

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO**

**CLARICE MOURA MATA MACHADO**

**Tradução para o Português-Brasileiro e validação do escore de  
atividade do lúpus eritematoso sistêmico - Systemic Lupus  
Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS)**

**BELO HORIZONTE  
2024**

**CLARICE MOURA MATA MACHADO**

**Tradução para o Português-Brasileiro e validação do escore de  
atividade do lúpus eritematoso sistêmico - Systemic Lupus  
Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Rosa Weiss Telles

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Fabiana de Miranda Moura

**BELO HORIZONTE  
2024**

## FICHA CATALOGRÁFICA

M149t Machado, Clarice Moura Mata.  
Tradução para o Português-Brasileiro e validação do escore de atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) [manuscrito]. / Clarice Moura Mata Machado. -- Belo Horizonte: 2024.  
132f.: il.  
Orientador (a): Rosa Weiss Telles.  
Coorientador (a): Fabiana de Miranda Moura.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2. Estudo de Validação. 3. Tradução. 4. Índice de Gravidade de Doença. 5. Reprodutibilidade dos Testes. 6. Dissertação Acadêmica. I. Telles, Rosa Weiss. II. Moura, Fabiana de Miranda. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QZ 194

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

# ATA DE DEFESA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

## ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 14h00min do dia vinte e sete de setembro de dois mil e vinte e quatro, Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia, SALA 526 DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de CLARICE MOURA MATA MACHADO, número de registro 2022686050, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube à professora Profa. Rosa Weiss Telles, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Profa. Rosa Weiss Telles (UFMG) - Orientadora, Profa. Fabiana de Miranda Moura (UFMG) - Coorientadora, Prof. Luis Sousa Inês (Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - ULS Coimbra) e Profa. Cristina Costa Duarte Lanna (UFMG). Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: "Tradução para o Português-Brasileiro e validação do escore de atividade do lúpus eritematoso sistêmico - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS)". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 27 de setembro de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Cristina Costa Duarte Lanna, Membro de comissão**, em 02/10/2024, às 15:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabiana de Miranda Moura dos Santos, Membro**, em 02/10/2024, às 21:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosa Weiss Telles, Professora do Magistério Superior**, em 03/10/2024, às 12:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luis Pedro Bolotinha de Sousa Inês, Usuário Externo**, em 09/10/2024, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 3413935 e o código CRC 766858AE.

---

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitora:** Prof<sup>ª</sup>. Sandra Regina Goulart Almeida

**Vice-Reitor:** Prof. Alessandro Fernandes Moreira

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Prof<sup>ª</sup>. Isabela Almeida Pordeus

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Fernando Marcos dos Reis

## **FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretora:** Prof<sup>ª</sup>. Alamanda Kfoury Pereira

**Vice diretora:** Prof<sup>ª</sup>. Cristina Gonçalves Alvim

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

**Coordenadora:** Prof<sup>ª</sup>. Luciana Costa Faria

**Subcoordenadora:** Prof<sup>ª</sup>. Gilda Aparecida Ferreira

### **Colegiado:**

Prof<sup>ª</sup>. Adriana Maria Kakehasi

Prof<sup>ª</sup>. Claudia Alves Couto

Prof<sup>ª</sup>. Gilda Aparecida Ferreira

Prof<sup>ª</sup>. Karina Braga Gomes Borges

Prof<sup>ª</sup>. Luciana Costa Faria

Prof<sup>ª</sup>. Melissa Orlandin Premaor

Prof<sup>ª</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

## **AGRADECIMENTOS**

Chegar até aqui não foi fácil; mas em nenhum momento dessa caminhada estive sozinha. Por isso, a lista de agradecimentos é grande, porém necessária.

Meu eterno agradecimento à minha orientadora Rosa Telles, que nunca deixou de acreditar em mim, sempre me impondo novos desafios e me fazendo superar meus medos e inseguranças. Admirei-me todo o tempo com suas habilidades em pesquisa e sua facilidade em transmitir seus conhecimentos. Saber que sempre poderia contar com sua ajuda e sua palavra amiga e de incentivo me tranquilizaram no processo. Que sorte a minha!

À minha coorientadora Fabiana Moura, que, com muita leveza e carinho, muito contribuiu com meu crescimento como Reumatologista e pesquisadora. Obrigada pelo incentivo, ajuda e risadas! À Cristina Lanna, grande inspiração, que desde a nossa primeira conversa me incentivou como ninguém. Poder contar com sua experiência, elogios, críticas, e, acima de tudo, apoio, foi fundamental.

Aos pacientes que, com muita generosidade, aceitaram participar do estudo e confiaram no meu trabalho.

Aos meus pais, Maria e Bernardo, por sempre demonstrarem orgulho e interesse pelos meus objetivos e conquistas. Por respeitarem e entenderem minhas prioridades. Pela presença cotidiana e amor incondicional. Pai, meu pesquisador preferido, obrigada por ser inspiração! Mãe, sua empatia e humildade também me espelharam nessa caminhada como pesquisadora.

Ao Fernando, pela escuta nos momentos de alegria e de angústia. Pela certeza de apoio e distração. Por entender as renúncias e seguirmos caminhando juntos. Por vibrar sempre comigo. E lógico, pela ajuda no projeto, com seus conhecimentos sobre programação e planilhas.

À Juliana Garrido, pela parceria e amizade. Aos preceptores da residência de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelos ensinamentos e apoio. Aos colegas e amigos residentes, que muito me ajudaram na coleta de dados. Aos

professores que cruzei durante o programa de pós-graduação, por tanto conhecimento transmitido. À UFMG, pela oportunidade de estudo. Aos amigos e familiares, por serem refúgio.

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original."—

Albert Einstein

## RESUMO

**Introdução:** Nos últimos anos, vários índices para medir a atividade da doença no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) foram propostos. O *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score* (SLE-DAS) é um índice recentemente publicado, que apresentou alta correlação com outros índices e maior poder preditivo para detectar alterações clinicamente significativas em comparação ao SLEDAI-2K. Ele possui 17 itens ponderados, com 4 variáveis contínuas (artrite, proteinúria, leucopenia e trombocitopenia). Os pontos de corte propostos para estabelecer os níveis de atividade da doença, encontrados por calculadora on-line, são: remissão  $\leq 2,08$ ,  $2,09 \leq$  atividade leve  $\leq 7,64$  e atividade moderada/grave  $> 7,64$ . Para que um instrumento de medida em saúde seja amplamente utilizado em língua e população diferentes da original, ele deve ser traduzido/adaptado e ter suas propriedades de medida validadas para nova população onde será aplicado.

**Objetivo:** Este estudo multicêntrico teve como objetivo traduzir e adaptar o SLE-DAS para o português brasileiro e avaliar as propriedades de medida, incluindo a viabilidade, desta nova versão. **Método:** Trata-se de um estudo multicêntrico, transversal e do tipo teste-reteste. Foram incluídos 365 pacientes  $\geq 18$  anos, de três centros terciários no Brasil, que atendiam aos critérios de classificação SLICC/2012 e/ou ACR-EULAR/2019 para LES. Seis pacientes foram excluídos por não apresentarem os exames necessários para completar o escore. O processo de tradução seguiu diretrizes publicadas, incluindo tradução direta, retrotradução, discussão em comitê e pré-teste. A confiabilidade da nova versão do SLE-DAS em português-brasileiro (SLE-DAS Pt-BR) foi testada através do coeficiente de correlação intraclassa tipo 2.1 (CCI2.1) e o erro de medição através do cálculo do erro-padrão de medida e da mínima diferença detectável. As análises de validade de construto seguiram hipóteses específicas de correlação/associação do SLE-DAS Pt-BR com SLEDAI-2K usando correlação de Spearman ( $\rho$ ) e percentual de concordância com teste qui-quadrado, e de associação entre as definições de remissão e baixa atividade da doença baseados no SLE-DAS com as definições DORIS (*Definitions Of Remission In SLE*) e LLDAS (*Lupus Low Disease Activity State*) usando percentual de concordância com teste qui quadrado. A validade de

critério foi investigada por meio da correlação de Spearman entre SLE-DAS Pt-BR e o *Physician Global Assessment* (PGA). Valores de sensibilidade, especificidade e acurácia foram encontrados para cada ponto de corte do SLE-DAS Pt-BR utilizando o PGA como padrão-ouro (remissão  $\leq 0,4$ ,  $0,5 \leq$  atividade leve  $\leq 1,0$  e atividade moderada/grave  $> 1,1$ ). **Resultados:** A média (DP) de idade foi de 44,5 (14,0) anos, 92,9% eram do sexo feminino e raça/cor da pele autodeclarada foi 17,8% preta, 24,4% parda, 57,3% branca e 1,6% outras. A maioria (57,3%) estava em remissão segundo SLE-DAS Pt-BR. Foi observada excelente confiabilidade intra e interavaliadores (ICC<sub>2,1</sub> = 0,999 e 0,945, respectivamente). Houve correlação positiva e forte ( $\rho = +0,895$ ,  $p < 0,001$ ) entre SLE-DAS Pt-BR e SLEDAI-2K. Entre os indivíduos classificados em remissão e em atividade moderada/grave pelo SLEDAI-2K, a maioria também estava nessas categorias segundo SLE-DAS Pt-BR (99,2% e 69,8%, respectivamente). Porém, considerando a atividade leve utilizando o SLEDAI-2K, apenas 18,4% eram classificados nesta mesma categoria utilizando-se o SLE-DAS Pt-BR. A maioria dos pacientes considerados em remissão DORIS e em LLDAS também estava em remissão e em baixa atividade da doença pelo SLE-DAS Pt-BR. Houve correlação positiva e forte ( $\rho = +0,861$ ,  $p < 0,001$ ) entre o SLE-DAS Pt-BR e o PGA. A sensibilidade, especificidade e a acurácia estão acima de 90% para remissão e atividade moderada/grave da doença e acima de 80% para atividade leve da doença. O tempo médio (DP) para completar o SLE-DAS Pt-BR após avaliação clínica de rotina foi de 59,4 (23,5) segundos. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que a versão SLE-DAS Pt-BR é válida e capaz de medir a atividade da doença no LES em uma amostra de pacientes brasileiros de três centros de referência, e pode ser efetivamente utilizado na prática clínica para monitorar pacientes com LES.

**Palavras-chave:** Lúpus eritematoso sistêmico; estudo de validação; tradução; índice de gravidade de doença.

## ABSTRACT

**Background:** In recent years, several indices for measuring disease activity in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) have been proposed. The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) is a recently published index that has shown a high correlation with other indices and greater predictive power to detect clinically significant changes compared to the SLEDAI-2K. It has 17 weighted items, with 4 continuous variables (arthritis, proteinuria, leukopenia and thrombocytopenia). The proposed cutoff points to establish disease activity levels, scored by an online calculator, are: remission  $\leq 2.08$ ,  $2.09 \leq$  mild activity  $\leq 7.64$ , and moderate/severe activity  $> 7.64$ . For a health measurement instrument to be widely used in a language and population other than the original, it must be translated/adapted and have its measurement properties validated for the new population where it will be applied. **Objective:** This multicenter study aimed to translate and adapt the SLE-DAS into Brazilian-Portuguese and evaluate the measurement properties, including feasibility, of this new version. **Methods:** This is a multicenter, cross-sectional, test-retest study. A total of 365 patients  $\geq 18$  years old, from three tertiary centers in Brazil, who met SLICC/2012 and/or ACR-EULAR/2019 classification criteria for SLE were included. Six patients were excluded as they didn't present the necessary exams to complete the score. The translation process followed published guidelines, including forward translation, backward-translation, committee discussion and pretesting. Reliability of the new version of the SLE-DAS in Brazilian Portuguese (SLE-DAS Pt-BR) was tested using type 2.1 intraclass correlation coefficient (ICC2.1) and measurement error was assessed by calculating the standard error of measurement and the minimum detectable difference. Construct validity analyses followed specified hypotheses of correlation/association of SLE-DAS Pt-BR with SLEDAI-2K using Spearman correlation ( $\rho$ ) and percentage of agreement with chi-square test, and association between the definitions of remission and low disease activity based on SLE-DAS with the DORIS (Definitions Of Remission In SLE) and LLDAS (Lupus Low Disease Activity State)

definitions using percentage of agreement with chi-square test. Criterion validity was investigated through Spearman correlation between SLE-DAS Pt-BR and Physician Global Assessment (PGA). Sensitivity, specificity and accuracy values were found for each SLE-DAS Pt-BR cutoff point using PGA as gold-standard (remission  $\leq 0.4$ ,  $0.5 \leq$  mild activity  $\leq 1.0$ , and moderate/severe activity  $> 1.1$ ). **Results:** The mean (SD) age was 44.5 (14.0) years, 92.9% female sex, and self-reported race/skin color was 17.8% black, 24.4% brown, 57.3% white, and 1.6% others. The majority (57.3%) were in remission according to SLE-DAS Pt-BR. An excellent intra and inter-rater reliability was observed (ICC2.1= 0.999 and 0.945, respectively). There was a positive, strong ( $\rho = +0.895$ ,  $p < 0.001$ ) correlation between SLE-DAS Pt-BR and SLEDAI-2K. Among individuals classified as in remission and in moderate/severe activity according to SLEDAI-2K, the majority were also in those categories according to SLE-DAS Pt-BR (99.2% and 69.8%, respectively). However, considering mild activity using SLEDAI-2K, only 18.4% were classified in this same category using the SLE-DAS Pt-BR. Most patients considered in DORIS remission and LLDAS were also in remission and in low disease activity by SLE-DAS Pt-BR. There was a positive, strong ( $\rho = +0.861$ ,  $p < 0.001$ ) correlation between the SLE-DAS Pt-BR and PGA. Sensitivity, specificity and accuracy are above 90% for remission and moderate/severe disease activity and above 80% for mild disease activity. Mean (SD) time to complete SLE-DAS Pt-BR after routine clinical evaluation was 59.4 (23.5) seconds. **Conclusion:** The present study demonstrated that the SLE-DAS Pt-BR version is valid and capable of measuring disease activity in SLE in a sample of Brazilian patients from three reference centers, and can be effectively used in clinical practice to monitor patients with SLE.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus; validation study; translating; severity of illness index.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACR: *American College of Rheumatology*

BICLA: *The British Isles Lupus Assessment Group–based Composite Lupus Assessment*

BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group’s disease activity index*

CAAE: certificado de apresentação de apreciação ética

CCI2,1: coeficiente de correlação intraclasse tipo 2,1

COEP: Comitê de Ética e Pesquisa

COSMIN: *COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments*

C3: complemento 3

C4: complemento 4

DNA: *deoxyribonucleic acid* (ácido deoxirribonucleico)

DORIS: *Definitions Of Remission In SLE*

DP: desvio padrão

ECLAM: *European Consensus Lupus Activity Measurement*

ECR: ensaio clínico randomizado

EMA: *European Medicines Agency*

EPM: erro padrão de medida

EULAR: *European League Against Rheumatism*

EVA: escala visual analógica

FDA: *Food and Drug Administration*

HC UFMG/Ebserh: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/Ebserh

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HUPE: Hospital Universitário Pedro Ernesto

IC: intervalo de confiança

IR: *interquartile range*

LAI: *Lupus Activity Index*

LDA: *low disease activity*

LES: *lúpus eritematoso sistêmico*

LFA-REAL: *Lupus Foundation of America- Rapid Evaluation of Activity in Lupus*

LLDAS: *Lupus Low Disease Activity State*

LupusQoL: *Lupus Quality of Life*

MDD: *mínima diferença detectável*

mg: *miligramas*

OMERACT: *Outcome Measures in Rheumatology*

PCR: *proteína C reativa*

PGA: *physician global assessment*

PROMs: *Patient-Reported Outcome Measures*

Q1: *primeiro quartil*

Q3: *terceiro quartil*

REDCap: *Research Eletronic Data Capture*

ROC: *Receiver Operating Characteristic Curve*

SD: *Standard deviation*

SDI: *Damage Index for SLE*

SELENA: *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment*

SLAM-R: *Systemic lupus activity measure-revised*

SLE: *systemic lupus erythematosus*

SLEDAI: *systemic lupus erythematosus disease activity index*

SLEDAI-2K: *systemic lupus erythematosus disease activity index 2000*

SLEDAI-2KG: *SLEDAI-2K Glucocorticoids*

SLE-DAS: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score*

SLE-DAS Pt-BR: Versão em Português-Brasileiro do SLE-DAS

SLEPDAI: *Systemic lupus erythematosus pregnancy disease activity index*

SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

SRI: *SLE Responder Index*

SRI-50: *SLEDAI-2K responder index 50*

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

T2T: *treat to target*

UERJ: Universidade Estadual do Rio De Janeiro

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

VHS: Velocidade de hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>I. CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....</b>	<b>18</b>
I.1 Introdução .....	18
I.2 Antecedentes científicos.....	20
I.2.1 O Lúpus Eritematoso Sistêmico .....	20
I.2.2 Tradução e validação de instrumentos de medição em saúde.....	22
I.2.2.a Tradução de instrumentos de medicação em saúde.....	23
I.2.2.b Validação de instrumentos de medição em saúde – propriedades de medida e pilares .....	25
I.2.3 Instrumentos de medição de atividade de doença no LES.....	29
I.2.4 Índices compostos de remissão e de baixa atividade de doença .....	40
I.2.5 O escore de Atividade do LES (SLE-DAS).....	42
I.3 Justificativa.....	48
<b>II. OBJETIVOS.....</b>	<b>50</b>
II.1 Objetivos gerais.....	50
II.2 Objetivos específicos .....	50
II.3 Hipóteses .....	50
<b>III. METODOLOGIA .....</b>	<b>52</b>
III.1 Desenho e população do estudo.....	52
III.2 Instrumentos e procedimentos .....	53
III.2.1 Tradução do SLE-DAS .....	53
III.2.2 Procedimentos e instrumentos para avaliação das propriedades de medida .....	54
III.2.2.a SLE-DAS .....	55
III.2.2.b SLEDAI-2K .....	56
III.2.2.c PGA .....	57
III.2.2.d Índices compostos de remissão e de baixa atividade de doença .....	57
III.2.2.e Conduta terapêutica no LES .....	58
III.2.3 Variáveis para caracterização da amostra .....	58
III.3 Análise estatística .....	59
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>62</b>

IV.1 Artigo original .....	62
<b>V. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>87</b>
<b>VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>89</b>
<b>VII. APÊNDICES .....</b>	<b>101</b>
VII.1 Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	101
VII.2 Apêndice 2: Formulário de Coleta do SLE-DAS Pt-BR.....	104
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>105</b>
VIII.1 Anexo 1: Aprovação Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG .....	105
VIII.2 Anexo 2: Aprovação Comitê de Ética e Pesquisa da UERJ.....	111
VIII.3 Anexo 3: Aprovação Comitê de Ética e Pesquisa da UFRGS .....	120
VIII.4 Anexo 4: Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012..	128
VIII.5 Anexo 5: European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology (EULAR / ACR) 2019 .....	129
VIII.6 Anexo 6: Formulário de coleta do SLE-Disease Activity Score (SLE-DAS) ...	130
VIII.7 Anexo 7: Escore de atividade de doença SLEDAI-2K .....	131
VIII.8 Anexo 8: Escala visual analógica <i>Physician Global Assessment</i> .....	131

## I. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### I.1 Introdução

A presente dissertação está inserida na linha de pesquisa “Mecanismos reguladores e mediadores da resposta inflamatória sistêmica: Estudo da resposta inflamatória desencadeada por estímulos como agentes infecciosos, veneno de escorpião e síndrome do compartimento abdominal; imunologia molecular com ênfase em transdução de sinais em mastócitos” do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais.

O presente estudo tem como objetivo traduzir, adaptar para o Português-Brasileiro o escore de atividade do lúpus eritematoso sistêmico (LES) - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) e validar as propriedades de medida dessa nova versão.

Este volume de dissertação está apresentado no formato de artigo científico original e preenche um requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

O presente volume contém:

**Considerações iniciais:** introdução, antecedentes científicos e justificativa.

**Objetivos:** apresentação dos objetivos gerais e específicos e das hipóteses da pesquisa.

**Metodologia:** detalhamento dos métodos utilizados para responder aos objetivos do estudo.

**Resultado:** artigo científico original que será submetido à revista científica a ser selecionada.

**Considerações finais:** discussão dos aspectos mais relevantes, conclusões e contribuições da pesquisa.

**Apêndice:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Formulário de Coleta do SLE-DAS Pt-BR.

**Anexos:** Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UERJ, Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da

UFRGS, Critério Classificatório *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) 2012; Critério Classificatório *European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology* (EULAR / ACR) 2019; Formulário de coleta do *SLE-Disease Activity Score* (SLE-DAS); Escore de atividade de doença SLEDAI-2K; Escala visual analógica (do inglês, *Physician Global Assessment*).

## **I.2 Antecedentes científicos**

### **I.2.1 O Lúpus Eritematoso Sistêmico**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, imunomediada e inflamatória, que pode se apresentar com manifestações diversas em diferentes órgãos e sistemas.<sup>1</sup> É uma doença que acomete mais o sexo feminino e, apesar de poder surgir em todas as idades, seu pico de incidência ocorre durante o período reprodutivo (15 a 45 anos). Acomete mais a população negra, com relatos de maior gravidade da doença nessa etnia.<sup>1</sup> As taxas de prevalência e incidência variam amplamente na literatura, principalmente pelas diferenças metodológicas entre os estudos e nas composições étnicas e raciais das populações. As frequências de prevalência relatadas variam de 20 a 240 por 100.000 pessoas, e as taxas de incidência variam de 1 a 10 por 100.000 pessoas-ano.<sup>2</sup>

O LES se caracteriza por ser uma doença complexa e heterogênea, e tipicamente cursa com períodos de remissão e recidiva (surto ou exacerbações) ao longo de sua evolução. Ao mesmo tempo, alguns pacientes podem manter a doença persistentemente ativa.<sup>1</sup>

Suas manifestações clínicas podem ser constitucionais ou órgão-específicas, e podem diferir significativamente de paciente para paciente, inclusive do ponto de vista de gravidade.<sup>1</sup> Dessa forma, alguns pacientes têm um fenótipo de doença leve, enquanto outros cursam com manifestações que acarretam risco de vida.<sup>2</sup> Pele, mucosas, articulações, rins, sistema nervoso, serosas, pulmões, coração, trato gastrointestinal, olhos e sistema hematológico e reticuloendotelial podem ser afetados.<sup>1</sup> Sintomas constitucionais, cutâneos e articulares parecem estar presentes em pelo menos 50% dos pacientes com LES no momento do diagnóstico.<sup>2</sup> As outras características clínicas têm menos probabilidade de serem a manifestação de apresentação da doença, apesar de qualquer uma delas poder ser o primeiro sinal ou sintoma. Mais comumente, essas manifestações podem aparecer durante a evolução da doença, e vários estudos demonstram frequência cumulativa de sintomas e sinais.<sup>2</sup>

Algumas manifestações estão presentes em períodos de maior atividade geral da doença, como a febre e algumas lesões cutâneo-mucosas, e resolvem sem deixar sequelas. Outras, podem persistir ou ser refratárias ao tratamento, com risco de levar a dano permanente.<sup>1,2</sup>

Apesar da melhoria na sobrevida global nos últimos anos, os pacientes com LES ainda cursam com alta morbimortalidade e diminuição da qualidade de vida, associados principalmente ao dano induzido pela inflamação persistente da doença e/ou pelo uso crônico de glicocorticoides.<sup>3-6</sup> No entanto, pode ser desafiador diferenciar atividade de doença isolada de outros diagnósticos diferenciais, muitos deles associados à inflamação prévia e/ou atual, como dano causado pela própria doença ou seu tratamento, infecções, toxicidade por drogas e comorbidades.<sup>2</sup> Diante disso, as estratégias terapêuticas devem visar a redução da carga geral da inflamação sistêmica.<sup>1</sup> Atingir esse objetivo requer (1) avaliação precisa da atividade da doença, (2) estratificação de pacientes de acordo com a gravidade da manifestação no órgão e/ou sistema, (3) uso de medicações seguras e eficazes para induzir a remissão e prevenir surtos e (4) prevenção e manejo de comorbidades relacionadas à doença e ao tratamento.<sup>2</sup>

Atualmente, com o princípio da abordagem de *treat-to-target* (T2T), objetiva-se a remissão dos sintomas sistêmicos e das manifestações orgânicas ou a obtenção da menor atividade possível da doença, para evitar o desenvolvimento de danos crônicos e melhorar a qualidade de vida nos pacientes com LES.<sup>7</sup> Diante disso, destaca-se a importância da medição objetiva, por instrumentos validados, da atividade da doença.<sup>8</sup>

Na prática clínica, a história, o exame físico e os achados laboratoriais constituem os principais guias de avaliação da atividade de doença e da eficácia do tratamento. A história e o exame físico do paciente devem abranger todas as possíveis manifestações do LES, e os exames laboratoriais devem ser repetidos regularmente, com enfoque no envolvimento de órgãos e sistemas característicos da doença, em busca de sinais de atividade, como também de dano permanente.<sup>1</sup> Além do

hemograma, das provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação - VHS - e proteína C reativa - PCR), do sumário de urina e da proteinúria, outros exames são rotineiramente solicitados para a avaliação da atividade da doença, como o anti-dsDNA e os complementos C3 e C4.<sup>1</sup> Outros exames, laboratoriais, de imagem ou histopatológicos podem ser solicitados de acordo com a suspeita de algum envolvimento orgânico.<sup>1</sup>

