com.au/adviceregarding-coronavirus-covid-19-from-the-australian-rheumatology-association/>. Updated 17 March 2020 (accesat la 15.03.2020).
48. Baden L, Rubin E. Covid-19 – the search for effective therapy. *N Engl J Med.* [https://doi.org/10.1056/NEJMe2005477\(2020\)](https://doi.org/10.1056/NEJMe2005477(2020)) (accesat la 15.03.2020).
49. Georgiev T. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anti-rheumatic drugs. *Rheumatol. Int.*, 2020; 40 (5): 825-826. doi:10.1007/s00296-020-04570-z (accesat la 15.03.2020).
50. Benucci M, Damiani A, Infantino M. *et al.* Old and new antirheumatic drugs for the treatment of COVID-19. *Joint Bone Spine*, 2020; 87 (3): 195-197. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.03.013 (accesat la 15.03.2020).
51. Cron R, Chatham W. The Rheumatologist's role in Covid-19. *The Journal of Rheumatology*, 2020; 47 (5): 639-642. doi:10.3899/jrheum.200334 (accesat la 15.03.2020).
52. Cron R, Chatham W. The question of whether to remain on therapy for chronic rheumatic diseases in the setting of the Covid-19 pandemic. *The Journal of Rheumatology*, 2020; jrheum.200492. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200492> (accesat la 15.03.2020).

53. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E. *et al.* The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J. Autoimmun.*, 2020; Apr 17: 102468. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102468. Online ahead of print. (accesat la 15.03.2020).
54. Ceribelli A., Motta F., De Santis M. *et al.* Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J. Autoimmun.*, 2020; 109: 102442. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102442 (accesat la 21.03.2020).
55. Favalli E., Agape E., Caporali R. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with connective tissue diseases: a descriptive observational analysis. *The Journal of Rheumatology*, 2020; 47 (8): 1296. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.200507> (accesat la 21.03.2020).
56. Piva S., Filippini M., Turla F. *et al.* Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J. Crit. Care.*, 2020; 58: 29-33. doi: 10.1016/j.jcrrc.2020.04.004 (accesat la 21.03.2020).
57. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. *et al.* Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). 2020 Apr 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan PMID: 32150360 (accesat la 21.03.2020).
58. Kupferschmidt K., Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*, 2020; 6485 (367): 1412-1413. doi: 10.1126/science.367.6485.1412 (accesat la 21.03.2020).
59. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov. Ther.*, 2020; 14 (1): 58-60. doi: 10.5582/dtd.2020.01012. PMID: 32147628 (accesat la 21.03.2020).
60. Batlle D., Wysocki J., Satchell K. Soluble angiotensin converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy?. *Clin. Sci.*, 2020; 134: 543-545. <https://doi.org/10.1042/cs20200163> (accesat la 21.03.2020).
61. Xu H., Zhong L., Deng J. *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.*, 2020; 12: 8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x> (accesat la 21.03.2020).
62. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; 181 (2): 271-280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>. (2020) (accesat la 21.03.2020).
63. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*, 2020; 368: m1086. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1086> (accesat la 21.03.2020).
64. Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ*, 2020; 368: m1168. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1168> (accesat la 21.03.2020).
65. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19, Drugs, Drug Safety and Availability, 03/19/2020.
66. Wang M., Cao R., Zhang L. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019nCoV) in Vitro. *Cell research*, 2020; 30 (3): 269-271.
67. Lim J., Jeon S., Shin H. *et al.* Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of 2020 COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J. Korean Med. Sci.*, 35: e79. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79> (accesat la 21.03.2020).
68. Emanuel E., Persad G., Upshur R. *et al.* Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (21): 2049-2055. <https://doi.org/10.1056/NEJMsb2005114> (accesat la 21.03.2020).
69. Cao B., Wang Y., Wen D. *et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382: 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282> (accesat la 21.03.2020).
70. Cai Q., Yang M., Liu D. *et al.* Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007> (accesat la 21.03.2020).
71. Colson P., Rolain J., Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020; 55: 105923. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923> (accesat la 21.03.2020).
72. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends.*, 2020; 14 (1): 72-73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047> (accesat la 21.03.2020).
73. Schrezenmeier E., Dorner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2020; 16: 155-166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x> (accesat la 21.03.2020).
74. Colson P., Rolain J., Lagier J. *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020; 55 (4): 105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932> (accesat la 21.03.202075. Mason J. Antimicrobials and QT prolongation. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017; 72: 1272-1274. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw591> (accesat la 21.03.2020).
76. Indian Council of Medical Research guidelines for use of empirical use of hydroxychloroquine prophylaxis in COVID-19. https://icmr.nic.in/sites/default/files/upload_documents/HQC_Recommendation_22March_final_MM_V2.pdf. (accesat la 23 martie, 2020).
77. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M. *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care.*, 2020; 55 (6): 105980. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2020.03.005> (accesat la 21.03.2020).
78. Gautret P., Lagier J., Parola P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2020; 56 (1): 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> (accesat la 21.03.2020).
79. Roden D., Harrington R., Poppas A. *et al.* Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) treatment. *Circulation*, 2020; 141 (24): e906-e907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521> (accesat la 21.03.2020).
80. Richardson P., Griffin I., Tucker C. *et al.* Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, 395: e30-e31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30304-4) (accesat la 21.03.2020).
81. Henderson L., Canna S., Schulert G., *et al.* On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *ACR Open Rheumatology*, 2020; 7 (72). <https://doi.org/10.1002/art.41285> (accesat la 21.03.2020).
82. Monteagudo L., Boothby A., Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatology*, 2020; 5 (2). <https://doi.org/10.1002/acr2.11135> (accesat la 21.03.2020).

83. Xu X., Han M., Li T. *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. 2020; Available at <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026> (accesat la 05.03.2020).
84. Fu B., Xu X., Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J. Transl. Med.*, 2020; 18 (1): 164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3 (accesat la 21.03.2020).
85. Approval for tocilizumab use in severe Covid-19 in China. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/roche-actemra-coronavirus-complications/> (accesat la 5 2020).
86. Trial in interleukin-6 blockade with sarilumab for Covid-19. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/sanofi-regeneron-trial-kevzaracovid-19/> (accesat la 16 martie, 2020)
87. Fan H., Wang L., Liu W. *et al.* Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin. Med. J.*, 2020; 133 (9): 1051-1056. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000797> (accesat la 21.03.2020).
88. Ruben M., Berrill M., Marik P. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2020; 18: 99-101. doi: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1706483> (accesat la 21.03.2020).
89. Goncalves-Mendes N., Talvas J., Duale C. *et al.* Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo controlled trial. *Front. Immunol.*, 2019; 10: 65. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00065> (accesat la 21.03.2020).
90. Grant W., Al Anouti F., Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2020; 74: 366i376. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430020-0564-0> (accesat la 21.03.2020).
91. Grant W., Lahore H., McDonnell S. *et al.* Vitamin D supplementation could prevent and treat influenza, coronavirus, and pneumonia infections. Preprints 2020030235 <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0235.v1> (accesat la 21.03.2020).
92. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Bombardieri S. *et al.* EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2019; 79: 3-18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114> (accesat la 23.03.2020).
93. Mikuls T. *et al.* American College of Rheumatology guidance for the management of adult patients with rheumatic disease during the COVID-19 pandemic. *Arthritis Rheum.*, 2020; 8 (72). doi: 10.1002/art.41301 (accesat la 23.03.2020).