### **I.2.2 Tradução e validação de instrumentos de medição em saúde**

O uso de instrumentos de medição em saúde é essencial na pesquisa científica e na prática clínica, pois, com base nos resultados obtidos, são tomadas decisões sobre a aplicação de testes diagnósticos e tratamentos subsequentes.<sup>9</sup> Caso não sejam confiáveis, existe um risco de resultados tendenciosos ou imprecisos, que podem levar a conclusões erradas e práticas não baseadas em evidências.<sup>9</sup> Por isso, organizações internacionais, como a *US Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA) mostram um interesse crescente no processo de validação e equivalência linguística, exigindo que os instrumentos de medição sejam bem validados para sua finalidade.<sup>10,11</sup> Além disso, Marshall et al mostraram que os resultados de estudos podem diferir quando instrumentos de medição validados são usados em comparação com aqueles nos quais instrumentos não validados são aplicados.<sup>12</sup> Isso pode levar a um desperdício de recursos e contribuir pouco ou nada para o conhecimento, e ainda os pacientes podem sofrer com os encargos e riscos do estudo.<sup>13</sup>

Para um instrumento ser usado de forma generalizada, ele deve ser validado nos diversos idiomas e nas diversas populações étnicas.<sup>14</sup> Embora existam abordagens metodológicas bem estabelecidas para traduzir, adaptar e validar instrumentos para uso em pesquisas transculturais em saúde, ainda não existe consenso sobre a melhor estratégia.<sup>15,16</sup> Além disso, terminologias diferentes são usadas para se referir aos mesmos aspectos do processo de tradução, dificultando a padronização.<sup>16</sup> A qualidade da tradução e validação do instrumento traduzido desempenha um papel significativo para garantir equivalência entre o instrumento original e o uso em investigações e pesquisas transculturais.<sup>17</sup>

### *1.2.2.a Tradução de instrumentos de medição em saúde*

As diretrizes de tradução disponíveis são feitas para *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs) - instrumentos que medem resultados ou desfechos de saúde relatados pelo próprio paciente, sem a intervenção ou interpretação de profissionais de saúde.<sup>14-16,18</sup> Apesar de existirem algumas diferenças nas metodologias propostas, os passos essenciais do processo de tradução são bem semelhantes.<sup>14-16,18</sup> O primeiro passo, de acordo com Wild et.al, é um trabalho de preparação que envolve o recrutamento das pessoas que participarão do processo, a obtenção da permissão do desenvolvedor original para usar o instrumento e o convite ao mesmo para se envolver no processo.<sup>16</sup> O próximo passo é a tradução direta ou unidirecional do instrumento original para o idioma alvo. As traduções são de maior qualidade quando realizadas por pelo menos dois tradutores independentes.<sup>14-16,18</sup> A qualidade seria ainda maior se cada tradução fosse realizada por equipes e não por indivíduos isolados, para evitar a introdução de idiosincrasias pessoais.<sup>14,15</sup> Os tradutores idealmente devem ser tradutores profissionais, falantes nativos da língua-alvo e fluentes na língua de origem.<sup>14-16,18</sup> Alguns autores recomendam que apenas um dos tradutores tenha conhecimento da terminologia da área da saúde e do conteúdo do construto do instrumento.<sup>14,15,18</sup> Wild et.al recomendam que os tradutores sejam orientados a fazerem uma tradução capturando o real significado dos itens, ao invés de uma simples tradução literal.<sup>16</sup>

O terceiro passo envolve a comparação ou reconciliação das duas traduções diretas com o instrumento original por um terceiro tradutor independente,<sup>15,16</sup> com a criação de uma terceira tradução direta, escolhendo a melhor das duas, resolvendo as discrepâncias entre elas ou propondo uma nova tradução.<sup>16</sup> Essa terceira tradução deve ser retrotraduzida para o idioma original, constituindo o quarto passo.<sup>14-16,18</sup> Recomenda-se dois tradutores independentes para essa função, que tenham como língua materna a do instrumento original, mas sejam fluentes no idioma alvo, e que não tenham tido contato com a versão original do instrumento.<sup>14,15</sup> Se houver recursos disponíveis, a retrotradução também pode ser feita por duas equipes de tradutores.<sup>15</sup> Se as retrotraduções devem ser mais literais ou consensuais é tema de debate.<sup>16</sup>

O quinto passo é a comparação das versões retrotraduzidas com o instrumento original para destacar as discrepâncias encontradas, com a possibilidade de uma avaliação mais aprofundada da versão reconciliada e a possíveis revisões da mesma.<sup>16,18</sup> Nessa fase, esclarecimentos poderiam ser solicitados ao desenvolvedor do instrumento.<sup>16,18</sup> Essas discrepâncias devem ser levadas para o sexto passo, que é a discussão em um comitê. Antes desse passo, Wild et.al recomendam ainda uma fase de harmonização, que consiste na comparação de retrotraduções de versões em outros idiomas entre si com o instrumento original.<sup>16</sup> O comitê deve ser composto por uma equipe multidisciplinar: especialistas no construto investigado, um ou mais pesquisadores do estudo, e os tradutores envolvidos nas fases anteriores.<sup>14,15</sup> Se possível o desenvolvedor do instrumento original deveria participar para fornecer *insights* sobre a construção do instrumento e esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir.<sup>15,18</sup> Os itens discrepantes identificados nos processos iniciais da tradução devem ser discutidos e os membros devem chegar a um acordo sobre a melhor maneira de se traduzir determinado item para derivar uma versão pré-final do instrumento.<sup>14,15,18</sup> Se as discrepâncias não puderem ser resolvidas, pode ser necessário repetir os passos anteriores com outros tradutores.<sup>15</sup> Alternativamente, apenas os itens que não mantêm o seu significado original são retraduzidos.<sup>15</sup> Este processo é repetido até que nenhuma ambiguidade ou discrepância seja encontrada.<sup>15</sup> Alguns autores propõem uma técnica de descentralização, que considera as versões original e final igualmente importantes.<sup>14,19</sup> Ou seja, o desenvolvedor estaria aberto a modificações no instrumento original fornecendo alternativas para garantir melhor equivalência entre as versões.

O sétimo passo consiste no pré-teste. O instrumento é aplicado em uma amostra da população alvo para avaliar se há dificuldades ou erros na compreensão e interpretação dos itens traduzidos.<sup>14-16,18</sup> Essa fase também pode ser feita em indivíduos bilíngues, de forma a avaliar a equivalência de cada item entre a versão original e a final.<sup>14,15</sup> As diretrizes diferem em relação ao tamanho da amostra do pré-teste, variando de 5 a 40 entrevistados.<sup>15,16,19</sup> Alguns autores sugerem reavaliação dos itens que não forem claros por pelo menos 20% da amostra.<sup>15</sup>

Por fim, uma revisão final da tradução é necessária para identificar erros gramaticais ou ortográficos, antes que o instrumento traduzido comece a ser utilizado.<sup>16</sup> É importante também a realização de um relatório final documentando cada passo da tradução, como a descrição da experiência das pessoas envolvidas no processo de tradução, a descrição de como divergências entre as versões foram resolvidas e a descrição da amostra utilizada no pré-teste.<sup>16,18</sup> Fornecer evidências de que métodos apropriados foram empregados para desenvolver traduções tornou-se um passo crucial para demonstrar a validade em relação ao instrumento original.<sup>11,20</sup>

### *1.2.2.b Validação de instrumentos de medição em saúde – propriedades de medida e pilares*

Dada a intenção de usar o instrumento traduzido para fins de medição, é essencial que algum nível de análise quantitativa seja realizado.<sup>19</sup> Não é possível assumir que as propriedades de medida do novo instrumento sejam equivalentes ao do instrumento original pois, devido ao processo de adaptação, o instrumento modificado passa a ter confiabilidade, validade ou sensibilidade desconhecidas quando aplicado a uma nova população ou cultura.<sup>14,17</sup> Logo, assim como qualquer novo instrumento de medida em saúde, as propriedades de medida devem ser avaliadas e consideradas adequadas segundo parâmetros estabelecidos na literatura, antes que possa ser utilizado em pesquisa ou prática clínica e ser considerado confiável para medir com qualidade seu propósito.<sup>13</sup> Uma propriedade de medida é definida como uma característica de um instrumento que reflete a sua qualidade.<sup>21</sup>

Com o objetivo de se estabelecer uma padronização na nomenclatura, nas definições e nas análises estatísticas das propriedades de medida, foi criada, em 2005, iniciativa de uma equipe multidisciplinar internacional denominada COSMIN (*COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments*).<sup>9</sup> O painel de especialistas dessa iniciativa chegou a um consenso sobre quais propriedades de medida eram relevantes para avaliar instrumentos que medem resultados ou desfechos de saúde relatados pelos pacientes. Foram consideradas nove propriedades de medidas agrupadas em três domínios

(confiabilidade, validade e responsividade).<sup>9</sup> O desenvolvimento da taxonomia, com um consenso sobre as definições de cada propriedade de medida, também foi realizado.<sup>21</sup>

O **domínio confiabilidade** reflete a magnitude em que o resultado de um instrumento está livre de erros de mensuração.<sup>21</sup> Ou seja, até que ponto as pontuações para o mesmo paciente são as mesmas para medições repetidas sob várias condições.<sup>21</sup> Fazem parte da avaliação do domínio confiabilidade: consistência interna, confiabilidade e erro de medição.<sup>21</sup>

A *consistência interna* considera que a utilização de diferentes conjuntos de itens do instrumento deve levar ao mesmo resultado.<sup>21</sup> Cabe analisar a consistência interna para aqueles instrumentos em que: (1) a inter-relação entre os itens é determinada de um conjunto de itens que juntos formam um modelo reflexivo e (2) todos os itens abordam o mesmo construto, ou seja, formam uma (sub)escala unidimensional.<sup>22</sup> Ao contrário, nos instrumentos com modelos formativos, os itens juntos formam um construto, e esses itens não precisam ser correlacionados.<sup>22</sup>

A *confiabilidade* diz respeito à proporção da variância total nas medições devido a diferenças verdadeiras entre os pacientes.<sup>21</sup> “Verdadeira”, neste caso, é a pontuação média que seria obtida se a escala fosse aplicada um número infinito de vezes, referindo-se apenas à consistência da pontuação e não à sua precisão.<sup>21</sup> Inclui confiabilidade interavaliadores (aplicação do instrumento por diferentes pessoas na mesma ocasião), confiabilidade intra-avaliadores (aplicação do instrumento pelas mesmas pessoas, sejam avaliadores ou respondedores) e confiabilidade teste-teste (ao longo do tempo).<sup>21</sup> Isso exige que o instrumento seja aplicado duas vezes. O intervalo de tempo entre as administrações deve ser longo o suficiente para evitar viés de recordação e curto o suficiente para garantir que os pacientes não tenham alterado no construto a ser medido, mas depende do construto e da população-alvo.<sup>8,18</sup> Na confiabilidade interavaliadores, deve-se garantir que as administrações sejam independentes, de forma que uma não influencie a outra e de forma que, na segunda administração, o paciente ou o avaliador não esteja ciente das pontuações da primeira administração.<sup>9,18</sup> Também é importante garantir que as condições de testagem sejam semelhantes para ambas medições, por exemplo tipo de administração, padronização de métodos, ambiente e instruções.<sup>9,18</sup>

Por fim, o *erro de medição* reflete o erro sistemático e aleatório da pontuação de um paciente que não é atribuído a mudanças verdadeiras no construto a ser medido.<sup>21</sup>

O **domínio validade** diz respeito à capacidade de um instrumento medir aquilo que ele propõe.<sup>21</sup> Ele é dividido em validade de conteúdo, validade de critério e validade de construto.<sup>21</sup>

A *validade de conteúdo* é relevante no início da construção de qualquer instrumento, pois avalia o grau em que o seu conteúdo é um reflexo adequado do construto a ser medido, considerando o julgamento quanto à relevância e compreensão dos itens que compõem o instrumento e a fundamentação teórica para sua elaboração e aplicação.<sup>21</sup> A validade de conteúdo possui um subitem denominado validade de face, que reflete o grau em que os itens de um instrumento realmente parecem ser um reflexo adequado do construto a ser medido.<sup>21</sup>

A *validade de critério* avalia a correlação do instrumento com o “padrão-ouro”, se disponível.<sup>21</sup>

A *validade de construto* é definida como o grau em que as pontuações de um instrumento são consistentes com hipóteses (por exemplo, relacionado a relações internas, relações com pontuações de outros instrumentos ou diferenças entre grupos relevantes) com base na suposição de que o instrumento mede validamente o construto a ser medido.<sup>21</sup> Ela se subdivide em validade transcultural, teste de hipóteses e validade estrutural. A *validade transcultural* avalia a extensão em que o desempenho dos itens em um instrumento traduzido ou adaptado culturalmente é um reflexo adequado do desempenho dos itens da versão original do instrumento.<sup>21</sup>

A *validade estrutural*, que diz respeito às relações internas, avalia o grau em que o escore de um instrumento é um reflexo adequado da dimensionalidade do construto a ser medido, logo, também só é relevante para instrumentos reflexivos, e não formativos.<sup>21,22</sup> A definição do *teste de hipóteses* é a mesma da validade de construto, ou seja, avalia o grau em que o instrumento se relaciona com um conjunto de hipóteses acerca da validade do próprio instrumento.<sup>21</sup> Um desenho adequado de um estudo requer que as hipóteses sejam formuladas antes da coleta de dados.<sup>18,22</sup>

Além disso, as hipóteses específicas devem incluir uma indicação da direção esperada (positiva ou negativa) e magnitude (absoluta ou relativa) das correlações ou diferenças.<sup>22</sup> Quanto mais específicas forem as hipóteses e quanto mais

hipóteses forem testadas, mais evidências serão reunidas para a validade do construto.<sup>22</sup> Contudo, o painel COSMIN considerou não ser possível formular padrões para a quantidade de hipóteses que precisam ser testadas num estudo de validade de construto.<sup>22</sup> Isto depende do construto a ser medido, do conteúdo e das propriedades de medida dos instrumentos comparadores.<sup>22</sup> Dentro do teste de hipóteses, podemos falar em *validade de construto convergente*, que se refere ao grau em que as pontuações de dois instrumentos baseados no mesmo construto teórico estão correlacionadas, e em *validade de construto divergente ou discriminativa*, que avalia o quão dois instrumentos que se propõem a realizar medidas relacionadas são, na verdade, distintos.<sup>23</sup>

O **domínio responsividade**, que inclui apenas a propriedade de medida que leva o mesmo nome, reflete a capacidade de um instrumento para detectar mudanças reais ao longo do tempo no construto a ser medido.<sup>21</sup> A única diferença entre validade (de construto e critério) e responsividade é que a primeira se refere à validade de uma pontuação única e a última se refere à validade de uma pontuação de mudança.<sup>21</sup>

Os focos iniciais da iniciativa COSMIN foram nos instrumentos PROMs e em instrumentos avaliativos, porém, é provável que as mesmas propriedades de medida sejam relevantes para outros tipos de instrumentos de medição relacionados à saúde, como instrumentos baseados em desempenho e escalas de classificação clínica, e para fins discriminativos ou preditivos.<sup>9</sup>

Outra iniciativa que também busca melhorar a seleção de instrumentos de medição de resultados é o OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*).<sup>24</sup> **Verdade, discriminação e viabilidade** são os pilares do filtro OMERACT para avaliação de um instrumento.<sup>25</sup> A **verdade** refere-se as pontuações da medida que podem ser demonstradas como verdadeiras, medindo o que realmente se pretende.<sup>25</sup> Duas perguntas dividem o pilar da verdade em uma avaliação prática do instrumento e de seu conteúdo com “É compatível com o domínio alvo?”, e uma avaliação mais baseada em dados e de teste de hipóteses das pontuações do instrumento com “As pontuações numéricas fazem sentido (as pontuações estão relacionadas a outras medidas ou à situação de teste da maneira que deveriam, se medirem bem o

domínio)?”<sup>25</sup> As propriedades de medida que responderiam a essas questões do pilar verdade do OMERACT seriam a validade de conteúdo e de face, para a primeira pergunta, e validade de critério e construto para a segunda.<sup>25</sup> A **discriminação** questiona se a medida discrimina entre situações de interesse, como entre braços de tratamento num ensaio clínico.<sup>25</sup> Confiabilidade teste e reteste, validade de construto longitudinal (ou responsividade), capacidade de discriminar em um ensaio clínico e limites de significado (que diz respeito ao grau em que se pode atribuir um significado de fácil compreensão às pontuações de um instrumento, por exemplo, diferença mínima significativa) seriam as propriedades avaliadas no pilar discriminação.<sup>25</sup> Finalmente, a **viabilidade** responde a questões sobre a praticidade do uso da ferramenta, em relação a tempo gasto, custo, acesso, tradução do instrumento e treinamento dos avaliadores.<sup>25</sup> Juntos, esses três pilares descrevem um conjunto de padrões que, quando atendidos, respondem a uma pergunta: há evidências suficientes para apoiar o uso deste instrumento em pesquisas clínicas sobre os benefícios e malefícios dos tratamentos na população e no cenário de estudo descrito?<sup>25</sup>

O OMERACT trabalhou em conjunto com o COSMIN em 2015 para produzir a Lista de Verificação de Bons Métodos COSMIN-OMERACT, que se tornou um dos passos da lista de verificação do processo de seleção de instrumentos. Alguns itens do COSMIN foram reformulados para melhor identificar se o estudo de determinado instrumento relatou bons métodos e se conseguiu evitar o risco de viés. Em relação às propriedades de medida necessárias para o Filtro OMERACT, foram adicionadas duas propriedades importantes que não estavam no COSMIN: discriminação de ensaios clínicos e limites de significado.<sup>26,27</sup>

### **I.2.3 Instrumentos de medição de atividade de doença no LES**

A atividade de doença pode ser definida como uma manifestação clínica ou laboratorial reversível, refletindo a manifestação imunológica e/ou inflamatória do envolvimento de órgãos pelo lúpus em um momento específico.<sup>28</sup> Sua avaliação de forma sistematizada, além de ter um papel central no manejo adequado de pacientes com LES e de ser usada em protocolos assistenciais para orientar a

terapêutica, também é amplamente utilizada em ensaios clínicos.<sup>29</sup> Além disso, a definição precisa das categorias de atividade do LES é útil como critério de inclusão em ensaios clínicos e na definição de desfechos da doença.<sup>30</sup> A avaliação da atividade da doença é recomendada como sendo um dos domínios básicos a serem acessados em ensaios clínicos randomizados (ECR) de LES.<sup>31</sup> E de fato, a avaliação da eficácia do tratamento pela avaliação da atividade da doença é o desfecho primário na maioria dos ECR.<sup>30</sup> Além disso, também é fundamental para estudos observacionais e fornece um fator preditivo crítico para vários resultados, incluindo taxa de exacerbação da doença, dano orgânico e sobrevida.<sup>32</sup> Mais recentemente, a EULAR (European Alliance Of Associations For Rheumatology), recomendou que atividade da doença LES deve ser avaliada em cada visita clínica do paciente, usando instrumentos validados.<sup>8</sup>

Nos últimos anos, alguns índices de avaliação da atividade de doença do LES foram propostos, porém, deficiências em todos eles foram encontradas, o que dificulta a padronização para uso na prática clínica diária e em estudos científicos.<sup>32,33</sup> Idealmente, um escore deve ser preciso, válido, reprodutível, custo-efetivo e sensível a mudanças; e deve ser capaz de refletir tanto a melhora quanto a piora entre diferentes órgãos no mesmo paciente. Além disso, deve ter a capacidade de diferenciar atividade de outros diagnósticos diferenciais, como dano, outras morbidades e infecções.<sup>30</sup>

A carga administrativa de um instrumento com suas propriedades de medida intrínsecas precisa ser levada em consideração ao escolher um instrumento aplicável em uma determinada pesquisa ou ambiente clínico. Isso vai além do conhecimento sobre o instrumento em si e inclui também a preparação e habilidade do avaliador, o modo de administração, o tempo necessário para preencher o instrumento e a complexidade da pontuação.<sup>33</sup> Além disso, é essencial garantir que as medidas de atividade da doença sejam aplicadas de forma consistente e uniforme por meio de treinamento adequado e simples, dada a complexidade potencial de pacientes com diferentes manifestações do LES.<sup>33</sup>

Para todos os índices propostos, apenas as manifestações atribuíveis à atividade do lúpus, e não ao dano ou às comorbidades, devem ser consideradas. Cada índice

tem o seu próprio glossário, o qual fornece as definições para as manifestações a serem registradas.<sup>32</sup> Para estimar a atividade de doença do LES, foram propostos escores globais e escalas de avaliação de órgãos/sistemas individuais.<sup>32</sup> As escalas globais podem ser úteis para comparar coortes de pacientes com LES, pois representam um resumo da atividade da doença e, portanto, permitem comparações de pacientes com diferentes manifestações da doença.<sup>32</sup> Além disso, índices globais podem ser usados como pontos de corte para definir critérios de entrada em alguns ensaios clínicos.<sup>32</sup> No entanto, esses índices não indicam se uma determinada pontuação se deve a pouca atividade em muitos órgãos ou a uma atividade muito alta em um único órgão. Já os índices de órgãos/sistemas individuais avaliam a atividade da doença em órgãos únicos e capturam a extrema variabilidade da própria doença.<sup>32</sup>

Um dos índices globais mais usados na prática clínica, o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), foi desenvolvido e introduzido em 1985.<sup>34</sup> Ele foi derivado por consenso entre especialistas em reumatologia seguido de aplicação de modelos de regressão para atribuir pesos relativos a cada parâmetro.<sup>35</sup> É um índice que mostrou sua confiabilidade, validade e reprodutibilidade em diferentes estudos.<sup>34,36,37</sup> O SLEDAI foi modificado e adaptado em 2002 (SLEDAI 2000 ou SLEDAI-2K), a fim de capturar, além da atividade nova ou recorrente, também a atividade de doença persistente, mantendo-se uma boa correlação com a versão original.<sup>37</sup> Yee e seus colegas confirmaram a sensibilidade à mudança do SLEDAI-2K, e as mudanças na pontuação correlacionaram-se bem com as modificações do tratamento.<sup>38</sup> Uma extensão de 30 dias do SLEDAI-2K foi testada e demonstrou ser equivalente à versão original de 10 dias.<sup>39,40</sup> O escore pode levar até 10 minutos para ser concluído e não há custo para usar, a menos que a versão computadorizada seja necessária; o custo então depende do tipo de uso (comercial ou acadêmico).<sup>33</sup>

Outra versão validada do SLEDAI foi proposta em 2005, para uso no estudo *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA-SLEDAI).<sup>41,42</sup> Nesse ensaio, foi introduzida a definição de exacerbação, de acordo com o

tratamento necessário para controlar a recidiva da doença, além da alteração na definição de alguns descritores.<sup>41,42</sup>

Comparativamente ao SLEDAI, o diferencial do SELENA-SLEDAI e do SLEDAI-2K é a capacidade de refletir doença ativa e persistente.<sup>42,43</sup> No primeiro índice, os itens alopecia, lesões mucosas, erupção cutânea e proteinúria só eram pontuados se fossem novos ou recorrentes.<sup>34</sup> Já os dois últimos orientam a pontuação de todos os casos (novos, recorrentes ou persistentes).<sup>42,43</sup>

Uma das desvantagens do SLEDAI, SELENA-SLEDAI e do SLEDAI-2K é a impossibilidade de discriminar diferentes manifestações na presença do mesmo escore de atividade da doença.<sup>44</sup> Seguindo o mesmo raciocínio, a persistência da mesma pontuação em um paciente pode ser resultado de uma remissão em um item previamente acometido com o aparecimento de nova manifestação em outro órgão ou sistema.<sup>44</sup> Além disso, apesar de ser uma ferramenta com escore final contínuo, em cada órgão/sistema apresenta resultado dicotômico (atividade presente ou ausente), não sendo possível captar diferentes níveis de gravidade dentro de cada item, assim como a melhora ou piora de determinada manifestação, como o grau da plaquetopenia e o número de articulações envolvidas.<sup>43,44</sup> Dessa forma, dificulta a detecção de mudanças clinicamente significativas. Estudos evidenciaram baixa sensibilidade às mudanças (até 44,8% para melhora clinicamente significativa e até 59,1% para exacerbações).<sup>38,45</sup> Ademais, definições rigorosas de alguns itens podem deixar de identificar alguma manifestação da doença, como por exemplo, o envolvimento articular.<sup>44</sup> De acordo com o SLEDAI-2K, é necessário o acometimento de 2 ou mais articulações com dor e sinais inflamatórios para pontuar;<sup>45</sup> ou seja, uma monoartrite é excluída do cálculo. Outra crítica descrita é em relação à cefaleia lúpica, que muitas vezes é difícil de diferenciar de outras etiologias de cefaleia, e recebe a pontuação máxima (8 pontos).<sup>44</sup> Outro ponto é a ausência de algumas manifestações clínicas potencialmente graves no escore, como anemia hemolítica, manifestações do trato gastrointestinal, mielite transversa, hemorragia alveolar e hipertensão pulmonar.<sup>44</sup>

Devido a algumas dessas limitações do escore SLEDAI, e considerando a necessidade de avaliar resposta em ensaios clínicos que avaliam introdução de

drogas ao tratamento do LES, em 2011, Touma e colegas propuseram o SLEDAI-2K *Responder Index 50* (SRI-50) para tentar capturar a melhora na atividade da doença.<sup>44</sup> Este índice compreende os mesmos 24 descritores do SLEDAI-2K, porém com definições de melhora de 50% para cada um deles.<sup>46</sup> Caso o paciente preencha o critério de 50% de melhora para determinada manifestação, a pontuação também é reduzida pela metade. Por exemplo, se houver redução de 50% no valor da proteinúria, mas com valores ainda anormais, ao invés de receber 4 pontos, receberia 2 pontos. Esse índice se mostrou válido e confiável para refletir uma melhora parcial significativa na atividade da doença entre as avaliações.<sup>46</sup> Além disso, parece ser superior ao SLEDAI-2K na identificação de pacientes que respondem ao tratamento.<sup>47</sup> No entanto, devido ao fato de que a pontuação original do órgão não foi ponderada pela gravidade, mas pelo impacto geral na doença, existem algumas limitações.<sup>48</sup> Por exemplo, em um paciente que entra em um estudo com artrite moderada e mostra 50% de melhora, a pontuação da artrite (4 pontos independentemente da gravidade inicial) é modificada para 2 pontos.<sup>48</sup> No entanto, um paciente que entra com uma contagem de plaquetas de 5.000 (1 ponto, independentemente da gravidade) e apresenta mais de 50% de melhora (o que, na verdade, melhora uma condição de risco de vida) diminui a pontuação apenas meio ponto.<sup>48</sup>

Outra versão do SLEDAI é o SLEDAI-2K *Glucocorticoids* (SLEDAI-2KG), que inclui um descritor para dose de glicocorticoide, incorporando um valor ponderado para a dose diária de prednisona (ou equivalente). Essa versão foi criada na tentativa de melhor refletir a atividade da doença em pacientes cujas manifestações não são pontuadas no SLEDAI.<sup>49</sup>

As inúmeras tentativas de adaptação do SLEDAI refletem as necessidades não atendidas do escore.

Um dos índices mais usados atualmente em Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais e considerado um dos mais abrangentes, o *British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index* (BILAG), foi relatado pela primeira vez em 1988.<sup>50</sup> Em 2005, ele foi revisado e validado, sendo denominado BILAG-

2004.<sup>51</sup> Essa atualização foi desenvolvida por consenso nominal, com os membros desenvolvendo o índice através de suposições sobre o provável tratamento que seria administrado a grupos de pacientes com características clínicas específicas.<sup>52</sup> Não houve tentativa de ponderar a importância do envolvimento de diferentes sistemas.<sup>52</sup> O BILAG-2004 parece refletir a alteração da atividade da doença com mais sensibilidade e gera menos falsos-positivos de atividade do que o BILAG clássico.<sup>52</sup>

O seu diferencial é a análise da atividade da doença por órgãos e sistemas, baseado no princípio de *treat-to-target*.<sup>52</sup> O BILAG é caracterizado por alta concordância e confiabilidade entre avaliadores e entre consultas, além de ter uma boa correlação com outros índices de atividade da doença e avaliação global do médico. Além disso, demonstrou ser sensível a mudanças para avaliar a atividade da doença do LES e teve sua validade de construto e critério demonstrada.<sup>53-58</sup> Não há custo para usar o instrumento BILAG, a menos que a versão computadorizada seja necessária; o custo então depende do tipo de uso (comercial ou acadêmico).<sup>33</sup>

Apesar das inúmeras qualidades do BILAG, o elevado número de itens incluídos no escore (97) torna este índice pouco viável para ser aplicado na prática clínica diária, devido ao tempo gasto para seu preenchimento e cálculo, que é de aproximadamente 50 minutos.<sup>29</sup> Existe ainda uma recomendação que um software seja usado para se obter a pontuação final.<sup>29</sup> Além disso, o BILAG pode classificar o mesmo nível de atividade da doença em diferentes categorias, uma vez que esta classificação se baseia na alteração do mês anterior e não na atividade real no momento da visita.<sup>29</sup> Ademais, por concentrar diferentes descritores dentro de cada órgão, a pontuação não aumenta quando 2 ou mais descritores dentro de um órgão são igualmente graves.<sup>59</sup> Pode-se acrescentar que, durante a sua validação, foram identificados quatro itens com baixa concordância entre os avaliadores, o que demanda um treinamento para compreensão do glossário e para garantia do desempenho ideal do índice.<sup>54</sup> E mesmo com a alta concordância entre os médicos em quase todos os outros sistemas, a validade entre avaliadores continua a ser superior entre o grupo de pesquisadores do BILAG em comparação com outros

pesquisadores treinados.<sup>33</sup> Outra desvantagem é o fato de não incluir parâmetros imunológicos na pontuação.<sup>52</sup>

Visando melhorar sua viabilidade, o grupo BILAG desenvolveu uma versão atualizada do BILAG-2004, o Easy-BILAG.<sup>60</sup> Porém, ainda apresenta definições subjetivas para classificar a gravidade de cada manifestação, com o risco de levar a uma pontuação inconsistente.<sup>61</sup> A natureza transitória do item também se manteve, já que pode-se classificar o mesmo nível de atividade da doença em categorias diferentes, uma vez que esta classificação é baseada na impressão do médico sobre a mudança do mês anterior e não estritamente na atividade real no momento da visita.<sup>61</sup> O Easy-BILAG ainda não foi testado em ambiente clínico real.<sup>61</sup>

Outros escores globais, como o *European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM), o *Systemic lupus activity measure-revised* (SLAM-R) e o *Lupus Activity Index* (LAI) foram desenvolvidos nas décadas de 80 e 90, porém não são amplamente usados na prática clínica.<sup>62-64</sup> O ECLAM e o SLAM-R, apesar de válidos, confiáveis e comparáveis a outros índices, mostraram dificuldade em distinguir mudanças no seguimento longitudinal dos pacientes.<sup>33,52,55,56,58,63,65-68</sup> Ademais, o SLAM-R inclui parâmetros subjetivos no escore, como fadiga.<sup>52</sup> Já o LAI teve um estudo de validação pequeno e sua validade foi demonstrada após modificação no índice, com a retirada da avaliação da atividade pelo médico.<sup>64</sup> Um índice que inclui, além da avaliação do médico, medidas relatadas pelo paciente, também foi desenvolvido, denominado *Lupus Foundation of America- Rapid Evaluation of Activity in Lupus* (LFA-REAL).<sup>69</sup> Apesar de simples, o LFA-REAL mostrou níveis variados de correlações (fraca a forte) com outras medidas existentes de atividade da doença.<sup>70,71</sup>

A dificuldade na comparação entre os índices supracitados e a dificuldade de se determinar as propriedades de medida de cada escala para avaliar seus desempenhos se relaciona à ausência de um consenso sobre o método padrão ouro para avaliar a atividade da doença.<sup>29</sup> Porém, muitos estudos, inclusive os de validação de índices de atividade e de medidas de resultado, usam a avaliação global do médico, em inglês *Physician Global Assessment* (PGA), como padrão ouro.<sup>72</sup> Apesar de resultados conflitantes na confiabilidade inter e intra-avaliadores

em estudos,<sup>73-76</sup> seu uso é recomendado para monitorização rotineira de pacientes com LES,<sup>77</sup> idealmente junto com outras ferramentas de atividade de doença.<sup>72</sup>

O PGA mede a opinião do médico através de uma escala visual analógica (EVA) que foi inicialmente proposta por Liang et al. em 1988.<sup>55</sup> Ainda existem controvérsias sobre o comprimento adequado da EVA, a presença de valores ancorados, a incorporação de dados laboratoriais e o período de avaliação. A escala mais usada atualmente é uma escala de 4 pontos (0, 1, 2 e 3), que foi introduzida no índice de flare de SELENA-SLEDAI.<sup>41,72</sup> Nesta escala, seus extremos (0 e 3) são definidos como lúpus inativo e atividade grave, respectivamente. As linhas intermediárias (1 e 2) como atividade leve e moderada, respectivamente. Uma alteração de 0,3 no PGA representa a diferença mínima clinicamente importante no LES.<sup>78</sup> Também não há acordo sobre qual a melhor representação da escala: pontiaguda com valores fixos (0, 1, 2, 3), ou centimétrica com todos os valores entre 0,0 e 3,0.<sup>72</sup>

Poucos estudos relataram se a atividade sorológica deve ser incorporada ao PGA. Liang et al. sugeriram que o PGA deveria levar em conta o exame objetivo, os resultados laboratoriais e o que os pacientes relatam.<sup>79</sup> Barr et al. recomendaram a avaliação da PGA antes da revisão dos dados sorológicos, com base apenas na visita clínica.<sup>80</sup> Em um estudo, o PGA resultou da combinação da visita clínica, avaliação de marcadores laboratoriais e conhecimento do médico sobre o histórico da doença do paciente.<sup>81</sup> Na ausência de um consenso, Aranow encontrou uma melhor correlação entre o SLEDAI e o PGA quando este último foi avaliado levando-se em consideração resultados de exames laboratoriais.<sup>73</sup> A conclusão de uma revisão sistemática é que, para aumentar sua confiabilidade, o PGA deve ser avaliado por um médico com experiência significativa em LES, com conhecimento prévio dos resultados laboratoriais, considerando a atividade geral da doença no momento da consulta e comparando-a com a última consulta para avaliar exacerbações.<sup>72</sup>

O PGA mostrou ser um instrumento válido, confiável, e com alta sensibilidade para detectar variações clínicas.<sup>72</sup> Alterações nos seus valores correlacionam-se com mudanças em outros índices de atividade da doença, exames laboratoriais,

resultados relatados pelo paciente e resposta ao tratamento.<sup>72</sup> O PGA permite graduar continuamente a gravidade da doença, diretamente fundamentada na observação clínica no momento da pontuação.<sup>59</sup> Além disso, o PGA oferece uma oportunidade para os estudos determinarem alterações clinicamente significativas, em vez de depender de definições pré-determinadas baseadas em glossários como marcos para a gravidade da doença.<sup>59</sup> Ou seja, por não fornecer uma lista predefinida ou limitada de manifestações da doença ou sistema de órgãos, permite medir a atividade do LES de forma global, capturando todos os aspectos heterogêneos da atividade da doença.<sup>72</sup>

O estudo PISCOS, publicado em 2022, teve como objetivo padronizar as classificações do PGA em LES, usando os resultados de uma revisão sistemática da literatura,<sup>72</sup> uma metodologia de consenso formal e um grande painel de especialistas internacionais em LES dos cinco continentes.<sup>82</sup> Uma das recomendações é que o PGA deve ser pontuado apenas por um médico com experiência em LES e que não deve levar em consideração achados subjetivos (por exemplo, cefaleia, fadiga e artralgia) não claramente relacionados à atividade da doença.<sup>82</sup> O painel chegou a um consenso que parâmetros laboratoriais clínicos comuns como exame de urina, nível de creatinina e hemograma, devem ser avaliados antes de pontuar o PGA; no entanto, não houve consenso para levar em consideração as anormalidades sorológicas, como os níveis de complemento e anti-dsDNA.<sup>82</sup> Um grande número de especialistas concordou que o PGA não deve ser influenciado pela presença de anormalidades sorológicas ou por seus níveis, para evitar o risco de superestimar a atividade da doença e subsequentemente o tratamento excessivo.<sup>82</sup> Embora o aumento nos títulos de anti-dsDNA possa influenciar na tomada de decisão clínica, alterações na imunossupressão e no intervalo de tempo entre as visitas não devem influenciar o escore PGA, que se destina a medir a atividade atual da doença.<sup>82</sup>

Em relação ao *design* da escala, o painel de especialistas recomendou que a atividade da doença fosse medida em uma EVA de 0-3 com valores ancorados (0, 1, 2, 3), já que a maioria das evidências científicas sobre a validade e as propriedades de medida do PGA foram baseadas em tal escala.<sup>82</sup> Nenhum consenso foi

alcançado sobre a representação física da escala, como seu comprimento e se pontuado em papel ou em um dispositivo eletrônico.<sup>82</sup> Caso se use uma folha impressa, o PGA deve ser classificado colocando um risco vertical na escala, e as pontuações podem ser relatadas como uma medida contínua com um decimal.<sup>82</sup> Para padronizar a redação real das âncoras 0 e 3 do PGA, o painel de especialistas as definiu como “nenhuma atividade da doença” e “atividade mais grave da doença”, respectivamente. Uma pontuação entre 0,5 e 1,0 reflete atividade leve da doença, enquanto valores entre 1,1 e 2,0 refletem atividade moderada da doença e valores entre 2,1 e 3 refletem atividade grave da doença.<sup>82</sup>

O treinamento preliminar é considerado obrigatório pelo painel antes que um médico possa avaliar o PGA.<sup>72</sup> Além disso, é preferível que o PGA seja avaliado pelo mesmo médico em visitas consecutivas e que ele seja pontuado no momento da consulta, podendo ser alterado assim que todos os elementos para classificação do PGA estiverem disponíveis.<sup>72</sup> A janela de 30 dias foi definida como o período de tempo a ser considerado ao pontuar a atividade da doença usando o PGA.<sup>72</sup> A avaliação retrospectiva da atividade da doença pelo PGA também parece ser confiável.<sup>83</sup> Em relação às propriedades de medida do PGA, podemos afirmar que o PGA satisfaz os critérios de validade de conteúdo, já que, por medir a atividade da doença como um todo, mede todas as facetas do construto de interesse.<sup>72</sup> Da mesma forma, a validade de face também foi demonstrada, já que o PGA é capaz de capturar aquilo que se propõe (a atividade da doença).<sup>72</sup> Em relação à validade de construto, há poucos dados sobre validade divergente para o PGA e a validade convergente é cumprida indiretamente em estudos em que esse instrumento é usado como padrão-ouro para avaliar a validade de construto de outros índices.<sup>72</sup> Por fim, em relação à validade de critério, na ausência de um padrão-ouro bem reconhecido para atividade da doença, ela é estabelecida quando correlacionada com uma medida que o autor do estudo definiu a priori como padrão-ouro.<sup>72</sup> Em Fatemi et al., o PGA se correlacionou, ainda que moderadamente, com a necessidade de mudança de tratamento.<sup>57</sup>

Diante da necessidade de se estabelecer um desfecho ideal para estudos clínicos que seja capaz de detectar melhora e piora em diferentes manifestações e discernir

a atividade da doença aguda de danos crônicos e alterações relacionadas a outras causas, foram propostos índices compostos de resposta, dois dos quais já foram amplamente incorporados em ensaios clínicos de avaliação de novos medicamentos para o tratamento do LES: o *SLE Responder Index* (SRI) e o *BILAG-Based Composite Lupus Assessment* (BICLA).<sup>65</sup>

O SRI inclui a avaliação da atividade da doença usando o SLEDAI e o BILAG, além da avaliação do médico pelo PGA.<sup>84</sup> O SRI foi derivado após análise *post hoc* de dados de um estudo de fase II com belimumabe em lúpus, onde melhorou a discriminação aparente entre o imunobiológico e o placebo.<sup>85</sup> Em seguida, ele foi subsequentemente utilizado como medida de desfecho primário em dois estudos de fase III (BLISS-52 e BLISS-76) que levaram à aprovação do belimumabe pelo FDA.<sup>86,87</sup> Nestes estudos, o SRI se mostrou capaz de identificar uma diferença estatisticamente significativa na porcentagem de respondedores entre pacientes tratados com o imunobiológico em estudo versus placebo.<sup>84,86,87</sup> Considera-se que o tamanho do efeito do SRI é, na melhor das hipóteses, modesto e ainda não está claro se este é o desfecho discriminatório ideal a ser usado.<sup>48</sup> Como o SRI usa o SLEDAI para determinar a melhora global, e uma melhora nos descritores SLEDAI é capturada quando uma manifestação foi completamente resolvida, ambos compartilham as mesmas desvantagens.<sup>33</sup> Para solucionar essa questão, em 2011, Touma e colegas sugeriram que o SRI-50 poderia ser usado no índice composto SRI em substituição ao SLEDAI-2K.<sup>88</sup> Nesse estudo, o SRI-50 parece aumentar a capacidade do SRI de identificar pacientes com melhora clinicamente importante.<sup>88</sup>

O BICLA foi derivado por consenso de especialistas dos índices de atividade da doença e empregado como desfecho primário no estudo EMBLEM, que testava um medicamento imunobiológico em pacientes com LES.<sup>89,90</sup> Esse índice também inclui o BILAG-2004, o SLEDAI-2K e o PGA.<sup>90</sup> No entanto, O BICLA requer apenas melhora parcial, porém em todos os órgãos e sistemas do corpo que estão envolvidos na linha de base, além de não ser permitido exacerbação nos sistemas restantes; e o SRI exige melhora total em algumas manifestações, mas não em todos os órgãos. Ou seja, no SRI o paciente pode se qualificar como respondedor quando uma característica do SLEDAI é resolvida, porém outras características (se

presentes na linha de base) podem permanecer as mesmas ou piorar ligeiramente.<sup>33,65</sup> Porém, ambos podem fornecer evidências rigorosas de eficácia em ensaios clínicos, com poder adequado.<sup>65</sup> Contudo, a comparação direta das propriedades de medida do SRI e do BICLA requer cautela devido às diferentes metodologias empregadas no desenvolvimento e avaliação dos parâmetros clínicos contidos em ambos os índices.<sup>33</sup>

#### **1.2.4 Índices compostos de remissão e baixa atividade de doença**

A estratégia de *treat-to-target* (T2T) em pacientes com LES tem como objetivo melhorar o prognóstico, além de reduzir dano e mortalidade.<sup>7</sup> Para isso, alguns alvos terapêuticos foram sugeridos e definidos para uso na prática clínica diária e nos desfechos em ensaios clínicos: baixa atividade da doença e, se possível, remissão da doença.<sup>91-93</sup> Ambos desfechos foram associados a melhores resultados em pacientes com LES, sendo os mais comumente relatados: menor acúmulo de danos, menos exacerbações e melhor qualidade de vida relacionada à saúde.<sup>94</sup> A associação com uma menor taxa de mortalidade foi relatada de forma menos consistente.<sup>94</sup> Várias definições já foram propostas, mas dois alvos, recentemente definidos, são amplamente aceitos pela comunidade internacional: *Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS) e *Definitions Of Remission In SLE* (DORIS).

A primeira definição de remissão pela força tarefa DORIS foi publicada em 2016,<sup>95</sup> mas com a continuidade do processo de coleta de informações e revisão dos dados, chegaram-se as recomendações finais para uma definição de remissão do LES em 2021.<sup>96</sup> Para classificar um paciente como em remissão, ele deve apresentar SLEDAI clínico (sem anti-dsDNA e complemento) igual à 0 e PGA < 0,5.<sup>96</sup> Os pacientes podem estar em uso de antimaláricos, glicocorticoides em baixas doses (prednisona ≤5mg/dia) e/ou imunossupressores em doses estáveis, incluindo biológicos, já que a remissão livre de medicamentos é muito rara.<sup>96</sup> A fim de fazer justiça à perspectiva do paciente, foi previamente decidido que o médico/avaliador deve incluir a perspectiva do paciente na pontuação do PGA.<sup>96</sup> O consenso optou por não incluir a sorologia (anti-dsDNA e complemento) na definição de remissão, já que a preponderância dos dados sugere que ela não altera significativamente a

validade de construto de uma definição de remissão.<sup>96</sup> Além disso, a exigência de testes sorológicos para determinar a remissão criaria restrições devido ao custo em ambientes de saúde menos privilegiados.<sup>96</sup>

Como o estado de remissão não é alcançado com frequência, a baixa atividade da doença (LDA) foi proposta como um alvo alternativo.<sup>94</sup> O *Asia Pacific Lupus Collaboration* introduziu o estado de baixa atividade da doença do lúpus (LLDAS) em 2015.<sup>97</sup> A definição conceitual de LLDAS proposta pelo painel de especialistas foi: “um estado que, se mantido, está associado a uma baixa probabilidade de resultado adverso, considerando a atividade da doença e a segurança da medicação”.<sup>97</sup> Para classificar um paciente nesse estado, ele precisa preencher 5 itens: (1) SLEDAI-2K  $\leq$  4, sem atividade nos principais sistemas/órgãos (rim, sistema nervoso central, cardiopulmonar, vasculite e/ou febre) e sem anemia hemolítica ou atividade no trato gastrointestinal; (2) sem novas características da atividade da doença em comparação com a avaliação anterior; (3) PGA  $\leq$  1; (4) dose atual de prednisona (ou equivalente)  $\leq$  7,5mg/dia e (5) doses de manutenção padrão de imunossupressores e agentes biológicos aprovados para o tratamento bem toleradas.<sup>97</sup> Durante o processo de validação do LLDAS, observou-se que quanto maior o tempo que os pacientes permanecem nesse estado, menor a frequência de surtos da doença e acúmulo de danos.<sup>98</sup> Estudos subsequentes também mostraram que pacientes capazes de manter LLDAS por 50% ou mais do tempo tiveram uma redução significativa não apenas em danos graves, mas também em mortalidade;<sup>99</sup> e que aqueles que nunca atingiram LLDAS tiveram um risco 50% maior de danos, um risco 5 vezes maior de morte, menor qualidade de vida relacionada à saúde e maior exposição a glicocorticoides.<sup>100</sup> Após sua validação, alguns ensaios clínicos randomizados usaram o LLDAS como uma medida de desfecho, mostrando uma razão de chances considerável a favor do tratamento ativo em comparação com placebo ao usá-lo.<sup>101</sup> Um estudo comparou o LLDAS com duas outras definições de LES em baixa atividade, e este mostrou associar-se menos com danos e exacerbações em órgãos e melhor qualidade de vida durante o acompanhamento.<sup>102</sup>

Diante das definições mencionadas de LLDAS e DORIS, podemos perceber que existe a possibilidade de sobreposição desses dois estados. Como em uma grande

proporção de pacientes com SLEDAI-2K  $\leq 4$  o SLEDAI clínico é igual a zero, muitos pacientes em LLDAS também estão em remissão. Assim, usando a definição LLDAS, é difícil distinguir pacientes com atividade contínua de doença de baixo grau daqueles em remissão.<sup>103,104</sup>

### **I.2.5 O Escore de Atividade do LES (SLE-DAS)**

Um dos mais recentes índices de atividade de doença desenvolvidos foi o Escore de Atividade do LES, em inglês *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score* (SLE-DAS), validado em pacientes caucasianos.<sup>105</sup> Um de seus objetivos principais foi melhorar a sensibilidade às mudanças, principalmente quando comparado ao SLEDAI-2K, almejando melhor manejo do LES na prática clínica e otimizando a avaliação da eficácia de novos medicamentos em ensaios clínicos.<sup>105</sup> Além disso, tinha como objetivo fornecer uma medida global precisa, contínua e fácil de usar da atividade do LES.<sup>105</sup> Seu estudo de validação foi realizado entre 2013 e 2018, através de um estudo de coorte em dois centros: uma coorte de derivação em Portugal e uma coorte de validação na Itália, com um total de 520 pacientes incluídos.<sup>105</sup> Para a construção do escore, os autores avaliaram os pacientes e incluíram no instrumento todas as manifestações contempladas no SLEDAI-2K e nas definições de LLDAS e remissão DORIS.<sup>105</sup> A determinação dos pesos dos itens foi feita por modelo de regressão linear multivariada usando o PGA como variável independente para aquelas variáveis mais frequentemente encontradas, ou por atribuição de pesos discricionários por decisão de um reumatologista experiente para as variáveis restantes.<sup>105</sup>

No estudo, os pacientes tiveram sua atividade de doença avaliada nos últimos 30 dias através do SLEDAI-2K e do PGA, e também de dano utilizando o índice SLICC/ACR *Damage Index for SLE* (SDI).<sup>105</sup> Além disso, na coorte de validação, os dados de atividade da doença na consulta de inclusão foram comparados com os anteriores e a alteração foi classificada por um reumatologista com experiência como refletindo: (1) melhora clinicamente significativa; (2) nenhuma alteração clinicamente significativa; e (3) piora clinicamente significativa. A capacidade do SLE-DAS em discriminar uma piora ou melhora clinicamente significativa na

atividade da doença do LES (definida como uma alteração no PGA  $\geq 0,3$ ) foi avaliada usando a curva Característica do Receptor, em inglês, *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC) e comparada com a performance do SLEDAI-2K.<sup>105</sup> Durante as validações interna e externa, a pontuação do SLE-DAS teve sua validade de construto demonstrada e se mostrou altamente correlacionada com o PGA e com o SLEDAI-2K na última consulta de acompanhamento.<sup>105</sup> Mathew et al. e Abdelady et al. também conseguiram demonstrar uma alta correlação do SLE-DAS com o SLEDAI-2K.<sup>106,107</sup> Além disso, ele mostrou ser um instrumento com maior poder discriminativo quando comparado ao SLEDAI-2K para detectar mudanças clinicamente significativas na atividade do LES, seja de melhora ou piora.<sup>105</sup> Uma variação do SLE-DAS  $\geq 1,72$  foi identificada como o discriminante ideal para um aumento ou diminuição no PGA de 0,3.<sup>105</sup> Ademais, essa variação teve uma maior sensibilidade para detectar mudanças na atividade da doença em comparação com uma variação SLEDAI-2K  $\geq 4$  para melhora e para piora, com especificidades semelhantes.<sup>105</sup> Os autores concluem que tal desempenho pode ter implicações importantes na interpretação de ensaios clínicos que utilizam a atividade da doença como desfecho primário e na prática clínica diária, onde o SLE-DAS poderia fornecer orientações robustas para o tratamento de cada paciente.<sup>105</sup> Por fim, na avaliação do SDI, o SLE-DAS apresentou um desempenho mais alto na previsão do acúmulo de dano, em comparação com o SLEDAI-2K.<sup>105</sup>

Posteriormente, um estudo demonstrou habilidades comparáveis entre o índice de resposta do SLE-DAS ( $\Delta \geq 1,72$ ), o SRI, o SRI-50 e o índice de resposta BICLA para identificar respondedores avaliados pelo médico em pacientes com LES ativo e nefrite lúpica.<sup>108</sup> Outro estudo, com a mesma população incluída na validação e derivação inicial, validou a definição de *flare* do SLE-DAS, e mostrou que esse instrumento tem um excelente desempenho na identificação de exacerbações do LES de acordo com o padrão ouro (*flare* definido por especialista), comparável a outros instrumentos usados com esse objetivo e superior à definição usada pelo SLEDAI-2K.<sup>109</sup>

Uma vantagem do SLE-DAS é o menor tempo de preenchimento em relação ao SLEDAI-2K, já que dentro de 1 a 2 minutos o escore é calculado, sem nenhum ônus

adicional, através de uma calculadora online gratuita.<sup>110</sup> Além disso, o SLE-DAS inclui manifestações clínicas ausentes no SLEDAI-2K, como algumas manifestações do lúpus neuropsiquiátrico, a anemia hemolítica e os domínios cardiopulmonar e gastrointestinal e dá uma pontuação mais baixa para vasculite mucocutânea e erupção cutânea localizada em oposição à vasculite sistêmica e erupção cutânea generalizada, respectivamente, melhorando assim a abrangência e ponderação da ferramenta em comparação ao SLEDAI-2K.<sup>105,110</sup> Outro ponto positivo é a pontuação contínua de quatro manifestações do LES (artrite, proteinúria, trombocitopenia e leucopenia), permitindo a captação de diferentes níveis de gravidade.<sup>105,110</sup>

O mesmo grupo de pesquisadores que validou o SLE-DAS, buscou avaliar a capacidade do escore em definir as categorias de atividade da doença (remissão, atividade leve e atividade moderada a grave), a partir do banco de dados do BLISS-76,<sup>87</sup> e demonstraram que esse escore é uma ferramenta acurada e fácil para atingir esse objetivo.<sup>110</sup> O padrão ouro usado nesse estudo foi uma avaliação médica de um especialista em LES, que classificou cada paciente em uma de três categorias, de acordo com o julgamento clínico: (1) remissão, (2) atividade leve e (3) atividade moderada a grave. Os pontos de corte encontrados foram:  $\leq 2,08$  para definir remissão, entre 2,09 e 7,64 para atividade leve e escore  $> 7,64$  para classificar a doença com atividade moderada a grave.<sup>110</sup> A sensibilidade e especificidade dos desses valores foram significativos (acima de 90%, 82% e 95% para remissão, atividade leve e moderada/grave, respectivamente), e foram consistentes com o julgamento do médico especialista e com o índice BILAG.<sup>110</sup> Além disso, foram derivadas duas definições de remissão clínica do LES baseadas no SLE-DAS, uma baseada em índice (SLE-DAS  $\leq 2,08$  e dose de prednisona  $\leq 5\text{mg}/\text{dia}$ ), e outra booleana (ausência de todos os itens clínicos do SLE-DAS e dose de prednisona  $\leq 5\text{mg}/\text{dia}$ ), ambas mostrando, na validação externa, desempenho muito alto, consistente com os critérios de remissão clínica DORIS.<sup>110</sup> Um estudo posterior apoiou a validade dessas definições e contribuiu para a viabilidade desta definição ser usada no desenvolvimento futuro da abordagem T2T no LES.<sup>111</sup>

Alguns estudos também buscaram validar um estado de baixa atividade de doença (LDA) baseado no SLE-DAS como o principal alvo do tratamento do LES.<sup>101,112</sup> O

primeiro deles, desenvolvido pelos próprios autores que fizeram a validação inicial do SLE-DAS, tinha como objetivo derivar e validar uma definição de baixa atividade de doença (LDA, do inglês *low disease activity*) baseada no SLE-DAS, usando a definição de LLDAS estabelecida por Franklyn et al. como índice de referência.<sup>97,112</sup> O ponto de corte ideal para identificar pacientes em baixa atividade de doença foi SLE-DAS  $\leq 2,48$ .<sup>112</sup> Quando a condição dose de prednisona  $\leq 7,5\text{mg}/\text{dia}$  foi adicionada a esse ponto de corte, a definição de LDA do SLE-DAS apresentou sensibilidade de 95,4% e especificidade de 93,3% para classificação de pacientes em LLDAS.<sup>112</sup> Quando aplicada à coorte de derivação, essa definição teve sensibilidade de 97,1% e especificidade de 97,7%, com boa capacidade de identificar pacientes com LDA e boa concordância com a definição de LLDAS.<sup>112</sup> Embora as definições de remissão e LDA baseadas no SLE-DAS se sobreponham, elas permitem uma diferenciação clara entre pacientes em remissão verdadeira (ou seja, aqueles com SLE-DAS  $\leq 2,08$  e dose de prednisona  $\leq 5\text{mg}/\text{dia}$ ) daqueles com LDA (ou seja, aqueles com SLE-DAS  $> 2,08$ , mas  $\leq 2,48$  e dose de prednisona  $\leq 7,5\text{mg}/\text{dia}$ ), justamente por incluírem os mesmos itens.<sup>112</sup> No entanto, ainda não foi comprovado se o alcance destas metas está associado a uma menor mortalidade e à melhoria da qualidade de vida, bem como a sua adequação em ensaios clínicos randomizados.<sup>113</sup> O outro estudo, desenvolvido no Egito, foi um estudo transversal com 117 pacientes, que usou o SLEDAI-2K através da curva ROC para determinar o ponto de corte do SLE-DAS, tendo como referência a definição de LLDAS estabelecida por Franklyn et al. em que houve a melhor detecção de LLDAS.<sup>107</sup> O valor do SLE-DAS para melhor detecção de LLDAS foi de 6,62 com estimativa de 95,5% de sensibilidade, 79,3% de especificidade e 89,6% de acurácia.<sup>107</sup> Contudo, esse limiar pode englobar pacientes com manifestações em atividade que poderiam exigir escalonamento no tratamento, por exemplo, serosite e vasculite mucocutânea.<sup>107</sup> Além disso, esses pacientes poderiam estar com a atividade da doença mascarada por uma dose elevada de glicocorticoides.<sup>112</sup>

Mais recentemente, Jesus et al. conseguiram demonstrar, através de uma análise post-hoc dos ensaios clínicos randomizados BLISS-52 e BLISS-76, que as definições de remissão e a LDA baseados no SLE-DAS mostraram capacidade discriminante para identificar pacientes que receberam a medicação (belimumabe)

ou placebo.<sup>86,87,114</sup> Nesta análise, nenhum dos pacientes que atingiu a remissão do SLE-DAS ou LDA apresentou piora de acordo com o BILAG ou PGA, mostrando que estes alvos capturam consistentemente todas as informações de atividade da doença transmitidas pelo BILAG e pelo PGA.<sup>114</sup> Nessa mesma análise post-hoc, a obtenção dessas metas de tratamento foi associada a melhor qualidade de vida relacionada à saúde e menor fadiga.<sup>114</sup> Outro estudo que buscou avaliar a correlação do SLE-DAS com qualidade de vida foi desenvolvido em Taiwan.<sup>115</sup> O objetivo foi comparar a correlação do SLE-DAS com o SLEDAI-2K e com um questionário que avalia qualidade de vida no LES chamado *Lupus Quality of Life* (LupusQoL).<sup>115</sup> Tanto o SLEDAI-2K quanto o SLE-DAS foram significativamente e inversamente associados a todos os oito domínios do LupusQoL.<sup>115</sup>

Outros estudos que evidenciaram benefícios do SLE-DAS na predição de desfechos em saúde também foram publicados.<sup>116,117</sup> Um estudo de coorte chinês investigou o risco de internações hospitalares dentro de um ano em pacientes com LES ativo, classificados de acordo com o SLE-DAS e SLEDAI-2K.<sup>116</sup> Os autores concluíram que a atividade da doença classificada pelo SLE-DAS foi significativamente associada a um risco aumentado para internações hospitalares por todas as causas e relacionadas ao LES.<sup>116</sup> Os mesmos pesquisadores demonstraram que a atividade da doença definida pelo SLE-DAS, mas não pelo SLEDAI-2K, foi associada a um aumento na frequência de hospitalização relacionada ao LES.<sup>117</sup>

Estudo realizado em gestantes com lúpus também foi desenvolvido.<sup>118</sup> O SLE-DAS foi altamente correlacionado com o *Systemic lupus erythematosus pregnancy disease activity index* (SLEPDAI), índice de atividade da doença proposto para ser usado na gravidez, e seu uso no primeiro trimestre previu exacerbações no 2º e 3º trimestre.<sup>118</sup> Isso indica que o SLE-DAS pode ser um instrumento confiável para medir a atividade do LES durante a gravidez.<sup>118</sup>

Um grupo de pesquisadores que estuda medidas de desfecho musculoesquelético no lúpus validou a responsividade superior do componente musculoesquelético do SLE-DAS, em comparação com o SLEDAI-2K, em um estudo longitudinal independente.<sup>119</sup> Apesar de ter mostrado capacidade de resposta semelhante ao

componente articular do BILAG e à escala visual analógica musculoesquelética médica, o SLE-DAS mostrou apresentar confiabilidade interavaliador mais robusta e ser menos dependente de treinamento e experiência dos avaliadores.<sup>119</sup> Também recentemente, pesquisadores do Japão objetivaram comparar o SLE-DAS com o SLEDAI-2K e validar as classificações de atividade da doença baseadas no SLE-DAS em termos de resultados relatados pelo paciente em questionários de qualidade de vida, porém não foram identificadas diferenças claras no uso dos dois escores.<sup>120</sup>

Um estudo desenvolvido no México buscou avaliar a performance do SLE-DAS na população latino-americana.<sup>121</sup> Foram estudados 227 pacientes considerados mestiços mexicanos. O SLE-DAS teve forte correlação positiva com o SLEDAI-2K naqueles pacientes com doença em baixa atividade ou remissão. Essa correlação foi menor quando apenas os indivíduos com atividade moderada a grave da doença foram analisados. O desempenho sub ótimo do SLE-DAS em indivíduos com alta atividade da doença pode ser devido a um "efeito teto", em um nível acima do qual uma ou várias variáveis associadas à atividade da doença não têm mais um efeito aditivo significativo na pontuação do SLE-DAS.<sup>121</sup> Um outro estudo também identificou menor correlação do SLE-DAS com SLEDAI-2K ao avaliar pacientes com nefrite lúpica e alta atividade de doença, com a melhora da correlação sendo observada após seis meses de tratamento, quando a atividade da doença diminuiu. Porém, nesse estudo, 97,6% dos pacientes apresentavam resposta renal completa aos seis meses, o que é incomum nos ensaios clínicos de indução de nefrite lúpica; assim, é esperado que o desempenho do SLEDAI-2K e do SLE-DAS seja semelhante nesse perfil de pacientes.<sup>106, 122</sup>

Uma das principais críticas ao escore é o uso isolado da proteinúria para avaliação da atividade renal, já que a presença de sedimento urinário ativo - como hematúria, piúria e cilindrúria - pode ser um sinal precoce ou único de nefrite lúpica e a proteinúria persistente pode indicar dano.<sup>106</sup> Porém, sabemos que a proteinúria é a manifestação mais sensível da nefrite lúpica ativa e que, nesses pacientes, o melhor preditor de resultado renal é o nível absoluto de proteinúria.<sup>123,124</sup> Além disso, a presença de sedimentos urinários isolados não foram associados a resultados ruins

em estudos anteriores sobre nefrite lúpica.<sup>125,126</sup> Ademais, a identificação e quantificação de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e cilindros urinários podem ser imprecisas e operador-dependentes, e sua presença, além de já terem sido associados a cronicidade em biópsias renais, também podem originar-se de múltiplas fontes do trato genitourinário.<sup>124,127</sup> Outras críticas já pontuadas ao SLE-DAS incluem a ausência de sintomas gerais, como febre e perda de peso; a avaliação do quadro articular restrita a presença de inchaço da articulação; a não inclusão nas alterações dos níveis de anti-DNA e complemento; e a ausência de pancreatite.<sup>61,106</sup> Além disso, a definição e pontuação do lúpus cutâneo também foi questionada, já que a presença de poucas lesões na face e nas mãos seriam consideradas como exantema cutâneo generalizado.<sup>61</sup>

Diante da complexidade e do grande número e variabilidade de manifestações do lúpus eritematoso sistêmico, e diante dos avanços no tratamento dessa condição, instrumentos válidos para medir a atividade de doença se mostram extremamente necessários.<sup>29,32</sup> Desde a década de 1980, vários esforços foram implementados a fim de desenvolver e encontrar uma ferramenta válida e sensível para medir a atividade de doença do LES.<sup>32</sup> Os mais amplamente usados atualmente em estudos científicos e na prática clínica diária passaram por processos de validação de suas propriedades de medida, o que é recomendado por entidades internacionais. O SLE-DAS, o índice mais recentemente desenvolvido, tem se mostrado viável, válido, confiável e sensível a mudanças.<sup>110</sup>

### **I.3 Justificativa**

A monitorização da atividade de doença do LES é recomendada na prática clínica diária e também em pesquisas clínicas.<sup>31,77</sup> Porém, percebe-se uma necessidade não atendida de ferramentas que atendam aos principais parâmetros buscados em um instrumento que mede atividade de doença: viabilidade, validade, confiabilidade e sensibilidade a mudanças. O SLE-DAS, na sua versão original em inglês, se mostrou um instrumento promissor, que tem sido internacionalmente validado em relação a diferentes desfechos em saúde (atividade de doença, exacerbações, qualidade de vida, dano, internações, etc.) e que cumpre todas essas

características, superando as limitações impostas por outros índices já desenvolvidos.<sup>61,105,110</sup>

O processo de tradução e validação do SLE-DAS para o Português-Brasileiro permitirá seu uso como instrumento para avaliação da atividade do LES, permitindo futuras investigações relacionadas ao prognóstico e ao tratamento da doença na população brasileira.

## II.OBJETIVOS

### II.1 Objetivos gerais

Realizar a tradução e adaptação do instrumento Escore de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico, do inglês *Systemic Lupus Erythematosus-Disease Activity Score* (SLE-DAS), para o Português-Brasileiro e avaliar as propriedades de medida nos domínios confiabilidade e validade, e a viabilidade dessa nova versão em uma coorte brasileira de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

### II.2 Objetivos específicos

- Traduzir o SLE-DAS do inglês para o Português-Brasileiro seguindo os passos recomendados pelas principais diretrizes de tradução de instrumentos.
- Investigar a confiabilidade interavaliadores, a confiabilidade intra-avaliadores e o erro de medição da versão em Português-Brasileiro do SLE-DAS (SLE-DAS Pt-BR)
- Investigar, no domínio validade, a validade de construto e a validade de critério do SLE-DAS Pt-BR.
- Avaliar as condutas terapêuticas dos médicos assistentes e sua correspondência com os estados de atividade de doença pelo SLE-DAS Pt-BR.
- Investigar a viabilidade da versão traduzida segundo o tempo gasto para o seu preenchimento durante a consulta de rotina do paciente com LES.

### II.3 Hipóteses

Esse trabalho foi desenvolvido considerando-se as seguintes hipóteses:

- (1) Será possível a tradução do SLE-DAS para o Português-Brasileiro seguindo diretrizes internacionalmente aceitas;

(2) A nova versão SLE-DAS Pt-BR tem boa confiabilidade inter e intra-avaliadores; com erro de medição que favorecerá a validação do SLE-DAS Pt-BR;

(3) Na avaliação da validade de construto:

a. o SLE-DAS Pt-BR tem forte correlação positiva com o escore *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K); e as categorias de atividade do SLE-DAS Pt-BR se associam com as categorias do SLEDAI-2K;

b. as categorias de remissão utilizando-se o SLE-DAS Pt-BR segundo as definições de remissão baseadas no SLE-DAS, quais sejam: remissão booleana e remissão baseada em índice, se correlacionam com a definição de remissão DORIS; e a definição de baixa atividade de doença segundo o SLE-DAS Pt-BR se correlaciona com a definição LLDAS;

c. existe correspondência entre a manutenção ou as mudanças no tratamento dos pacientes com LES e os estados de atividade do SLE-DAS Pt-BR.

(4) Na avaliação da validade de critério:

a. o SLE-DAS Pt-BR tem forte correlação positiva com o *Physician Global Assessment* (PGA);

b. os pontos de corte do SLE-DAS na coorte brasileira tem boa sensibilidade, especificidade e acurácia para discriminar as categorias de atividade de doença de acordo com o PGA;

(5) O SLE-DAS Pt-BR é viável para ser usado, com tempo de preenchimento similar ao observado com o instrumento original.

### III.METODOLOGIA

#### III.1 Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo transversal e do tipo teste-reteste, multicêntrico, de tradução e validação de propriedades de medida. O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (CAAE 62870822.1.1001.5149) (Anexo 1), Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) (CAAE 62870822.1.2001.5259) (Anexo 2) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) (CAAE 71635823.7.0000.5327) (Anexo 3). Todos os dados do estudo foram catalogados e armazenados no banco de dados REDCap (*Research Electronic Data Capture*).

Foram incluídos, durante o ano de 2023, por conveniência, pacientes atendidos no ambulatório de reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh (HC UFMG/Ebserh), do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da UFRGS (HCPA) e do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ (HUPE), que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1) e que preenchiam os seguintes critérios: (a) diagnóstico de lúpus segundo os critérios *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012*<sup>128</sup> (Anexo 4) e/ou *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology 2019 (ACR/EULAR 2019)*<sup>129</sup> (Anexo 5) (b) idade maior ou igual a 18 anos e (c) acompanhamento regular (pelo menos uma consulta nos últimos 12 meses) no serviço de Reumatologia. Foram excluídos do estudo pacientes que não tinham os exames necessários para o preenchimento do SLE-DAS Pt-BR.

Para avaliação das propriedades de medida, foi definida inicialmente uma amostra de no mínimo 100 pacientes, número considerado adequado para realizar as análises estatísticas sobre as propriedades de medida de acordo com o COSMIN.<sup>18</sup> No presente estudo foram incluídos 371 pacientes de três diferentes centros do Brasil, dos quais seis foram excluídos por não apresentarem os exames laboratoriais suficientes para cálculo do escore, com amostra final para análise de 365 pacientes. Especificamente para o domínio confiabilidade, foram selecionados, dessa amostra,

30 pacientes para a confiabilidade intra-avaliador e 30 pacientes para a confiabilidade interavaliador.

## **III.2 Instrumentos e procedimentos**

### **III.2.1 Tradução do SLE-DAS**

A tradução do SLE-DAS para o Português-Brasileiro foi realizada seguindo diretrizes propostas na literatura.<sup>15-16,18</sup> O primeiro passo consistiu na tradução direta do SLE-DAS na versão em inglês para o Português-Brasileiro por dois reumatologistas (RWT e EMK), um de Belo Horizonte/Minas Gerais (BH/MG) e o outro do Rio de Janeiro, capital, com experiência no atendimento de pacientes e em pesquisa envolvendo LES. Essa tradução foi feita de forma independente, ou seja, o primeiro tradutor não tinha acesso à tradução do segundo tradutor, e vice-versa. Ambos tinham conhecimento do construto a ser medido e foram orientados a traduzir o escore capturando o real significado dos itens, usando termos já usados habitualmente no dia-a-dia do reumatologista.

Um terceiro reumatologista (CCDL), de BH/MG, também com grande experiência em atendimento e pesquisa envolvendo pacientes com LES, teve acesso ao instrumento original e às duas versões iniciais e foi orientado a criar uma terceira versão em Português-Brasileiro, escolhendo a melhor das duas traduções iniciais ou propondo diferentes traduções para itens que considerou, em ambas as traduções, inadequadas ou deficientes.

Essa terceira versão foi retrotraduzida por duas tradutoras nativas da Inglaterra (EJJ e RH), fluentes em Português-Brasileiro. Uma delas já havia trabalhado na Inglaterra como técnica de enfermagem, logo, tinha algum conhecimento de termos médicos, porém sem experiência em reumatologia. Ambas possuem mais de 10 anos de experiência na tradução de instrumentos. Nenhuma delas teve acesso ao instrumento original ou às duas primeiras versões traduzidas, e foram orientadas a realizar uma tradução para o inglês de forma literal, sem tentar capturar o real significado das palavras.

Após essa fase, todas as versões produzidas (as duas traduções diretas iniciais, a terceira tradução reconciliada e as duas retrotraduções) foram avaliadas por um membro da equipe da pesquisa (CMMM), juntamente com a versão original. Todas as divergências encontradas foram sinalizadas e levadas para discussão em um comitê.

O comitê foi composto pelos três reumatologistas que fizeram as traduções iniciais, por uma das tradutoras inglesas (EJJ) e por três reumatologistas (FMM, ETRN e JCG) com experiência em lúpus, e que não fizeram parte dos passos iniciais (um de São Paulo e dois de BH/MG). Todas as divergências foram apresentadas, discutidas e revistas até se chegar a uma nova versão traduzida do escore, com base no consenso entre os presentes ou por meio de votação. Questionamentos em relação a alguns itens do escore original foram levantados, e os autores do instrumento original foram contactados (DJ e LSI) para o esclarecimento de dúvidas e sugestões.

A nova versão consensual do SLE-DAS Pt-BR foi utilizada para ser aplicada no pré-teste. Foram convidados 15 médicos - reumatologistas ou residentes do 2º ano de reumatologia que não participaram das etapas anteriores - para preencherem o escore. Eles foram orientados a assinalar quaisquer itens que gerassem dupla-interpretação, dúvida conceitual ou dificuldade no entendimento e, caso quisessem, sugerir traduções alternativas.

Após a discussão dos itens assinalados durante o pré-teste e a resposta do autor principal do SLE-DAS original (LSI), chegou-se à versão final do SLE-DAS Pt-BR (Apêndice 2) e esta foi usada para validação das propriedades de medida.

### **III.2.2 Procedimentos e Instrumentos para validação das propriedades de medida**

As propriedades de medida do SLE-DAS Pt-BR foram avaliadas segundo recomendações propostas pelo *COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments* (COSMIN) e pelo *Outcome Measures in Rheumatology* (OMERACT).<sup>21,24</sup>

Todo o protocolo da pesquisa, incluindo a versão final do SLE-DAS Pt-BR, foi preenchido durante a consulta de rotina dos pacientes no ambulatório de LES. Para preenchimento dos instrumentos era necessário: (1) anamnese completa envolvendo todos os órgãos e sistemas envolvidos pelo LES, (2) exame físico completo e (3) avaliação dos exames laboratoriais contemplados nos índices de atividade (complementos C3 e C4, anti-dsDNA, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas e proteinúria). Os participantes que não apresentavam o exame anti-dsDNA no momento da consulta eram orientados a coletá-lo em laboratório parceiro, em até 30 dias após a inclusão no estudo. O paciente que não coletasse era excluído do estudo (n=6). Exames adicionais também eram avaliados de acordo com a suspeita de determinado acometimento: (1) eritrograma, desidrogenase láctica, coombs direto e haptoglobina sérica na suspeita de anemia hemolítica imunomediada; (2) creatinoquinase e aldolase na suspeita de miosite; (3) exames de imagem e histopatológicos. Após o preenchimento, os dados eram transcritos pelos pesquisadores para a calculadora online do instrumento original e o valor final era registrado.

Para avaliação da confiabilidade interavaliadores, o SLE-DAS Pt-BR foi preenchido por 2 examinadores independentes no mesmo dia do atendimento do participante, seguindo os procedimentos citados anteriormente.

Para avaliação da confiabilidade intra-avaliador, o SLE-DAS Pt-BR foi preenchido em dois momentos pelo mesmo examinador, com um intervalo de aproximadamente 1 hora (tempo médio de duração de uma consulta de acompanhamento no ambulatório). A segunda avaliação era realizada sem acesso aos dados da primeira.

A viabilidade do SLE-DAS Pt-BR foi avaliada pela cronometragem do tempo gasto para preenchimento do escore por residentes de reumatologia durante o atendimento habitual de pacientes com LES. Trinta medições foram realizadas.

### **III.2.2.a SLE-DAS**

O SLE-DAS é composto por 17 itens ponderados: envolvimento neuropsiquiátrico, vasculite sistêmica, vasculite mucocutânea, envolvimento cardio-pulmonar, miosite, serosites, artrite, proteinúria, erupção cutânea localizada, erupção cutânea generalizada, alopecia, úlceras mucosas, consumo de complemento, ligação ao DNA aumentada, anemia hemolítica, trombocitopenia e leucopenia (Anexo 6).<sup>105</sup> Um item era assinalado como “presente” no SLE-DAS Pt-BR se estivesse presente à data da avaliação ou nos últimos 30 dias, e se fossem atribuíveis à atividade do LES. Para o cálculo escore do SLE-DAS, além de se estabelecer a presença ou ausência das manifestações, faz-se necessário a quantificação dos itens presentes que têm impacto não linear na avaliação da atividade da doença: número de articulações edemaciadas, proteinúria, leucopenia e plaquetopenia.<sup>105</sup> O valor final, em escala contínua, é calculado automaticamente por uma calculadora padronizada, gratuita, com confiabilidade validada, disponível no site <http://sle-das.eu/>.<sup>110</sup> O menor valor do escore é 0.37. Um valor máximo do escore não foi definido, já que ele é tanto maior quanto mais alta a proteinúria.

Além do escore final em escala contínua, pontos de corte validados do SLE-DAS para se estabelecer os níveis de atividade de doença também foram usados na análise: escore do SLE-DAS  $\leq 2,08$  para definir remissão do LES, escore do SLE-DAS entre 2,09 e 7,64 para atividade leve e escore do SLE-DAS  $>7,64$  para classificar a doença com atividade moderada a grave.<sup>110</sup> Ainda, definições compostas previamente publicadas, com combinação do escore do SLE-DAS e dose de prednisona, foram utilizadas para definição de (a) estado de baixa atividade de doença (SLE-DAS  $\leq 2,48$  e prednisona  $\leq 7,5\text{mg/dia}$ ), (b) remissão baseada em índice (SLE-DAS  $\leq 2,08$  e prednisona  $\leq 5\text{mg/dia}$ ) e (c) remissão booleana (itens clínicos do SLE-DAS ausentes e prednisona  $\leq 5\text{mg/dia}$ ).<sup>110</sup>

### **III.2.2.b SLEDAI-2K**

O SLEDAI-2K inclui a avaliação dicotômica de 24 variáveis objetivas ponderadas (16 clínicas e 8 laboratoriais) em 09 órgãos/sistemas (Anexo 7).<sup>43</sup> As pontuações dos descritores variam de 1 a 8, e a pontuação total possível para todos os 24

descritores, por meio de soma simples, é 105.<sup>43</sup> Os itens eram preenchidos se atribuíveis à atividade da doença e se presentes nos últimos 30 dias.

Os pontos de corte para definir os níveis de atividade de doença foram aqueles propostos por Abrahamowicz e colaboradores<sup>42</sup>: SLEDAI-2K variando de 1 a 5 para atividade leve, 6 a 10 para moderada, 11 a 19 para atividade alta e  $\geq 20$  pontos para definir atividade grave.

### **III.2.2.c PGA**

Foi utilizada uma escala visual analógica de 0-3 com valores ancorados (0- inativo, 1- leve, 2- moderada e 3- grave) (Anexo 8). Valores menores ou iguais a 0,4 refletem remissão, entre 0,5 e 1,0 refletem atividade leve da doença, entre 1,1 e 2,0 refletem atividade moderada e valores entre 2,1 e 3 refletem atividade grave da doença.<sup>82</sup>

A pontuação do PGA era atribuída após anamnese, exame físico e exames laboratoriais, mas sem conhecimento sobre o escore final do SLEDAI-2K ou do SLE-DAS. Parâmetros imunológicos também não foram avaliados para pontuação do PGA. Seguindo recomendações publicadas por Piga et al., achados subjetivos não claramente relacionados à atividade da doença não eram levados em consideração para pontuação.<sup>82</sup>

### **III.2.2.d Índices compostos de remissão e de baixa atividade de doença**

O conceito de remissão proposto pela força tarefa DORIS de 2021 foi utilizado.<sup>96</sup> Para classificar um paciente como em remissão, ele deve apresentar SLEDAI clínico (sem anti-DNA e complemento) igual à 0 e PGA  $< 0,5$ .<sup>96</sup> Os pacientes podem estar em uso de antimaláricos, glicocorticoides em baixas doses (prednisona  $< 5\text{mg}/\text{dia}$ ) e/ou imunossupressores em doses estáveis, incluindo biológicos.<sup>96</sup>

A definição de baixa atividade de doença proposta pelo *Asia Pacific Lupus Collaboration* em 2015, o LLDAS, foi utilizada.<sup>97</sup> Para classificar um paciente nesse estado, ele precisaria preencher 5 itens: (1) SLEDAI-2K  $\leq 4$ , sem atividade nos

principais sistemas/órgãos (rim, sistema nervoso central, cardiopulmonar, vasculite e/ou febre) e sem anemia hemolítica ou atividade do trato gastrointestinal; (2) ausência de novas características da atividade da doença em comparação com a avaliação anterior; (3) PGA  $\leq 1$ ; (4) dose atual de prednisona (ou equivalente)  $\leq 7,5$ mg/dia e (5) doses de manutenção padrão de imunossupressores e agentes biológicos bem toleradas.<sup>97</sup>

### **III.2.2.e Conduta terapêutica no LES**

A conduta terapêutica realizada pelos médicos assistentes foi avaliada em um dos centros envolvidos (HC UFMG/Ebserh). Os médicos assistentes não tinham conhecimento do escore final do SLE-DAS Pt-BR, e a conduta terapêutica foi avaliada e dividida em duas categorias: (1) continuidade do tratamento de manutenção com dose de prednisona  $\leq 7,5$ mg/dia, suspensão de medicamentos para o tratamento ou redução de dose; (2) continuidade do tratamento de indução independentemente da dose de prednisona; continuidade do tratamento de manutenção com dose de prednisona  $> 7,5$ mg/dia; ou aumento de dose, troca ou associação de medicamento para o tratamento do lúpus.

Pacientes com alteração das medicações por efeito colateral dos mesmos não foram considerados na avaliação. Pacientes com ajuste de dose para peso foram considerados como em manutenção do tratamento.

### **III.2.3 Variáveis para caracterização da amostra**

Foram coletados dados sociodemográficos e clínicos de todos os participantes da pesquisa mediante entrevista, aplicação de questionário e/ou revisão de prontuário.

**Características sociodemográficas:** Inclui a idade (em anos), sexo, raça/cor autodeclarada (branca, parda, preta, indígena, amarela, outra) e escolaridade.

**Características clínicas:** Inclui tempo de doença (em meses); tempo de acompanhamento no serviço (em meses); manifestações acumuladas do LES

segundo os critérios SLICC 2012<sup>128</sup> e ACR/EULAR 2019<sup>129</sup> até a data de inclusão no estudo; medicações para o tratamento do LES na inclusão; manifestações clínicas do LES no momento da inclusão do estudo e índice de dano segundo SLICC/ACR *Damage Index for SLE (SDI)*.<sup>130</sup>

### III.3 Análise estatística

As análises estatísticas seguiram as recomendações propostas pelo manual do COSMIN.<sup>18</sup>

As variáveis categóricas foram descritas segundo frequências e porcentagens (%) e as contínuas segundo a média e desvio padrão (DP), ou mediana e intervalo interquartil (Q1-Q3).

As **confiabilidades intra e interavaliador** do escore final do SLE-DAS Pt-BR foram avaliadas utilizando o coeficiente de correlação intraclassa do tipo 2,1 (CCI<sub>2,1</sub>), com cálculo do intervalo de confiança a 95% (IC 95%). O CCI<sub>2,1</sub> pode variar entre zero a um, com valores próximos de um sugerindo uma maior capacidade discriminatória (confiabilidade mais alta).<sup>131</sup> Valores de CCI menores que 0,4 foram considerados indicativos de confiabilidade fraca, moderada se  $0,40 \leq CCI < 0,75$ , boa se  $0,75 \leq CCI \leq 0,90$  e excelente se  $CCI > 0,90$ .<sup>131</sup>

O **erro de medição** foi avaliado através do cálculo do erro-padrão da medida (EPM) e da mínima diferença detectável (MDD). O EPM foi calculado com confiança de 95% através da equação  $EPM = DP \times (\sqrt{1 - CCI})$ , onde DP é o desvio padrão combinado, ou seja, o DP do teste e o DP do reteste. Quanto menor o valor encontrado, mais adequado é o instrumento.<sup>132</sup> A MDD representa a mudança mínima de um escore que pode ser interpretada como real ou como mudança clinicamente relevante, sendo calculada com IC de 95% através da equação  $MDD = EPM \times 1,96 \times \sqrt{2}$ . Quanto menor a MDD, maior será a concordância (e maior a capacidade discriminatória das variações do escore).<sup>132</sup>

Para avaliação da **validade de construto**, utilizou-se o escore final do SLE-DAS Pt-BR de três formas, a saber: (1) escore contínuo; (2) SLE-DAS Pt-BR categorizado (remissão: escore  $\leq 2,08$ , atividade leve: escore entre 2,09 e 7,64, atividade moderada/grave: escore  $> 7,64$ ) e (3) os três índices compostos utilizando SLE-DAS (baixa atividade de doença, remissão baseada em índice e remissão Booleana).

A hipótese da correlação entre o escore final do SLE-DAS-Pt-BR e do SLEDAI-2K, ambos em escalas contínuas, foi testada utilizando-se o teste de correlação Spearman, visto distribuição não normal das variáveis. Valores absolutos do coeficiente rho igual a 1 indicam correlação perfeita entre as variáveis;  $0,8 \leq \rho < 1$ , correlação forte;  $0,5 \leq \rho < 0,8$ , correlação moderada;  $0,1 \leq \rho < 0,5$ , correlação fraca e  $0 < \rho < 0,1$ , insignificante. Sinal positivo indica correlação direta e sinal negativo correlação inversa.<sup>133</sup> A associação entre ambos escores, de forma categorizada, foi avaliada através de porcentagem de concordância para cada categoria, com teste qui-quadrado para associações significativas ( $p$  valor  $< 0,05$ ). O SLEDAI-2K categorizado foi agrupado da seguinte maneira: remissão, escore 0; atividade leve, escore entre 1 a 5; atividade moderada/grave, escore  $\geq 6$ .

A hipótese de associação entre as definições de remissão baseada em índice, remissão booleana e baixa atividade de doença do SLE-DAS Pt-BR com as definições de remissão DORIS e LLDAS foi avaliada através de porcentagem de concordância com teste qui-quadrado para associações significativas ( $p$  valor  $< 0,05$ ).

Na **validade de critério**, avaliou-se a correlação entre os valores contínuos do escore final do SLE-DAS Pt-BR e do PGA através do teste de correlação Spearman. Além disso, foram calculadas a sensibilidade, a especificidade e a acurácia de cada categoria de atividade do SLE-DAS utilizando o PGA categorizado como padrão ouro.

**Viabilidade:** o tempo de preenchimento foi descrito em média, desvio padrão (DP) e valores mínimo e máximo.

As análises foram realizadas no software IBM SPSS versão 25 com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## IV.RESULTADOS

### IV.1 Artigo Original

#### **Validation of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) in Brazilian SLE patients**

Clarice Moura Mata Machado<sup>1</sup>, Cristina Costa Duarte Lanna<sup>1</sup>, Juliana Cabrera Garrido<sup>1</sup>, Odirlei André Monticielo<sup>2</sup>, Evandro Mendes Klumb<sup>3</sup>, Guilherme Levi Tres<sup>2</sup>, Fabiana de Miranda Moura<sup>1</sup>, Rosa Weiss Telles<sup>1</sup>

**Affiliation:**

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh, Faculty of Medicine – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup>Department of Rheumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>3</sup>Department of Rheumatology, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

**Corresponding author:**

Prof. Rosa Weiss Telles

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Rua Alfredo Balena 190, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerai, Brasil.

E-mail: [rwtelles@ufmg.br](mailto:rwtelles@ufmg.br)

**Abstract**

**Objectives:** To evaluate the measurement properties of SLE-DAS, using the Brazilian-Portuguese version (SLE-DAS Pt-BR).

**Methods:** Cross-sectional, test-retest, multicenter study, included patients  $\geq 18$  years old that met classification criteria for SLE. Reliability was tested using type 2.1 intraclass correlation coefficient (ICC2.1), standard measurement error (SEM) and minimum detectable difference (MDD). For construct validity, Spearman correlation ( $\rho$ ) and/or percentage of agreement with chi-square test were used to correlate/associate SLE-DAS Pt-BR with SLEDAI-2K and the definitions of remission (DORIS) and low disease activity (LLDAS). Criterion validity used PGA as gold-standard and was assessed by Spearman correlation and performance (sensitivity, specificity and accuracy) calculation.

**Results:** 365 patients were included: mean age 44.5 (SD 14.0) years, 92.9% female. 57.3% were in remission according to SLE-DAS Pt-BR. Excellent intra and inter-rater reliability was observed (ICC2.1=0.999 and 0.945, respectively), with acceptable SEM/MDD. There was a strong ( $\rho=+0.895$ ,  $p<0.001$ ) correlation between SLE-DAS Pt-BR and SLEDAI-2K. Most individuals in remission and in moderate/severe activity according to SLEDAI-2K, were also in those categories according to SLE-DAS Pt-BR (99.2% and 69.8%, respectively), but concordance was observed in only 18.4% patients in mild activity. Most patients considered in DORIS remission and LLDAS were also in remission and in low disease activity by SLE-DAS Pt-BR. There was a strong ( $\rho=+0.861$ ,  $p<0.001$ ) correlation between SLE-DAS Pt-BR and PGA. Sensitivity, specificity and accuracy were above 90% for remission and moderate/severe disease activity and above 80% for mild activity.

**Conclusion:** The present study demonstrated that the SLE-DAS is valid and capable of measuring SLE disease activity.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, validation study, translating, severity of illness index

**Key messages:** A transversal study was performed to investigate the measurement properties of SLE-DAS in Brazil; SLE-DAS Pt-BR showed excellent reliability, feasibility, and strong correlation with SLEDAI-2K and PGA; Remission and low disease activity by SLE-DAS was associated with DORIS and LLDAS.

## INTRODUCTION

The formal assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus (SLE) is essential for clinical trials and routine patient monitoring, aiding in therapy optimization and chronic damage prevention [1,2]. Although several SLE disease activity indices have been proposed, there remains a need for tools that ensure reliability, validity, feasibility, and sensitivity to change [1,3,4].

The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) was developed in English and initially validated in Portugal and Italy [5]. It was highly correlated with the Physician Global Assessment (PGA) and the Systemic Lupus Erythematosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2K) [5]. The SLE-DAS demonstrated greater discriminative power than the SLEDAI-2K in detecting clinically significant changes in disease activity in lupus patients [5]. Furthermore, the SLE-DAS includes clinical manifestations absent in the SLEDAI-2K, such as hemolytic anemia and cardiopulmonary involvement [5]. Another positive aspect is the continuous scoring of four manifestations of SLE (arthritis, proteinuria, thrombocytopenia and leukopenia), allowing identification of different levels of severity [5].

For an instrument to be widely used, it must be translated/adapted and have its measurement properties validated in different languages and in different ethnic populations according to parameters established in the literature, so that its use in local and cross-cultural research is more reliable [6,7].

The objectives of the present study are to evaluate the measurement properties, including viability, of the SLE-DAS in a Brazilian cohort of lupus patients using a Brazilian-Portuguese version (SLE-DAS Pt-BR).

## METHODS

### *Design and Population*

This is a multicenter, cross-sectional, test-retest study of measurement properties of the SLE-DAS. The study complies with the Declaration of Helsinki and was approved by Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade do Estado do Rio

de Janeiro (UERJ) and Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) Research Ethics Committee (numbers 5.877.756, 6.587.902, 6.243.972, respectively) and all participants signed an informed consent form.

The study included patients aged  $\geq 18$  years, treated at the rheumatology outpatient clinic of Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh (HC UFMG), Hospital de Clínicas de Porto Alegre da UFRGS (HCPA) and Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ (HUPE) who were diagnosed with SLE according to the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 [8] and/or European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology 2019 (ACR/EULAR 2019) criteria [9]. Patients who did not have the necessary exams to complete the SLE-DAS were excluded.

During 2023, a total of 371 patients were included from the three centers above through convenience sampling. Six patients were excluded due to the absence of necessary examinations required to complete the scoring criteria. The final sample comprised 365 patients. Of these, 60 patients were selected for the evaluation of intra-rater and inter-rater reliability, with 30 patients included in each assessment.

### *Measurement Properties*

#### **Procedures**

The evaluation of the measurement properties followed the recommendations of COSMIN (COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments) and OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) [10,11,12].

Data on sociodemographic (age, sex, race/skin color, education level) and disease characteristics (age at diagnosis, disease duration and follow-up, cumulative and current manifestations of the disease, drugs used for SLE treatment and lupus damage according to SLICC/ACR-Damage index - SDI) were collected during the study interview and/or through review of medical records. The disease activity instruments were scored after routine medical appointment.

To assess inter-rater reliability, the SLE-DAS Pt-BR was completed by 2 independent examiners on the same day. To assess intra-rater reliability, the SLE-DAS Pt-BR was completed twice by the same examiner with an interval of approximately 1 hour.

The feasibility of the SLE-DAS Pt-BR was assessed by measuring the time taken to complete the score after routine medical appointment in 30 patients.

### **SLE-DAS and SLE-DAS Pt-BR**

The SLE-DAS is composed of 17 weighted items, which cover all systems involved by SLE [5]. The final score is automatically calculated using a standardized, free and validated calculator available at <http://sle-das.eu> [13]. The lowest possible score is 0.37.

Validated cutoff points to establish disease activity were used: SLE-DAS  $\leq 2.08$  to define remission, SLE-DAS between 2.09 and 7.64 for mild activity and SLE-DAS  $> 7.64$  to classify moderate/severe activity [13]. Furthermore, published composite definitions based on SLE-DAS were analysed: low disease activity (SLE-DAS  $\leq 2.48$  plus prednisone  $\leq 7.5\text{mg/day}$ ) [14], index-based remission (SLE-DAS  $\leq 2.08$  plus prednisone  $\leq 5\text{mg/day}$ ) and Boolean-based remission (absence of SLE-DAS clinical items plus prednisone  $\leq 5\text{mg/day}$ ) [13].

SLE-DAS Pt-BR was translated and adapted from original SLE-DAS following published guidelines [6,10,15,16]. The original SLE-DAS score was translated using a forward/backward protocol. Initially, the SLE-DAS was independently translated into Brazilian-Portuguese by two bilingual rheumatologists whose mother tongue was the target (Brazilian-Portuguese) language (versions T1 and T2). A third rheumatologist produced a common translation obtained by a merge of T1 and T2 (version T3). The T3 version was then translated back into English by two professional translators who were native English speakers and who had not participated in the translation of versions T1 and T2 and were unaware of the concepts explored (BT1 and BT2). The BT1 and BT2 translations were then compared with the original English language score by one researcher to identify disagreements.

The final phrasing of the SLE-DAS Pt-BR was negotiated by a committee composed of the researchers, four of the translators and three other experienced rheumatologists. The committee thoroughly reviewed all translations and achieved consensus on the discrepancies, consulting with the primary author of the original version to address minor persistent inconsistencies. This last version was pretested in a group of 15 rheumatologists, to evaluate comprehension.

The final version of SLE-DAS Pt-BR is in supplementary material (Supplementary Table S1).

### **Disease Activity Assessment**

Disease activity in the previous 30 days was scored, by rheumatologists with experience in lupus patients management and scores systems, using SLEDAI-2K (0-105) [17] and Physician Global Assessment (PGA) [18].

Although there is no consensus on the cut-off points of SLEDAI-2K to define disease activity levels, we used the most applied ones in the literature: 0 for remission, 1 to 5 for mild activity,  $\geq 6$  for moderate/severe activity [17].

The PGA was scored using a 0-3 visual analogue scale (VAS), meaning 0="no disease activity" to 3= "most severe disease activity", with anchored values (0, 1, 2 and 3), putting a vertical tick on the VAS, following recommendations established in the literature [18]. The cut-off points for PGA were: remission  $\leq 0.4$ , mild ( $\geq 0.5$  to 1.0), moderate ( $> 1.0$  to  $\leq 2.0$ ) and severe ( $> 2.0$  to 3) activity [18].

Composite definitions according to DORIS (Definitions of Remission in SLE) and LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) were evaluated [19,20]. DORIS remission is defined as: score of 0 in all clinical items of SLEDAI plus PGA  $< 0.5$  plus prednisone dose  $\leq 5$  mg/day [19]. LLDAS was defined using 5 items: (1) SLEDAI-2K  $\leq 4$ , with no activity in major organ systems (renal, central nervous system, cardiopulmonary, vasculitis and fever) and no haemolytic anaemia or gastrointestinal activity; (2) no new lupus disease activity compared with the previous assessment; (3) PGA  $\leq 1$ ; (4) current prednisone (or equivalent) dose  $\leq 7.5$  mg daily; and (5) well

tolerated standard maintenance doses of immunosuppressants and approved biological agents [20].

The therapeutic approach carried out by the attending physicians was evaluated considering real life management of lupus activity without using SLE-DAS. The patients were divided into two groups: Group A, considered patients in low/stable treatment supposedly for “controlled” disease and defined as (a) maintenance (sequential) therapy with prednisone dose  $\leq 7.5$ mg/day, (b) withdrawal of medication or (c) dose reduction; and Group B, considered patients with treatment for “no controlled/active” disease and identified as using (a) induction/initial therapy regardless of prednisone dose; (b) maintenance/sequential therapy with prednisone dose  $> 7.5$  mg/day; or (c) increasing dosage, changing or combining new drugs for treatment. Patients with medication changes due to side effects or to weight adjustment were not included in this analyses.

### *Statistical analysis*

For the descriptive analysis, continuous values were reported as mean (standard deviation - SD) or median (interquartile range - IR) as appropriate; categorical variables were expressed as numbers and proportions (%). Time to complete SLE-DAS Pt-BR was described as mean (SD), minimum and maximum values.

Reliability was assessed using the type 2.1 intraclass correlation coefficient (ICC2.1). Values lower than 0.4 are indicative of weak reliability;  $0.40 \leq \text{ICC} < 0.75$ , moderate;  $0.75 \leq \text{ICC} \leq 0.90$ , good; and excellent if  $\text{ICC} > 0.90$  [21]. The measurement error was evaluated by calculating the standard error of measurement (SEM) and the minimum detectable difference (MDD) [22].

For construct validity, the correlation between SLE-DAS Pt-BR and SLEDAI-2K (continuous scales) was tested with the Spearman correlation test (with  $\rho=1$  indicating perfect correlation;  $0.8 \leq \rho < 1$ , strong correlation;  $0.5 \leq \rho < 0.8$ , moderate correlation;  $0.1 \leq \rho < 0.5$ , weak correlation; and  $\rho < 0.1$ , insignificant) [23]. The association between disease activity categories of these scores was evaluated using percentage (%) of agreement, and chi-square test for significant associations (p-value  $< 0.05$ ).

The association between the composite definitions of remission and low disease activity according to SLE-DAS with DORIS and LLDAS definitions was evaluated using percentage of agreement (%) and chi-square test for significant associations (p-value <0.05).

For criterion validity, the Spearman correlation test was used for testing correlation between SLE-DAS Pt-BR final score and PGA score [21]. Furthermore, sensitivity, specificity and accuracy of each activity category of the SLE-DAS in the Brazilian cohort were calculated using categorized PGA as the gold standard [18].

## *RESULTS*

### *Cohort description*

Socio-demographic and cumulative lupus characteristics of the sample are reported in Table 1. In detail, the cohort was composed predominantly of women (92.9%), with a mean (SD) age of 44.5 (14.0) years, majority self-declared white race/skin colour (57.3%) and low educational level. The patients had a long disease duration: median (IR) 11.8 (4.3-19.3) years, with a median (IR) age at diagnosis of 29.6 (21-5-38.8) years. The median (IR) of SDI was 1 (0-2), with the majority of patients with some damage (SDI  $\geq$ 1 in 52.1%).

**Table 1:** Socio-demographic and cumulative disease characteristics, n=365, 2023.

Variable	Total Sample N (%)
Age, mean (SD)	44.5 (14.0)
Sex (F/M)	339/26 (92.9/7.1)
Race/skin color	
White	209 (57.3)
Brown	89 (24.4)
Black	65 (17.8)
Others	2 (1.6)
Education (N =357)	
Incomplete Elementary School	149 (41.7)
Complete Elementary School	44 (12.1)
Complete High School	141 (38.6)
SLE duration, months*	141.7 (51.9-231.7)
Age at lupus diagnosis*	29.6 (21.5-38.8)
Disease follow-up, months*	89.6 (29.2-192.2)
SDI*	1 (0-2)
SDI $\geq$ 1	190 (52.1)
Cumulative lupus manifestations	
Acute cutaneous lupus	270 (74.0)
Subacute cutaneous or discoid lupus	83 (22.7)
Oral or nasal ulcers	125 (34.2)
Alopecia	160 (43.0)
Joint involvement (synovitis or tenderness)	281 (77.0)
Serositis	92 (25.2)
Nephritis	206 (56.4)
Leukopenia (<4000/mm <sup>3</sup> )	182 (49.9)
Haemolytic anaemia	68 (18.6)
Thrombocytopenia	97 (26.6)
Neuropsychiatric involvement <sup>a</sup>	35 (9.6)
Fever	63 (17.3)
Antiphospholipid antibody	83 (22.7)
Low complement	277 (75.9)
Anti-dsDNA	240 (65.8)
Anti-Sm	101 (27.7)

IR: Interquartile range. SD: standard deviation. F: female; M: male  
\*median (IR). <sup>a</sup>According to 2019 ACR/EULAR classification criteria

At inclusion, nephritis was the most frequent manifestation (27.9%), followed by cutaneous (9.6%) and joint (7.9%) manifestations. Most patients were using antimalarials (83.3%), and 129 (35.5%) patients were using glucocorticoids, with 51.2% of them using >5 mg/day of prednisone. The most commonly used immunosuppressant was mycophenolate mofetil (27.1%). Biologics were used by 18 patients (4.9%) (Table 2).

The median (IR) of SLEDAI-2K was 2 (0-6) and of PGA was 0.3 (0-1.5). The categorization of disease activity according to each index is presented in Table 3. Remission plus mild disease activity represented the current disease activity status of approximately 65% of patients according to SLEDAI-2k and PGA.

About half patients were in low disease activity state (LLDAS) (53.2%) and in remission according to DORIS (49.3%) (Table 3). Only 15 (7.7%) patients who were in LLDAS did not meet criteria for DORIS remission.

**Table 2:** Current lupus characteristics, n=365, 2023.

Lupus characteristics	Total sample N (%)
Clinical manifestations at inclusion	
Localized rash	23 (6.3)
Generalized rash	12 (3.3)
Mucosal ulcers	10 (2.7)
Alopecia	26 (7.1)
Arthritis	29 (7.9)
Myositis	2 (0.5)
Serositis	7 (1.9)
Cardiac/pulmonary involvement	4 (1.1)
Nephritis	102 (27.9)
Proteinuria > 500mg/24h	85 (83.3)
Urinary casts	11 (10.8)
Glomerular hematuria	55 (53.9)
Sterile pyuria	31 (30.3)
Mucocutaneous vasculitis	5 (1.4)
Haemolytic anaemia	7 (1.9)
Leukopenia < 3000/mm <sup>3</sup>	22 (6.0)
Thrombocytopenia	8 (2.2)
Neuropsychiatric involvement	2 (0.5)
Low complement	133 (36.4)
Positive anti-dsDNA	114 (31.2)
Glucocorticoids use, n (%) / mg/day*	129 (35.5) / 0 (0-5)
Antimalarials	304 (83.3)
Immunosuppressants	
Mycophenolate mofetil	99 (27.1)
Azathioprine	81 (22.2)
Methotrexate	38 (10.4)
Cyclosporine	25 (6.8)
Tacrolimus	3 (0.8)
Cyclophosphamide	18 (4.9)
Biologic	
Rituximab	15 (4.1)
Belimumab	3 (0.8)
Other medications for SLE	
Dapsone	4 (1.4)
Thalidomide	1 (0.3)

IR: interquartile range; SLE: Systemic Lupus Erythematosus.\*median (IR).

**Table 3:** Disease activity categories according to SLEDAI-2K, PGA and SLE-DAS Pt-BR, n=365, 2023.

Variable	Total sample N(%)
<b>SLEDAI-2K</b>	
Remission (score 0)	124 (34.0)
Mild activity (score 1-5)	125 (34.2)
Moderate activity (score 6-10)	70 (19.2)
High activity (score 11-19)	40 (11.0)
Very High activity (score > 20)	6 (1.6)
<b>PGA</b>	
No disease activity (score 0.0-0.4)	208 (57.0)
Mild activity (score 0.5-1.0)	32 (8.8)
Moderate activity (score 1.0-2.0)	75 (20.5)
Severe activity (score 2.1-3.0)	50 (13.7)
<b>SLE-DAS Pt-BR</b>	
Remission (score $\leq 2.08$ ), n (%)	209 (57.3)
Mild activity (score 2.09-7.64), n (%)	50 (13.7)
Moderate/Severe activity (score >7.64), n (%)	106 (29.0)
Low disease activity*, n (%)	203 (55.6)
Index-based remission**, n (%)	200 (54.8)
Boolean-based remission***, n (%)	194 (53.2)

SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; PGA: Physician Global Assessment. SLE-DAS Pt-BR: SLE-DAS in Brazilian Portuguese. \*Low disease activity according to SLE-DAS: SLE-DAS  $\leq 2.48$  plus prednisone dose  $\leq 7.5$  mg/day; \*\*SLE-DAS index-based clinical remission: SLE-DAS  $\leq 2.08$  plus prednisone dose  $\leq 5$  mg/day; \*\*\*Boolean-based clinical remission: score of 0 in all clinical items of SLE-DAS plus prednisone dose  $\leq 5$  mg/day.

The median (IR) of the SLE-DAS Pt-BR score in the present sample were 1.32 (0.37-9.22). Of the 365 patients included, 55.6% were in low disease activity, 54.8% were in index-based remission and 53.2% in Boolean-based remission (Table 3). Only 3 and 9 patients classified as low activity by SLE-DAS Pt-BR were not in index-based remission and Boolean remission, respectively.

### *Measurements Properties*

#### **Reliability**

An excellent level of intra and inter-rater reliability was observed (ICC2.1 0.999 and 0.945, respectively) (Table 4). The item with the greatest disagreement between examiners was alopecia (5 patients), followed by number of swollen joints (4 patients, with variation of joint count from 1 to 11).

**Table 4.** Reliability and Feasibility of SLE-DAS Pt-BR, n=121, 2023.

Variable	Value
<b>Reliability</b>	
Intra-rater reliability, ICC2,1 (CI 95%)	0.999 (0.998 -1.000)
Inter-rater reliability, ICC2,1 (CI 95%)	0.945 (0.889 – 0.974)
Intra-rater measurement error, SEM <sup>a</sup> /MDD <sup>b</sup>	0.666/0.018
Inter-rater measurement error, SEM <sup>a</sup> /MDD <sup>b</sup>	0.380/1.050
<b>Feasibility</b>	
Time to complete (sec), mean (SD)	59.4 (23.5)
Time to complete (sec), max/min	22.0/100.0

ICC2,1: Type 2,1 intraclass correlation coefficient; CI: confidence interval; SEM: standard error of measurement; MDD: minimum detectable difference; Sec: seconds; SD: standard deviation; Max: maximum; Min: minimum.

<sup>a</sup>SEM = SD x ( $\sqrt{1 - ICC}$ ), <sup>b</sup>MDD = SEM x 1,96 x  $\sqrt{2}$

#### **Construct Validity**

Considering construct validity, there was a positive, strong (Spearman rho=0.895) and significant (p <0.001) correlation between the SLE-DAS Pt-BR and the SLEDAI-2K scores. Table 5 shows the statistically significant association (p<0.001) between SLE-DAS Pt-BR and SLEDAI-2K by disease activity categories. Among individuals in remission according to SLEDAI-2K (n=124), 99.2% were also in remission according

to SLE-DAS Pt-BR. On the other hand, among individuals with moderate/severe activity according to SLEDAI-2K (n=116), 81 (69.8%) were in the same category according to SLE-DAS Pt-BR; and of the reminder (n=35), 27 (23.3%) had mild disease according to SLE-DAS Pt-BR and 8 (6.9%) were in remission. However, considering mild activity according to SLEDAI-2K (n=125), only 23 (18.4%) were in this same SLE-DAS Pt-BR category, with the majority been in remission according to SLE-DAS Pt-BR (n=78, 62.4%).

**Table 5.** Construct validity association of disease activity using SLE-DAS Pt-BR and SLEDAI-2K categories, n=365, 2023.

		SLEDAI-2K*		
		(N=365)		
		Remission (n=124) N (%)	Mild activity (n=125) N (%)	Moderate/Severe Activity (n=116) N (%)
<b>SLE-DAS** (N=365)</b>	<b>Remission</b> (n=209)	123 (99.2)	78 (62.4)	8 (6.9)
	<b>Mild activity</b> (n=50)	0	23 (18.4)	27 (23.3)
	<b>Moderate/Severe Activity</b> (n=106)	1 (0.8)	24 (19.2)	81 (69.8)

\*Cut-offs of SLEDAI-2K for disease activity categories: 0 for remission; 1-5 for mild activity, >6 for moderate/severe activity. \*\*Cut-offs of SLE-DAS for disease activity categories: ≤2.08 for remission, 2.09-7.64 for mild activity, >7.64 for moderate/severe activity. p<0.001

The associations between remission and low disease activity based on SLE-DAS with DORIS and LLDAS definitions are shown in Table 6. There is a statistically significant (p<0.001 for all) association between the states: most patients considered in DORIS remission are also in index-based remission (99.4%) and Boolean-based remission (98.3%), as well as most patients in low disease activity state (LLDAS) are also in low disease activity by SLE-DAS (95.9%).

**Table 6.** Construct validity: association between SLE-DAS and states of low disease activity (LLDAS) and remission (DORIS), n=365, 2023.

		<b>DORIS Remission</b>	
		Yes (n=180) N(%)	No (n=185) N(%)
<b>SLE-DAS Pt-BR Index-based remission</b>	Yes (n=200)	179 (99.4)	21 (11.4)
	No (n=165)	1 (0.6)	164 (88.6)
<b>SLE-DAS Pt-BR Boolean-based remission</b>	Yes (n=194)	177 (98.3)	17 (9.2)
	No (n=171)	3 (1.7)	168 (90.8)
		<b>Low Disease Activity State (LLDAS)</b>	
		Yes (N = 194) N(%)	No (N = 171) N(%)
<b>SLE-DAS Pt-BR Low disease activity</b>	Yes (n=203)	186 (95.9)	17 (9.9)
	No (n=162)	8 (4.1)	154 (90.1)

DORIS remission: score of 0 in all clinical items of SLEDAI-2K plus PGA <0.5 (0–3 points) plus prednisone dose ≤5mg/day; LLDAS definition: SLEDAI-2K ≤4 plus no activity in major organ systems (renal, central nervous system, cardiopulmonary, vasculitis, fever) and no haemolytic anemia or gastrointestinal activity; plus new features of lupus disease activity compared with the previous assessment plus PGA ≤ 1 (0–3 points) plus current prednisone (or equivalent) dose ≤7.5 mg/day; well-tolerated standard maintenance doses of immunosuppressive drugs and approved biological agents, excluding investigational drugs; SLE-DAS Low disease activity: SLE-DAS ≤2.48 plus prednisone dose ≤7.5 mg/day; Index-based clinical remission: SLE-DAS ≤2.08 plus prednisone dose ≤5 mg/day; Boolean-based remission: score of 0 in all clinical items of SLE-DAS plus prednisone dose ≤5 mg/day. p<0.001 for all associations.

When evaluating the therapeutic approach of 121 patients from one centre (HC UFMG), seven patients were excluded because their medications were changed due to side effects or due to weight adjustment, given a total sample for this description of 114 patients. There were 57 (50%) patients in Group A, with a median SLE-DAS Pt-BR of 2.06 (IR 0.37-2.08). The majority (n=47, 82,4%) were in remission by SLE-DAS Pt-BR, 6 (10.5%) patients were in mild activity and 4 (7%) in moderate to severe activity. Three of the patients who were “misclassified” as having moderate/high activity according to SLE-DAS Pt-BR were on maintenance treatment for lupus nephritis, but with a progressive reduction in proteinuria. The other two had been using immunobiological for 6 months (one for cutaneous-mucosal activity and the other for joint activity).

Fifty-seven (50%) patients were in Group B, with a median SLE-DAS Pt-BR of 12.63 (IR 7.98-17.91). No patient was in remission, while 47 (82.4%) patients were in

moderate to severe activity and 10 (17.4%) in mild activity according to SLE-DAS Pt-BR.

The clinical manifestations of patients classified as mild activity were mostly localized rash, isolated or associated with alopecia, immunological activity, oral ulcers and/or mild haematological activity; but also, joint activity (maximum of two joints), isolated or associated with immunological or mild haematological activity. One patient presented generalized rash with immunological activity, one presented mucocutaneous vasculitis (both in group B) and one in group A presented mild isolated proteinuria (<600mg).

### Criterion Validity

In criterion validity, there was a positive, strong ( $\rho=+0.861$ ) and significant ( $p < 0,001$ ) correlation between the SLE-DAS Pt-BR and the PGA. Sensitivity, specificity and overall agreement are above 90% for remission and moderate/severe disease activity and above 80% for mild disease activity (Table 7).

**Table 7.** Performance of SLE-DAS cut-offs for disease activity categories, as compared to Physician Global Assessment (PGA), n=365, 2023.

Disease activity category	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
Remission (SLE-DAS $\leq 2.08$ )	94.2	91.7	93.2
Mild disease activity ( $2.08 < \text{SLE-DAS} \leq 7.64$ )	82.8	96.1	94.4
Moderate and Severe disease activity (SLE-DAS $> 7.64$ )	92.5	98.0	96.1

SLE-DAS: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score.

### Feasibility

Considering feasibility, time to complete the score was 59.4 (23.5) seconds (minimum 22 and maximum 100) (Table 4).

## *DISCUSSION*

Our study aimed to evaluate the measurement properties of the SLE-DAS, using a version translated into Brazilian Portuguese that followed the main recommendations for instrument translation and cultural adaptation [6,10,15,16]. The results demonstrated that SLE-DAS Pt-BR is suitable for evaluation of disease activity in those patients.

Considering domains suggested by COSMIN [11], the measurement properties evaluated were reliability, construct validity, criterion validity and feasibility. Internal consistency and structural validity were not assessed, as the SLE-DAS is a formative model and is not suitable for these analyses [24]. Content validity is only assessed in the initial development of an instrument; therefore, it was not assessed either [11]. Finally, as this was a cross-sectional study, responsiveness could not be analysed [11].

Intra and inter-rater reliability were excellent ( $ICC_{1,2} > 0.9$ ). This parameter had not yet been evaluated in SLE-DAS. The items with the greatest disagreement (alopecia and arthritis) are less objective parameters. It has been shown that there is high variability in the joint examination results between different examiners, even among experienced rheumatologists, mainly for swelling [25]. Nevertheless, counting swollen joints seems to be a more reliable indicator of disease activity, as differential diagnosis of arthralgia can be difficult [26]. As there is no objective definition of alopecia, it can also be a source disagreement between examiners [27].

The MDD between two examiners using SLE-DAS Pt-BR was 1.05, a value considered satisfactory, since it was smaller than the variation of 1.72 established as clinically significant in the initial derivation and validation study of the SLE-DAS [5].

SLE-DAS Pt-BR showed a strong correlation with SLEDAI-2K, similar to other studies [28-30]. Unlike a previous validation study of the SLE-DAS [30], the association occurred even in patients with moderate to high activity. In contrast, patients with mild activity showed the highest degree of disagreement, probably because the isolated presence of complement consumption and increased anti-DNA classifies the patient as having mild activity according to SLEDAI-2K, while according to SLE-DAS, this patient is in remission (total score 2.08) [31]. Clinically inactive patients, but with

persistently immunological activity, seem to have a higher frequency of disease flares [32], but the usefulness of immunological tests in evaluating disease activity and predicting SLE exacerbations remains controversial [27].

Only eight patients were classified as in moderate/severe activity by SLEDAI-2K and in remission by SLE-DAS Pt-BR. All of them had active urinary sediment (urinary casts, and/or haematuria and/or pyuria) without proteinuria, with or without immunological activity. One of the main criticisms to SLE-DAS is the absence of other possible markers of lupus nephritis besides proteinuria, mainly haematuria and pyuria [28]. However, it is well known that proteinuria is the most sensitive manifestation of active lupus nephritis and the best predictor of renal outcome [33,34]. The presence of isolated urinary sediments has not been associated with poor outcomes in previous studies [35,36]. Furthermore, attribution of these manifestations to disease activity is not always possible, due to differential diagnoses (e.g., urinary infection and renal cysts). Only one patient, who had isolated haemolytic anaemia, was classified as in remission by SLEDAI-2K and as in moderate/severe active by SLE-DAS.

There was an association between SLE-DAS Pt-BR definitions of remission and low disease activity with DORIS and LLDAS definitions, but the former classified more patients in these states. The plausible cause is that DORIS and LLDAS include the SLEDAI manifestations in their definitions and, consequently, patients with active urinary sediment are not classified as in DORIS remission and unlikely in LLDAS [19,20]. The overlap between DORIS and LLDAS found in the present study is already known [37]. We also observed this overlap in the SLE-DAS Pt-BR-based states. However, because they include the same items, they allow a clear differentiation between patients in true remission (SLE-DAS  $\leq 2.08$  and prednisone dose  $\leq 5\text{mg/day}$ ) from those with low disease activity (SLE-DAS  $> 2.08$ , but  $\leq 2.48$  and prednisone dose  $\leq 7.5\text{mg/day}$ ) [14].

The association between treatment management in SLE and the SLE-DAS Pt-BR disease activity scores has never been investigated before. Most patients in group A were in remission and the majority of patients in group B had moderate to high disease activity, demonstrating an association between this new activity score and real-life clinical practice. Considering patients “misclassified” as moderate/severe

activity in group A, it may be thought that SLE-DAS Pt-BR overestimates disease activity in patients with nephritis who are improving proteinuria and are already on a low dose of prednisone. However, a longitudinal evaluation would allow a better understanding of the score in this group of patients. There were also patients refractory to various treatments, undergoing immunobiological therapy, in whom the evaluators chose to “tolerate” the residual activity (not threatening to the organ or life) and, consequently, did not increase the dose of glucocorticoids to avoid damage. In patients with mild activity, management also appears to be individualized and influenced by individual factors (such as adherence) and/or those related to the disease or treatment (such as number of relapses, refractoriness to first-line treatment and access to immunobiologicals). Furthermore, the fact that it is not possible to estimate the severity of the skin disease using SLE-DAS, including cutaneous vasculitis, may also have had an influence.

Although there is no consensus on the gold standard instrument to measure disease activity, most authors consider the PGA, as it was demonstrated to be a valid, responsive and feasible instrument [38]. Many authors found a good convergent validity with other instruments enabling the PGA to be considered the gold standard in several studies according to a recent systematic review [38]. Furthermore, its use is recommended for routine monitoring of patients, ideally alongside with other disease activity tools [39]. PGA showed good correlation with the SLE-DAS-Pt-BR, as well as in the initial validation study of the SLE-DAS [5]. Furthermore, sensitivity and specificity of SLE-DAS Pt-BR cut-offs for disease activity categories were good. Although there is no other study of SLE-DAS validation that used PGA as gold standard, a previous study using expert clinical judgment found similar results [13].

The time to complete the score was similar to that found in a previous study with the original SLE-DAS [13]. In addition to confirming its feasibility, this data shows that SLE-DAS Pt-BR is more viable when compared to other activity indices, which generally require more than 5 minutes to be completed [4]. Nonetheless, a limitation to the applicability of the score in our population is the difficulty in accessing anti-DNA and complement (C3 and C4) tests in some regions of our country, including in one of the centres of the present study.

A potential limitation of the present study is a higher prevalence of patients in remission or low disease activity. This was also true in the derivation and initial validation study of the SLE-DAS [5], probably because both included outpatients and patients with more established disease; and this is likely in line with most real-world outpatient clinics where the SLE-DAS will be used as a tool for disease activity evaluation. Another limitation is the short time interval between the two assessments to validate inter-rater reliability (approximately 1 hour), due to the risk of memory bias. However, very long intervals would increase the risk of a real change in the construct, as lupus is a dynamic and unpredictable disease. Furthermore, most of the items are objective parameters; and even less objective items, such as joint counting, showed some variability, even with a “short” interval between assessments. Finally, longitudinal studies are necessary to evaluate the responsiveness of the SLE-DAS Pt-BR and, consequently, its sensitivity to changes.

In conclusion, the present study demonstrated, through the evaluation of measurement properties that the SLE-DAS is a valid, reliable and viable instrument and SLE-DAS Pt-BR is a suitable instrument for disease activity measurement in Brazilian lupus patients.

**Acknowledgments:** The authors thank Edgard Torres dos Reis Neto, Elizabeth Jane James and Robin Hambly for the contributions to the translation/adaptation of SLE-DAS Pt-BR; Fabricia Fonseca Simil, Marcela Paula Santos Penteado, Débora Cerqueira Calderaro and Anna Carolina Gomes Tavares for their contributions during lupus patients' care; Álda Ferreira for the statistical assistance; Luís Souza Inês for the valuable critical analysis of this work; and Laboratório São Paulo for the partnership for anti-DNA tests

**Funding:** No specific funding was received from any bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article.

#### **Conflict of interest statement**

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## REFERENCES

- [1] CECCARELLI, F. et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev.* v. 14, n. 7, p. 601-608, Jul 2015. ISSN 1873-0183.
- [2] FANOURIAKIS, A. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* v. 83, n. 1, p. 15-29, Jan 2 2024. ISSN 1468-2060.
- [3] GRIFFITHS, B.; MOSCA, M.; GORDON, C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* v. 19, n. 5, p. 685-708, 2005. ISSN 1532-1770
- [4] MIKDASHI, J.; NIVED, O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* v. 17, n. 1, p. 183, Jul 20 2015. ISSN 1478-6362.
- [5] JESUS, D. et al. Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Ann Rheum Dis.* v. 78, n. 3, p. 365-371, Mar 2019. ISSN 1468-2060.
- [6] GUILLEMIN, F.; BOMBARDIER, C.; BEATON, D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* v. 46, n. 12, p. 1417-32, Dec 1993. ISSN 1878-5921.
- [7] MOKKINK, L.B. et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res.* v. 19, n. 4, p. 539-549, May 2010. ISSN 1573-2649.
- [8] PETRI, M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* v. 64, n. 8, p. 2677-86, Aug 2012. ISSN 1529-0131.
- [9] ARINGER, M. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* v. 78, n. 9, p. 1151-1159, Sep 2019. ISSN 1468-2060.
- [10] MOKKINK, L.B. et al. COSMIN Study Design checklist for Patient-reported outcome measurement instruments. Amsterdam, 2019. Available in:

[www.cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-study-designing-checklist\\_final.pdf](http://www.cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-study-designing-checklist_final.pdf).

Accessed in: Jul. 2022

- [11] MOKKINK, L.B. et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* v. 63, n. 7, p. 737-45, Jul 2010. ISSN 1878-5921.
- [12] BEATON, D.E. et al. Instrument Selection Using the OMERACT Filter 2.1: The OMERACT Methodology. *J Rheumatol.* v. 46, n. 8, p. 1028-1035, Feb 2019. ISSN 1499-2752.
- [13] JESUS, D. et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity. *Ann Rheum Dis.* v. 80, n. 12, p.1568-1574, Dec 2021. ISSN 1468-2060.
- [14] ASSUNÇÃO, H. et al. Definition of low disease activity state based on the SLE-DAS: derivation and validation in a multicentre real-life cohort. *Rheumatology (Oxford).* v. 61, n. 8, p. 3309-3316, Aug 3 2022. ISSN 1462-0332.
- [15] SOUSA, V.D.; ROJJANASRIRAT, W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: A clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract.* v.17, n. 2, p. 268–274, Apr 2011. ISSN 1365-2753.
- [16] WILD, D. et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health.* v. 8, n. 2, p. 94-104, Mar-Apr 2005. ISSN 1524-4733
- [17] GLADMAN, D. D.; IBÁÑES, D.; UROWITZ, M. B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* v. 29, n. 2, p. 288-291, Feb 2002. ISSN 1499-2752
- [18] PIGA, M. et al. Physician Global Assessment International Standardisation COnsensus in Systemic Lupus Erythematosus: the PISCOS study. *Lancet Rheumatol.* v. 5, n. 6, p. e441-e449. ISSN 2665-9913.
- [19] VAN VOLLENHOVEN, R. F. et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med.* v. 8, n. 1, p. e000538, Nov 2021. ISSN 2053-8790.

- [20] FRANKLYN, K. et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* v. 75, n. 9, p. 1615-21, Sep 2016. ISSN 1468-2060.
- [21] MCGRAW, K. O.; WONG, S. P. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychological Methods.* v. 1, n. 1. p. 30-46, 1996. ISSN 1939-1463.
- [22] MOKKINK, L. B. et al. COSMIN Risk of Bias tool to assess the quality of studies on reliability or measurement error of outcome measurement instruments: a Delphi study. *BMC Med Res Methodol.* v. 30, n. 1, p. 293, Dec 3 2020. ISSN 1471-2288.
- [23] HAZRA, A.; GOGTAY, N. Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression. *Indian J Dermatol.* v. 61, n. 6, p. 593-601, Nov-Dec 2016. ISSN 1998-3611.
- [24] MOKKINK, L.B. et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: a clarification of its content. *BMC Med Res Methodol.* v.10, n. 22, Mar 2010. ISSN 1471-2288.
- [25] GRUNKE, M. et al. Use of the 28-joint count yields significantly higher concordance between different examiners than the 66/68-joint count. *J Rheumatol.* v. 39, n. 7, p. 1334-40, Jul 2012. ISSN 1499-2752.
- [26] Di FRANCO M. et al. Pain and systemic lupus erythematosus. *Reumatismo.* v. 66, n. 1, p. 33-8, Jun 2015. ISSN 0048-7449.
- [27] FIRESTEIN, G.S. Kelley and Firestein's textbook of Rheumatology. 11. ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
- [28] MATHEW, A. et al. SLE-DAS: ready for routine use? *Ann Rheum Dis.* v. 79, n. 9, p. e116, Sep 2020. ISSN 1468-2060.
- [29] ABDELHADY E. I., RABIE, M. HASSAN, R. A. Validity of systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS) for definition of lupus low disease activity state (LLDAS). *Clin Rheumatol.* v. 40, n. 11, p. 4553-4558, Nov 2021. ISSN 1434-9949.
- [30] RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, M. G. et al. Performance of the systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS) in a Latin American population. *Ann Rheum Dis.* v. 79, n. 12, p. e158, Dec 2020. ISSN 1468-2060.
- [31] JESUS, et al. SLE Disease Activity Score Calculator. Available in: <http://sle-das.eu/>. Accessed in Apr. 2024.

- [32] STEIMAN, A. J. et al. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: frequency and outcome. *J Rheumatol.* v. 37, n. 9, p. 1822-1827, Sep 2010. ISSN 1499-2752.
- [33] CAMERON, J. S. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* v. 10, n. 2, p. 413-24, Feb 1999. ISSN 1533-3450.
- [34] DALL'ERA, M. et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* v. 67, n. 5, p. 1305-13, May 2015. ISSN 2326-5205.
- [35] CONTRERAS, G. et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus.* v. 14, n. 11, p. 890-5, 2005. ISSN 1477-0962.
- [36] FAURSCHOU, M. et al. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol.* v. 33, n.8, p. 1563-9, Aug 2006. ISSN 1499-2752.
- [37] ZEN, M. et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis.* v. 77, n. 1, p. 104–10, Jan 2018. ISSN 1468-2060.
- [38] CHESSA, E. et al. Use of Physician Global Assessment in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its psychometric properties. *Rheumatology (Oxford).* v. 59, n. 12, p. 3622-3632, Dec 2020. ISSN 1462-0332.
- [39] FANOURIAKIS, A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* v. 78, n. 6, p. 736–745, Jun 2019. ISSN 1468-2060.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

## Supplementary Table S1. SLE-DAS Pt-BR version

## Formulário de Coleta de dados do Escore de Atividade de Doença do LES (SLE-DAS)

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

(Pontuar as manifestações presentes à data da avaliação ou nos últimos 30 dias, se atribuíveis à atividade do LES)

Escore	Descritor	Definição
<b>Presente / Ausente</b>	Envolvimento neuropsiquiátrico	Surgimento recente de convulsões, psicose, síndrome cerebral orgânica, distúrbios visuais por retinopatia do LES, alterações dos pares cranianos, cefaleia lúpica, acidente vascular cerebral, meningite asséptica, mielopatia ou neuropatia periférica sensitiva ou motora devida ao lúpus. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou por medicamentos/drogas.
<b>Presente / Ausente</b>	Vasculite sistêmica	Vasculite sistêmica envolvendo vasos de grande e/ou médio calibre e/ou enterite lúpica.
<b>Presente / Ausente</b>	Vasculite mucocutânea	Qualquer vasculite mucocutânea e/ou lesões do tipo Chillblain
<b>Presente / Ausente</b>	Envolvimento cardíaco / pulmonar	Pulmão encolhido, pneumonite intersticial, hemorragia alveolar difusa, hipertensão pulmonar, miocardite, disfunção valvar, endocardite de Libman-Sacks.
<b>Presente / Ausente</b>	Miosite	Dor ou fraqueza muscular proximal com CK e/ou aldolase elevadas ou alterações eletromiográficas ou biópsia evidenciando miosite.
<b>Presente / Ausente</b>	Serosite	Pleurite*, pericardite ou peritonite estéril.
<b>Presente / Ausente</b>	Anemia Hemolítica	Com teste de Coombs direto positivo, LDH (DHL) sérica aumentada e haptoglobina sérica reduzida.**
<b>Número na contagem de 28 articulações</b>	Artrite	Número de articulações edemaciadas (na contagem de 28 articulações)
<b>mg/g ou mg/24 horas</b>	Proteinúria	Relação proteína/creatinina urinária > 500 mg/g ou proteinúria de 24 horas > 500 mg.***
<b>Presente / Ausente</b>	Exantema localizado	Exantema do tipo inflamatório apenas acima do pescoço.
<b>Presente / Ausente</b>	Exantema generalizado	Exantema do tipo inflamatório acima e abaixo do pescoço.
<b>Presente / Ausente</b>	Alopecia	Perda anormal de cabelo, localizada ou difusa.
<b>Presente / Ausente</b>	Úlceras mucosas	Úlceras orais ou nasais.
<b>Presente / Ausente</b>	Complemento baixo	Valores de C3 e/ou C4 abaixo dos limites inferiores de normalidade do laboratório.
<b>Presente / Ausente</b>	Anticorpo anti-dsDNA (nativo) aumentado	Título do anticorpo anti-DNAs (nativo) acima do limite superior de normalidade do laboratório.
<b>(contagem de plaquetas - 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	Trombocitopenia	Número de plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> . Excluir causada por drogas/medicamentos.
<b>(contagem de leucócitos - 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	Leucopenia	Número de leucócitos < 3000/mm <sup>3</sup> . Excluir causada por drogas/medicamentos.

\*A) Dor pleural típica por mais do que 1 dia OU derrame pleural OU atrito pleural à ausculta. B) Dor pericárdica típica por mais do que 1 dia OU derrame pericárdico OU pericardite identificada ao ECG. C) Dor peritoneal típica por mais do que 1 dia OU derrame peritoneal.

\*\*O diagnóstico de anemia hemolítica imunomediada por atividade do LES pode ser estabelecido, considerando menos prováveis hipóteses alternativas, mesmo que não estejam disponíveis todos os exames complementares indicados

\*\*\*Se estiverem disponíveis a relação proteína/creatinina urinária e a proteinúria de 24 horas, **considerar o maior valor** entre os dois para cálculo do SLE-DAS

**Escore Total (calculadora):** \_\_\_\_\_

## V. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho se propôs a traduzir e realizar a adaptação transcultural, além de avaliar as propriedades de medida e viabilidade da versão Português-Brasil do índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico SLE-DAS.

O processo de tradução foi bem sucedido, por ter seguido diretrizes estabelecidas na literatura.<sup>14-16,18</sup>

Ao final, a análise demonstrou que o SLE-DAS-Pt-BR é adequado para medição da atividade de doença em pacientes brasileiros:

- a. O SLE-DAS Pt-BR apresentou excelente confiabilidade interavaliadores e intra-avaliadores;
- b. Na validade de construto, a partir de hipóteses definidas a priori, o escore contínuo SLE-DAS Pt-BR mostrou alta correlação convergente com o SLEDAI-2K e mostrou correspondência com a conduta terapêutica no LES. A associação entre as categorias de remissão, principalmente, e atividade moderada a alta do SLE-DAS Pt-BR e do SLEDAI-2K existiu. Para atividade leve, o fato da presença de atividade imunológica isolada (anti-DNA positivo e consumo de complemento) classificar o paciente de forma diferente nos dois escores, contribuiu para a baixa associação nessa categoria. Outros fatores como ausência de anemia hemolítica no SLEDAI-2K, ausência de hematúria e piúria no SLE-DAS e o fato da proteinúria isolada classificar o paciente como em atividade leve pelo SLEDAI-2K também contribuíram. Por fim, as definições de remissão e baixa atividade de doença baseadas no SLE-DAS mostraram associação com as definições DORIS e LLDAS.
- c. Na validade de critério, foi observada alta correlação convergente do SLE-DAS Pt-BR com o instrumento padrão ouro, o PGA. Ademais, os pontos de corte do SLE-DAS apresentaram boa sensibilidade, especificidade e acurácia para discriminar as categorias de atividade de doença na coorte brasileira, baseando-se no PGA.

d. A versão brasileira do SLE-DAS apresenta viabilidade adequada para uso na prática clínica diária, com tempo médio de preenchimento curto.

Fica como perspectiva a realização de estudo longitudinal para avaliar a propriedade de medida *responsividade* do SLE-DAS-Pt-BR, para confirmar a sua capacidade de detectar mudanças reais na atividade do lúpus.

## VI.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HOCHBERG, M.C. **Rheumatology**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2023.
2. FIRESTEIN, G.S. **Kelley and Firestein's textbook of Rheumatology**. 11. ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
3. BECKER-MEROK, A.; NOSSENT, H. C. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. **J Rheumatol**. v. 33, n. 8, p. 1570-1577, Aug 2006. ISSN 1499-2752.
4. NOSSENT J. et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**. v. 19, n. 8, p. 949-956, Jul 2010. ISSN 1477-0962.
5. STOLL, T. et al. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus: a 5-yr prospective study. **Rheumatology (Oxford)**. v. 43, n. 8, p. 1039-1044, Aug 2004. ISSN 1462-0332.
6. LOPEZ, R. et al. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. **Rheumatology (Oxford)**. v. 51, n. 3, p. 491-498, Mar 2012. ISSN 1462-0332.
7. VAN VOLLENHOVEN, R.F. et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. **Ann Rheum Dis**. v. 73, n. 6, p. 958-967, Jun 2014. ISSN 1468-2060.
8. FANOURIAKIS, A. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. **Ann Rheum Dis**. v. 83, n. 1, p. 15-29, Jan 2 2024. ISSN 1468-2060.
9. MOKKINK, L.B. et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. **Qual Life Res**. v. 19, n. 4, p. 539-549, May 2010. ISSN 1573-2649.
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. **EMA**, London, 2005. Disponível em: [www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf). Acesso em: 20 ago. 2023.
11. US Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research. US Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research. US Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims: Draft guidance. **Health and Quality of Life Outcomes**. v. 4, n. 79, Oct 2006. ISSN 1477-7525.

12. MARSHALL, M. et al. Unpublished rating scales: A major source of bias in randomised controlled trials of treatments for schizophrenia. **British Journal of Psychiatry**. v. 176, p. 249–252, Mar 2000. ISSN 1472-1465.
13. MOKKINK, L.B. et al. The COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. **Brazilian Journal of Physical Therapy**. v. 20, n. 2, p.105–113, Mar-Apr 2016. ISSN 1809-9246.
14. GUILLEMIN, F.; BOMBARDIER, C.; BEATON, D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. **J Clin Epidemiol**. v. 46, n. 12, p. 1417-32, Dec 1993. ISSN 1878-5921.
15. SOUSA, V.D.; ROJJANASRIRAT, W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: A clear and user-friendly guideline. **J Eval Clin Pract**. v.17, n. 2, p. 268–274, Apr 2011. ISSN 1365-2753.
16. WILD, D. et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. **Value Health**. v. 8, n. 2, p. 94-104, Mar-Apr 2005. ISSN 1524-4733
17. MANEESRIWONGUL, W. DIXON, J.K. Instrument translation process: a methods review. **J Adv Nurs**. v. 48, n. 2, p. 175-86, Oct 2004. ISSN 1365-2648.
18. MOKKINK, L.B. et al. COSMIN Study Design checklist for Patient-reported outcome measurement instruments. Amsterdam, 2019. Disponível em: [www.cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-study-designing-checklist\\_final.pdf](http://www.cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-study-designing-checklist_final.pdf). Acesso em: Jul. 2022
19. EREMENCO, S.L.; CELLA, D.; ARNOLD, B.J. A comprehensive method for the translation and cross-cultural validation of health status questionnaires. **Eval Health Prof**. v. 28, n. 2, p. 212–32, Jun 2005. ISSN 1552-3918.
20. AQUADRO, C. et al. Development of a standardized classification system for the translations of Patient-Reported Outcome (PRO) measures. **Quality of Life Newsletter**. v. 39, p. 5-7, May 2008. ISSN 0715-8416.
21. MOKKINK, L.B. et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. **J Clin Epidemiol**. v. 63, n. 7, p. 737-45, Jul 2010. ISSN 1878-5921.
22. MOKKINK, L.B. et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: a clarification of its content. **BMC Med Res Methodol**. v.10, n. 22, Mar 2010. ISSN 1471-2288.
23. CAMPBELL, D.T.; FISKE, D.W. Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. **Psychological Bulletin**. v. 56, n. 2, p. 81–105, Mar 1959. ISSN 1939-1455.

24. TUGWELL, P. et al. OMERACT: an international initiative to improve outcome measurement in rheumatology. **Clin Exp Rheumatol**. v. 5, n. Suppl 39, p. 10-3, Sep-Oct, 23 2005. ISSN 1593-098X.
25. BEATON, D.E. et al. Instrument Selection Using the OMERACT Filter 2.1: The OMERACT Methodology. **J Rheumatol**. v. 46, n. 8, p. 1028-1035, Feb 2019. ISSN 1499-2752.
26. The OMERACT Handbook. **Chapter 5: instrument selection for core outcome measurement sets**. Disponível em: <https://omeracthandbook.org/handbook>. Acesso em: 20 jul. 2023.
27. MOKKINK, L.B. et al. COSMIN Risk of Bias checklist for systematic reviews of Patient-Reported Outcome Measures. **Qual Life Res**. v. 25, n. 5, p. 1171-1179, May 2018. ISSN 1573-2649.
28. TOUMA, Z.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B. Clinical measures, metrics, and indices. *In*: WALLACE, D.J.; HAHN, B.H. **Dubois' lupus erythematosus and related syndromes**. 8th ed. Philadelphia(PA): Elsevier/Saunders; 2013. p. 563–581.
29. CECCARELLI, F. et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. **Autoimmun Rev**. v. 14, n. 7, p. 601-608, Jul 2015. ISSN 1873-0183.
30. MOSCA, M. et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. **Ann Rheum Dis**. v. 69, n. 7, p. 1269-1274
31. STRAND, V. et al. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. Outcome Measures in Rheumatology. **Lupus**. v. 9, n. 5, p. 322-327, 2000. ISSN 1477-0962.
32. GRIFFITHS, B.; MOSCA, M.; GORDON, C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. **Best Pract Res Clin Rheumatol**. v. 19, n. 5, p. 685-708, 2005. ISSN 1532-1770
33. MIKDASHI, J.; NIVED, O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. **Arthritis Res Ther**. v. 17, n. 1, p. 183, Jul 20 2015. ISSN 1478-6362.
34. BOMBARDIER, C. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. **Arthritis Rheum**. v. 35, n. 6, p. 630-640, Jun 1992. ISSN 1529-0131.
35. GLADMAN, D. et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics conference on assessment of lupus flare and quality of life measures in SLE. Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group. **J Rheumatol**. v. 23, n. 11, p.1953-1955, Nov 1996. ISSN 1499-2752.
36. GLADMAN, D. D. et al. Crosscultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**. v. 18, n. 4, p. 608–611, Apr 1992. ISSN 1499-2752.

37. HAWKER, G. et al. A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol.** v. 20, n. 4, p. 657–660, Apr 1993. ISSN 1499-2752.
38. YEE, C.S. et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. **Rheumatology (Oxford).** v. 50, n. 5, p. 982-988, May 2011. ISSN 1462-0332.
39. TOUMA, Z.; UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D. SLEDAI-2K for a 30-day window. **Lupus.** v. 19, n. 1, p. 49-51, Jan 2010. ISSN 1477-0962.
40. TOUMA, Z. et al. SLEDAI-2 K 10 days versus SLEDAI-2 K 30 days in a longitudinal evaluation. **Lupus.** v. 20, n. 1, p. 67–70, Jan 2011. ISSN 1477-0962.
41. PETRI, M. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med.** v. 353, n. 24, p. 2550-8, Dec 15 2005. ISSN 1533-4406.
42. ABRAHAMOWICZ, M. et al. The relationship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. **J Rheumatol.** v. 25, n. 2, p. 277-284, Feb 1998. ISSN 1499-2752.
43. GLADMAN, D.D.; IBAÑES, D.; UROWITZ, M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **J Rheumatol.** v. 29, n. 2, p. 288-291, Feb 2002. ISSN 1499-2752.
44. TOUMA, Z. et al. Development and initial validation of the systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index 50. **J Rheumatol.** v. 38, n. 2, p. 275-284, Feb 2011. ISSN 1499-2752.
45. JESUS, D. et al. Performance of SLEDAI-2K to detect a clinically meaningful change in SLE disease activity: a 36-month prospective cohort study of 334 patients. **Lupus.** v. 28, n. 5, p. 607-612, Apr 2019. ISSN 1477-0962.
46. TOUMA, Z. et al. SLEDAI-2K Responder Index 50 captures 50% improvement in disease activity over 10 years. **Lupus.** v. 21, n. 12, p. 1305-1311, Oct 2012. ISSN 1477-0962.
47. TOUMA, Z. et al. Systemic lupus erythematosus disease activity Index 2000 Responder Index 50: sensitivity to response at 6 and 12 months. **Rheumatology (Oxford).** v. 51, n. 10, p. 1814-1819, Oct 2012. ISSN 1462-0332.
48. THANOU, A.; MERRILL, J.T. Top 10 Things to Know About Lupus Activity Measures. **Curr Rheumatol Rep.** v. 15, n. 6, p. 334, Jun 2013. ISSN 1534-6307.
49. TOUMA, Z. et al. A novel lupus activity index accounting for glucocorticoids: SLEDAI-2K glucocorticoid index. **Rheumatology (Oxford).** v. 57, n. 8, p. 1370-1376, Aug 2018. ISSN 1462-0332.
50. SYMMONS, D. P. et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the

British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). **Q J Med.** v. 69, n. 259, p. 927-937, Nov 1988. ISSN 0033-5622.

51. ISENBERG, D. A. et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)**. v. 44, n. 5, p. 902-906, Jul 2005. ISSN 1462-0332.
52. ROMERO-DIAZ, J.; ISENBERG, D.; RAMSEY-GOLDMAN, R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). **Arthritis Care Res (Hoboken)**. v. 63, n. Suppl 11, p. S37-S46, Nov 2011. ISSN 2151-4658.
53. YEE, C.S. et al. British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** v. 56, n. 12, p. 4113-9, Dec 2007. ISSN 1529-0131.
54. YEE, C.S. et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 index: a reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. **Arthritis Rheum.** v. 54, n. 10, p. 3300-5, Oct 2006. ISSN 1529-0131.
55. LIANG, M.H. et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** v. 32, n. 9, p. 1107-18, Sep 1989. ISSN 1529-0131.
56. GLADMAN, D.D. et al. Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: international validation. **J Rheumatol.** v. 21, n. 8, p. 1468-71, Aug 1994. ISSN 1499-2752.
57. FATEMI, A. et al. Sensitivity analyses of four systemic lupus erythematosus disease activity indices in predicting the treatment changes in consecutive visits: a longitudinal study. **Clin Rheumatol.** v. 37, n. 4, p. 955-962, Apr 2018. ISSN 1434-9949.
58. WARD, M.M.; MARX, A.S.; BARRY, N.N. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol.** v. 27, n. 3, p. 664-70, Mar 2000. ISSN 1499-2752.
59. THANOU, A. et al. Scoring systemic lupus erythematosus (SLE) disease activity with simple, rapid outcome measures. **Lupus Sci Med.** v. 6, n. 1, p. e000365, Dec 2019. ISSN 2053-8790.
60. CARTER, L.M. et al. Easy-BILAG: a new tool for simplified recording of SLE disease activity using BILAG-2004 index. **Rheumatology (Oxford)**. v. 61, n.10, p. 4006-1015, Oct 6 2022. ISSN 1462-0332.

61. INÊS, L.S. et al. What is the best instrument to measure disease activity in SLE? - SLE-DAS vs Easy BILAG. **Autoimmun Rev.** v. 25, p.103428, Aug 2023. ISSN 1873-0183.
62. VITALI, C. et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. **Clin Exp Rheumatol.** v. 10, n. 5, p. 541-7, Sep-Oct 1992. ISSN 1593-098X.
63. BAE, S.C. et al. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. **Lupus.** v. 10, n. 6, p. 405-9, 2001. ISSN 1477-0962.
64. PETRI, M.; HELLMANN, D.; HOCHBERG, M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. **J Rheumatol.** v. 19, n. 1, p. 53-59, Jan 1992. ISSN 1499-2752.
65. THANOU, A. et al. Which outcome measures in SLE clinical trials best reflect medical judgment? **Lupus Sci Med.** v. 1, n. 1, p. e000005, Apr 2014. ISSN 2053-8790.
66. MOSCA, M. et al. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Lupus.** v. 9, n. 6, p. 445-50, 2000. ISSN 1477-0962.
67. MOSCA, M. et al. The inter-observer variability of the ECLAM index in the evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** v. 42. n. Suppl 9, p. S98, Abstract 168, 1999. ISSN 1529-0131.
68. URIBE, A. G. et al. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol.** v. 31, n. 10, p. 1934-40, Oct 2004. ISSN 1499-2752.
69. ASKANASE, A. et al. Preliminary test of the LFA rapid evaluation of activity in lupus (LFA-REAL): an efficient outcome measure correlates with validated instruments. **Lupus Sci Med.** v. 2, n.1, p.e000075, Mar 2015. ISSN 2053-8790.
70. BANJARI, M.; TOUMA, Z.; GLADMAN, D. D. Improving measures of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Expert Rev Clin Immunol.** v. 19, n. 2, p. 193-202, Feb 2023. ISSN 1744-8409.
71. ASKANASE, A. D. et al. Evaluation of the LFA-REAL clinician-reported outcome (ClinRO) and patient-reported outcome (PRO): prespecified analysis of the phase III ustekinumab trial in patients with SLE. **Lupus Sci Med.** v. 10, n. 1, p. e000875, Apr 2023. ISSN 2053-8790.
72. CHESSA, E. et al. Use of Physician Global Assessment in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its psychometric properties. **Rheumatology (Oxford).** v. 59, n. 12, p. 3622-3632, Dec 2020. ISSN 1462-0332.

73. ARANOW, C. et al. Laboratory investigation results influence physician's global assessment (PGA) of disease activity in SLE. **Ann Rheum Dis.** v. 79, n. 6, p. 787-792, Jun 2020. ISSN 1468-2060.
74. WOLLASTON, S. J. et al. Defining response in systemic lupus erythematosus: a study by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics group. **J Rheumatol.** v. 31, n. 12, p. 2390-4, Dec 2004. ISSN 1499-2752.
75. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. **Arthritis Rheum.** v. 50, n. 11, p. 3418-26, Nov 2004. ISSN 1529-0131.
76. ISENBERG, D. A. et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of BILAG 2004 and the flare version of SELENA. **Ann Rheum Dis.** v. 70, n. 1, p. 54-9. ISSN 1468-2060.
77. FANOURIKIS, A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis.** v. 78, n. 6, p. 736-745, Jun 2019. ISSN 1468-2060.
78. ANDERSON, E.W. et al. Determination of the minimal clinically important difference (MCID) of the physician global assessment (PGA) in SLE. **Ann Rheum Dis.** v. 81, p. 1336-7, Jun 2022. ISSN 1468-2060.
79. LIANG, M.H. et al. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. **Arthritis Rheum.** v. 31, n. 7, p. 817-25, Jul 1988. ISSN 1529-0131.
80. BARR, S.G. et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** v. 42, n. 12, p. 2682-8, Dec 1999. ISSN 1529-0131.
81. QUIMBY, K.R. et al. Comparison of the systemic lupus erythematosus activity questionnaire and the systemic lupus erythematosus disease activity index in a black Barbadian population. **Int J Rheumatol.** v. 2013, p. 875369, 2013. ISSN 1687-9260.
82. PIGA, M. et al. Physician Global Assessment International Standardisation COnsensus in Systemic Lupus Erythematosus: the PISCOS study. **Lancet Rheumatol.** v. 5, n. 6, p. e441-e449. ISSN 2665-9913.
83. FITZGERALD, J. D.; GROSSMAN, J. M. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. **Lupus.** v. 8, n. 8, p. 638-44, 1999. ISSN 1477-0962.
84. LUIJTEN, K.M. et al. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); a new SLE disease activity assessment. **Autoimmun Rev.** v. 11, n. 5, p. 326-9, Mar 2012. ISSN 1873-0183.
85. FURIE, R. A. et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. **Arthritis Rheum.** v. 61, n. 9, p. 1143-51, Sep 15 2009. ISSN 1529-0131.

86. NAVARRA, S.V. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**. v. 377, n. 8767, p. 721-31, Feb 26 2011. ISSN 1474-547X.
87. FURIE, R. et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**. v. 63, n. 12, p. 3918-30, Dec 2011. ISSN 1529-0131.
88. TOUMA, Z. et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 enhances the ability of SLE Responder Index to identify responders in clinical trials. **J Rheumatol**. v. 38, n. 11, p. 2395-9, Nov 2011. ISSN 1499-2752.
89. WALLACE, D. et al. Evaluation of treatment success in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials: development of the British Isles Lupus Assessment Group-Based Composite Lupus Assessment Endpoint [abstract]. **Arthritis Rheum**. v. 63, n. Suppl 10, p. S885, 2011. ISSN 1529-0131.
90. WALLACE, D. J. et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. **Ann Rheum Dis**. v. 73, n. 1, p. 183–90, Jan 2014. ISSN 1468-2060.
91. GATTO, M. et al. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. **Nat Rev Rheumatol**. v. 15, n. 1, p. 30-48, Jan 2019. ISSN 1759-4804.
92. DORIA, A. et al. Value and goals of treat-to-target in systemic lupus erythematosus: knowledge and foresight. **Lupus**. v. 24, n. 4-5, p. 507-15, Apr 2015. ISSN 1477-0962.
93. DORIA A. et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. **Autoimmun Rev**. v. 13, n. 7, p. 770-7, Jul 2014. ISSN 1873-0183.
94. URGATE-GIL, M. F. et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. **Lupus Sci Med**. v. 8, n. 1, p. e000542, Sep 2021. ISSN 2053-8790.
95. VAN VOLLENHOVEN, R. et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international Task force on definitions of remission in SLE (DORIS). **Ann Rheum Dis**. v. 76, n. 3, p. 554–61, Mar 2017. ISSN 1468-2060.
96. VAN VOLLENHOVEN, R. F. et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. **Lupus Sci Med**. v. 8, n. 1, p. e000538, Nov 2021. ISSN 2053-8790.
97. FRANKLYN, K. et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). **Ann Rheum Dis**. v. 75, n. 9, p. 1615-21, Sep 2016. ISSN 1468-2060.
98. RANGI, K.D. et al. Lupus low disease activity state and remission and risk of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective, multinational,

longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol.* v. 4, n. 12. p. e822-e830, Dec 2022. ISSN 2665-9913.

99. SHARMA, C. et al. Association of Achieving Lupus Low Disease Activity State Fifty Percent of the Time With Both Reduced Damage Accrual and Mortality in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Care Res (Hoboken)**. v. 72, n. 3, p. 447-451, Mar 2020. ISSN 2151-4658.

100. KANDANE-RATHNAYAKE, R. et al. 'Not at target': prevalence and consequences of inadequate disease control in systemic lupus erythematosus-a multinational observational cohort study. **Arthritis Res Ther.** v. 24, n. 1. p. 70, Mar 2022. ISSN 1478-6362.

101. OON, S. et al. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) discriminates responders in the BLISS-52 and BLISS-76 phase III trials of belimumab in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis.** v. 78, n. 5, p. 629-633, May 2019 May. ISSN 1468-2060.

102. KANG, J. H. et al. Comparison of three different definitions of low disease activity in patients with systemic lupus erythematosus and their prognostic utilities. **Rheumatology (Oxford)**. v. 60, n. 2, p. 762-766, Feb 1 2021. ISSN 1462-0332.

103. ZEN, M. et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. **Ann Rheum Dis.** v. 77, n. 1, p. 104–10, Jan 2018. ISSN 1468-2060.

104. UROWITZ M. B. et al. Effect of disease activity on organ damage progression in systemic lupus erythematosus: university of Toronto lupus clinic cohort. **J Rheumatol.** v. 48, n. 1, p. 67–73, Jan 1 2021. ISSN 1499-2752.

105. JESUS, D. et al. Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. **Ann Rheum Dis.** v. 78, n. 3, p. 365-371, Mar 2019. ISSN 1468-2060.

106. MATHEW, A. et al. SLE-DAS: ready for routine use? *Ann Rheum Dis.* v. 79, n. 9, p. e116, Sep 2020. ISSN 1468-2060.

107. ABDELHADY E. I., RABIE, M. HASSAN, R. A. Validity of systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS) for definition of lupus low disease activity state (LLDAS). **Clin Rheumatol.** v. 40, n. 11, p. 4553-4558, Nov 2021. ISSN 1434-9949.

108. LEOSUTHAMAS, P. et al. Performance of systemic lupus erythematosus responder index for detecting clinician-rated responders in patients with active systemic lupus erythematosus. **Int J Rheum Dis.** v. 26, n. 4, p. 667-672, Apr 2023. ISSN 1756-185X.

109. SARAIVA, L. et al. The SLE-DAS provides an accurate and feasible flare tool in the clinical setting: a validation study. **Rheumatology (Oxford)**. v. 17, p. kead 353, Jul 2023. ISSN 1462-0332.

110. JESUS, D. et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity. **Ann Rheum Dis.** v. 80, n. 12, p. 1568-1574, Dec 2021. ISSN 1468-2060.
111. CHITPET, P. et al. The effect of systemic lupus erythematosus (SLE) Disease Activity Score and SLE Disease Activity Index 2000-based remission states in patients with SLE on damage accrual. **Int J Rheum Dis.** v. 26, n. 12, p. 2509-2516, Dec 2023. ISSN 1756-185X.
112. ASSUNÇÃO, H. et al. Definition of low disease activity state based on the SLE-DAS: derivation and validation in a multicentre real-life cohort. **Rheumatology (Oxford).** v. 61, n. 8, p. 3309-3316, Aug 3 2022. ISSN 1462-0332.
113. SAMÕES, B. et al. Caveats and pitfalls in defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. **Autoimmun Rev.** v. 21, n. 10, p. 103165, Oct 2022. ISSN 1873-0183.
114. JESUS, D. et al. OP0147 The SLE-DAS Remission And Low Disease Activity States Discriminate Drug From Placebo And Better Health-Related Quality Of Life: Post-Hoc Analysis Of The Bliss-52 And Bliss-76 Phase III Trials. **Ann Rheum Dis.** v. 81, p. 95, 2022. ISSN 1468-2060.
115. LAI, N. S. et al. A Comparison of the Correlation of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) with Health-Related Quality of Life. **J Clin Med.** v. 10, n. 10, p. 2137, May 2021. ISSN 2077-0383.
116. LU, M. C. et al. Increased risk of hospital admissions in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE) classified according to two different SLE disease activity indices: a prospective cohort study. **Clin Exp Rheumatol.** v. 41, n. 7, p. 1409-1416, Jul 2023. ISSN 1593-098X.
117. WANG, C. L. et al. Increased frequency of hospital admissions with active systemic lupus erythematosus disease activity defined by two different disease activity indices: A cohort study. **Lupus.** v. 32, n. 7, p. 864-872, Jun 2023. ISSN 1477-0962.
118. LAROSA, M. et al. SLE-DAS in the First Trimester of Gestation Predicts Maternal Lupus Flares Later in Pregnancy. **Front Pharmacol.** v. 16, n. 12, p. 660123, Apr 2021. ISSN 1663-9812.
119. HASSAN, S.; MAHMOUD, K.; VITAL, E. Assessment of responsiveness of the musculoskeletal component of SLE-DAS in an independent cohort. **Ann Rheum Dis.** v. 79, n. 5, p. e51, May 2020. ISSN 1468-2060.
120. ONISHI, A. et al. Comparisons of SLE-DAS and SLEDAI-2K and classification of disease activity based on the SLE-DAS with reference to patient-reported outcomes. **Rheumatology (Oxford).** v. 62, n. 12, p. 3909-3915, Dec 1 2023. ISSN 1462-0332.

121. RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, M. G. et al. Performance of the systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS) in a Latin American population. **Ann Rheum Dis**. v. 79, n. 12, p. e158, Dec 2020. ISSN 1468-2060.
122. JESUS, D. et al. Response to: 'SLE-DAS: ready for routine use' by Mathew *et al*. **Ann Rheum Dis**. v. 79, n. 9, p. e117, Sep 2020. ISSN 1468-2060.
123. CAMERON, J. S. Lupus nephritis. **J Am Soc Nephrol**. v. 10, n. 2, p. 413-24, Feb 1999. ISSN 1533-3450.
124. DALL'ERA, M. et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. **Arthritis Rheumatol**. v. 67, n. 5, p. 1305-13, May 2015. ISSN 2326-5205.
125. CONTRERAS, G. et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. **Lupus**. v. 14, n. 11, p. 890-5, 2005. ISSN 1477-0962.
126. FAURSCHOU, M. et al. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. **J Rheumatol**. v. 33, n.8, p. 1563-9, Aug 2006. ISSN 1499-2752.
127. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, M. U. et al. Urinary sediment suggests lupus nephritis histology. **Lupus**. v. 25, n. 6, p. 580-587, May 2017. ISSN 1477-0962.
128. PETRI, M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**. v. 64, n. 8, p. 2677-86, Aug 2012. ISSN 1529-0131.
129. ARINGER, M. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**. v. 78, n. 9, p. 1151-1159, Sep 2019. ISSN 1468-2060.
130. GLADMAN, D. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**. v. 39, n. 3, p. 363-9, Mar 1996. ISSN 1529-0131.
131. MCGRAW, K. O.; WONG, S. P. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. **Psychological Methods**. v. 1, n. 1. p. 30-46, 1996. ISSN 1939-1463.
132. MOKKINK, L. B. et al. COSMIN Risk of Bias tool to assess the quality of studies on reliability or measurement error of outcome measurement instruments: a Delphi study. **BMC Med Res Methodol**. v. 30, n. 1, p. 293, Dec 3 2020. ISSN 1471-2288.
133. HAZRA, A.; GOGTAY, N. Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression. **Indian J Dermatol**. v. 61, n. 6, p. 593-601, Nov-Dec 2016. ISSN 1998-3611.

## VII.APÊNDICES

### VII.1 Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa **“Tradução, adaptação transcultural e validação do escore de atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score, SLE-DAS) para o Português-Brasileiro”**. Antes que você decida se quer participar, é importante que você entenda o porquê desta pesquisa ser realizada e o que ela irá envolver. Por favor, leia as informações seguintes com atenção. Se alguma coisa não estiver clara ou se você quiser mais informações pergunte para nós. Você tem o tempo que achar necessário para decidir se você deseja participar.

#### **Apresentação do Estudo:**

Nesta pesquisa pretendemos traduzir e validar a versão Português-Brasil do escore SLE-DAS em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico do Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG).

Com isso, pretende-se entender melhor a doença e identificar novos fatores que definem a evolução da doença.

#### **Por que você foi escolhido(a)?**

Você foi escolhido(a) porque tem lúpus eritematoso sistêmico, tem 18 anos ou mais, é atendido(a) no Serviço de Reumatologia do HC-UFMG.

#### **Você precisa participar?**

Fica ao seu critério decidir se irá participar ou não. Se você decidir participar, irá receber esta folha de informações para guardar e será necessário assinar o Termo de Consentimento. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o(a) Sr(a) é atendido(a) pelo pesquisador. Se decidir participar, você tem a liberdade de repensar sua decisão e sair do estudo a qualquer momento, sem ter de se explicar. Isto não irá afetar os cuidados médicos que você recebe.

#### **O que vai acontecer se você participar?**

A avaliação do estudo será realizada no dia da sua consulta. Durante a consulta em que o estudo será realizado, serão realizados questionários de estrato socioeconômico, grau de instrução e posse de bens, com duração de aproximadamente 3 minutos. Você pode ser solicitado a permanecer por cerca de 30 minutos a mais no dia da consulta e ser submetido ao exame físico habitual por mais duas vezes. Alguns dados serão coletados do seu prontuário, como características da sua doença, o tratamento utilizado por você e exames realizados de rotina para acompanhamento do lúpus.

#### **Confidencialidade:**

Todas as informações coletadas sobre você durante esta pesquisa serão mantidas em confidencialidade absoluta. Os dados serão armazenados

identificados pelas iniciais do seu nome, pela data em que foram coletados e por um número de identificação da pesquisa. Só terão acesso a este número os pesquisadores envolvidos.

### **Quais são os possíveis riscos e benefícios da minha participação na pesquisa?**

Caso você seja selecionado para permanecer por mais tempo no dia da consulta para a repetição do exame físico, há o risco de desconforto e cansaço de ser submetido novamente ao exame. Você pode solicitar a interrupção da avaliação a qualquer momento.

As entrevistas serão realizadas por pessoal treinado, em ambiente que garanta a sua privacidade. Há risco de constrangimento com algumas perguntas, mas você tem a liberdade de se recusar a responder qualquer pergunta e interromper a entrevista em qualquer momento.

Acreditamos que os resultados obtidos nos ajudarão a conhecer melhor a sua doença em nosso meio, permitindo o aperfeiçoamento do atendimento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

### **Quais são os custos da pesquisa?**

Não há custos diretos para a participação neste estudo. Sua participação é voluntária, dessa forma você não receberá qualquer vantagem financeira advinda da sua participação.

### **Resultados do estudo:**

Os resultados da pesquisa serão divulgados no meio médico e científico sem qualquer identificação dos indivíduos envolvidos.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Ambulatório Bias Fortes, e a outra fornecida ao participante.

Este estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da nossa instituição (UFMG). Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você deverá consultar o CEP-UFMG pessoalmente, na Av. Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar, Sala 2005, CEP: 31.270-901, por e-mail (coep@prpq.ufmg.br) ou pelo telefone (31) 3409-4592.

Ainda, em caso de dúvida sobre a pesquisa e os seus procedimentos, poderá entrar em contato com a Dra. Rosa Weiss Telles, neste mesmo endereço (Alameda Álvaro Celso 172, 2º andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, CEP 30310-160), ou pelo telefone (31) 3409-9532

**Declaração do participante**

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Tradução, adaptação transcultural e validação do escore de atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score, SLE-DAS) para o Português-Brasileiro”**. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e estou satisfeito (a) com as respostas que recebi. Eu discuti com a Profa. Rosa Weiss Telles, com a Profa. Cristina Costa Duarte Lanna ou com a Profa. Fabiana de Miranda Moura Santos sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, a metodologia utilizada e a garantia de confidencialidade, além dos esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei negar ou retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Eu concordo de livre e espontânea vontade em participar deste estudo.

Eu recebi uma via do Termo de Consentimento para guardar.

Nome completo do(a) participante:

---

Assinatura do(a) participante:

---

Assinatura da pesquisadora responsável:

---

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## VII.2 Apêndice 2: Formulário de Coleta do SLE-DAS PT-Br

### Formulário de Coleta de dados do Escore de Atividade de Doença do LES (SLE-DAS)

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Pontuar as manifestações presentes à data da avaliação ou nos últimos 30 dias, se atribuíveis à atividade do LES

Escore	Descritor	Definição
Presente / Ausente	Envolvimento neuropsiquiátrico	Surgimento recente de convulsões, psicose, síndrome cerebral orgânica, distúrbios visuais por retinopatia do LES, alterações dos pares cranianos, cefaleia lúpica, acidente vascular cerebral, meningite asséptica, mielopatia ou neuropatia periférica sensitiva ou motora devida aos lúpus. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou por medicamentos/drogas.
Presente / Ausente	Vasculite sistêmica	Vasculite sistêmica envolvendo vasos de grande e/ou médio calibre e/ou enterite lúpica.
Presente / Ausente	Vasculite mucocutânea	Qualquer vasculite mucocutânea e/ou lesões do tipo Chillblain
Presente / Ausente	Envolvimento cardíaco / pulmonar	Pulmão encolhido, pneumonite intersticial, hemorragia alveolar difusa, hipertensão pulmonar, miocardite, disfunção valvar, endocardite de Libman-Sacks.
Presente / Ausente	Miosite	Dor ou fraqueza muscular proximal com CK e/ou aldolase elevadas ou alterações eletromiográficas ou biópsia evidenciando miosite.
Presente / Ausente	Serosite	Pleurite, pericardite ou peritonite estéril*
Presente / Ausente	Anemia Hemolítica	Com teste de Coombs direto positivo, LDH (DHL) sérica aumentada e haptoglobina sérica reduzida**.
_____	Artrite	Número de articulações edemaciadas (na contagem de 28 articulações)
_____	Proteinúria	Relação proteína/creatinina urinária > 500 mg/g ou proteinúria de 24 horas > 500 mg***
Presente / Ausente	Exantema localizado	Exantema do tipo inflamatório apenas acima do pescoço
Presente / Ausente	Exantema generalizado	Exantema do tipo inflamatório acima e abaixo do pescoço
Presente / Ausente	Alopecia	Perda anormal de cabelo, localizada ou difusa
Presente / Ausente	Úlceras mucosas	Úlceras orais ou nasais
Presente / Ausente	Complemento baixo	Valores de C3 e/ou C4 abaixo dos limites inferiores de normalidade do laboratório
Presente / Ausente	Anticorpo anti-dsDNA (nativo) aumentado	Título do anticorpo anti-DNA (nativo) acima do limite superior de normalidade do laboratório
_____	Trombocitopenia	Número de plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> . Excluir causada por drogas/medicamentos.
_____	Leucopenia	Número de leucócitos < 3000/mm <sup>3</sup> . Excluir causada por drogas/medicamentos.

\*A) Dor pleural típica por mais do que 1 dia OU derrame pleural OU atrito pleural à ausculta. B) Dor pericárdica típica por mais do que 1 dia OU derrame pericárdico OU pericardite identificada ao ECG. C) Dor peritoneal típica por mais do que 1 dia OU derrame peritoneal.

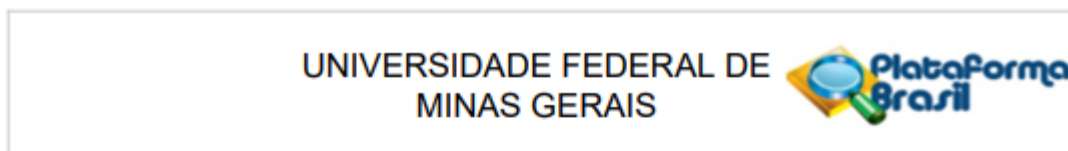
\*\*O diagnóstico de anemia hemolítica imunomediada por atividade do LES pode ser estabelecido, considerando menos prováveis hipóteses alternativas, mesmo que não estejam disponíveis todos os exames complementares indicados

\*\*\*Se estiverem disponíveis a relação proteína/creatinina urinária e a proteinúria de 24 horas, considerar o maior valor entre os dois para cálculo do SLE-DAS

Escore Total (calculadora): \_\_\_\_\_

## VIII.ANEXOS

### VIII.1 Anexo 1: Aprovação Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Tradução, adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas do Índice de Fragilidade do Lúpus Eritematoso Sistêmico do SLICC (Frailty Index of Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC-FI) e do escore de atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score, SLE-DAS) para o Português-Brasileiro.

**Pesquisador:** Rosa Weiss Telles

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 62870822.1.1001.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.877.756

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Estudo de tradução e validação transcultural, e avaliação das propriedades psicométricas; observacional, transversal e tipo teste-reteste, seguida de fase longitudinal. A requerente indica que o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, imunomediada, que pode se apresentar com manifestações diversas em diferentes órgãos e sistemas e com períodos de remissão e recidiva ao longo do tempo. A avaliação sistematizada da atividade da doença é ferramenta útil para guiar a terapêutica, além de ser utilizada em ensaios clínicos e protocolos assistenciais. O Escore de Atividade do LES, em inglês Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS), é um escore recentemente validado em pacientes caucasianos, e tem como objetivo principal melhorar a sensibilidade às mudanças, principalmente quando comparado ao índice mais utilizado atualmente, o Systemic Lupus Activity Index – 2000 (SLEDAI-2k). Tão importante quanto a avaliação da atividade da doença, é identificar os pacientes com LES com maior risco de desfechos desfavoráveis. Avaliar a fragilidade por meio de acúmulo de danos, morbidades associadas, manifestações ativas da doença e qualidade de vida pode melhorar nossa compreensão da variabilidade de prognóstico nesses pacientes. Com esse objetivo, foi

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.877.756

desenvolvido em 2020, pelo grupo internacional de pesquisadores em LES (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC), o escore de fragilidade SLICC-FI (do inglês SLICC Frailty Index), que demonstrou, em seus estudos originais, prever acúmulo de dano permanente, maior risco de hospitalizações e maior mortalidade nos pacientes com LES. Um instrumento de avaliação em saúde, para ser usado em diferentes regiões do mundo, deve ser validado nos diversos idiomas, considerando as diversidades étnica e socioculturais das populações. Devido às diferenças linguísticas e culturais, uma simples tradução não é suficiente e diferentes metodologias para tradução e validação transcultural já foram propostas para que o processo seja feito com qualidade. Propõe-se, portanto, realizar tradução e adaptação transcultural dos instrumentos SLE-DAS e SLICC-FI para o Português-Brasileiro e avaliar as propriedades psicométricas das novas versões dos instrumentos em uma coorte brasileira de pacientes com LES. Para isso será realizado estudo em três fases: (1) tradução/adaptação transcultural com elaboração da versão final em português-brasileiro (Pt-Br) dos instrumentos após pré-teste com 15 pacientes/médicos dos serviços envolvidos na pesquisa; (2) estudo observacional transversal e teste-reteste, incluindo pelo menos 100 pacientes em cada centro (300 pacientes no total, 30 pacientes para teste-reteste), para avaliação dos domínios confiabilidade e validade do COSMIN; e (3) estudo observacional longitudinal para avaliação do domínio responsividade do COSMIN. Dados serão coletados na plataforma gratuita RedCap e analisados utilizando-se os softwares SPSS e/ou STATA.

**Objetivo da Pesquisa:**

Conforme descrito pelos pesquisadores, o objetivo primário da pesquisa é realizar a tradução e a adaptação transcultural dos instrumentos SLE-DAS e SLICC-FI para o Português-Brasileiro, e avaliar as propriedades psicométricas das novas versões dos instrumentos em uma coorte brasileira de pacientes com LES. Por sua vez, os objetivos secundários são: (1) Traduzir e realizar a adaptação transcultural para o português-brasileiro (Pt-Br) do SLE-DAS e do SLICC-FI. (2) Investigar, no domínio confiabilidade, a consistência

interna, a concordância e a confiabilidade teste reteste das versões SLE-DAS Pt-Br e SLICCFI Pt-Br. (3) Investigar a validade de construto do SLE-DAS Pt-Br e do SLICC-FI Pt-Br, que inclui: validade transcultural, teste de hipóteses (por meio da validade de construto convergente) e validade estrutural. (4) Investigar a validade de critério do SLE-DAS Pt-Br (5) Investigar o domínio responsividade do SLE-DAS Pt-Br e SLICCFI Pt-Br, considerando relevantes desfechos em saúde. A coleta de dados será feita usando a plataforma gratuita RedCap e analisados utilizando-se os softwares SPSS e/ou STATA.

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.877.756

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** A pesquisa apresenta risco de ordem física e orgânica relacionado à mínima exposição à radiação durante a densitometria de corpo total, que varia entre 40 d 70 keV, menor de um décimo da radiação de uma radiografia de tórax e menos que um dia exposto à radiação natural. Ainda, risco de ordem psicológica, intelectual e emocional existe devido à natureza dos questionários que serão aplicados, incluindo constrangimento. Espera-se minimizar tais riscos com o treinamento dos entrevistadores e a realização dos questionários em ambiente que garanta privacidade. Ainda, é garantido ao participante o direito de recusar responder qualquer pergunta ou questionário durante qualquer momento da entrevista. Por fim, espera-se minimizar o risco de quebra de sigilo com a separação das informações referentes à identificação dos participantes dos formulários de coleta de dados. Ou seja, será criada uma planilha com o nome e número de prontuário do HC, data da inclusão, iniciais do nome e número de identificação da pesquisa. Esta planilha será protegida por senha, com acesso restrito aos pesquisadores principais. Nos formulários e questionários de coleta de dados, assim como nos tubos e frascos utilizados para coleta e armazenamento de material biológico, serão incluídos apenas o número de identificação da pesquisa e iniciais, além da data da coleta.

Espera-se assim identificação do indivíduo apenas pelos pesquisadores principais. No momento da análise será excluída a coluna de iniciais dos bancos contendo as informações da pesquisa, mantendo-se apenas o número de identificação.

**Benefícios:** Não existem benefícios diretos previstos para os participantes da pesquisa. Acredita-se que os resultados obtidos nos ajudarão a conhecer melhor o LES em nosso meio, permitindo o aperfeiçoamento do atendimento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Brasil e no mundo.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A relevância da pesquisa foi reconhecida pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

O Estudo é Multicêntrico e envolve a Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM e o Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ. Mas não foi apresentado anuência dessas instituições.

No estudo haverá uso de fontes secundárias, dados de prontuário para coleta de informações relacionadas à atividade da doença, danos permanentes, comorbidades e hospitalizações. Os

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.877.756

participantes responderão a questionário, poderão fornecer amostras de sangue, handgrip e densitometria. No estudo, serão utilizados dados do prontuário para coleta de informações relacionadas à atividade da doença, danos permanentes, comorbidades e hospitalizações. Foram apresentados os critérios de inclusão e exclusão.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes termos:

- 1-PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1945501.pdf com modificações incluindo ajuste do cronograma considerando 60 dias da submissão dessa Emenda; exclusão da atividade de coleta de sangue, uma vez que o grupo optou por utilizar, para a validação dos questionários, apenas os exames realizados rotineiramente pelos pacientes para acompanhamento do lúpus, trazidos na consulta de inclusão ou nos próximos 30 dias da entrevista. Assim, não será necessário armazenamento de material biológico e a constituição de biorrepositório. Modificações relacionadas a essa meta forma feitas no TCLE e no tópico riscos, também.
- 2-RespostaPendencias\_03nov22.pdf.Satisfatoria, com exceção do pedido de inclusão de anuência da coparticipação das instituições na pesquisa.
- 3-TCLE\_03nov2022.pdf: Houve exclusão dos textos relacionados a coleta de sangue e a inclusão de texto para atender o CEP relacionada a garantia de ressarcimento na eventualidade do(a) participante vir a ter despesas com a sua participação na pesquisa. Também houve substituição do termo "cópia" por "via" e indicação de que a pesquisa só pode ser iniciada após aprovação do CEP
4. ProjetoCompleto\_03nov22.pdf: alteração relacionada a exclusão de coleta de sangue e riscos relacionados e cronograma de execução do projeto.
5. ProtocoloColetaSLICCFISLEDAS\_RedCap\_03nov22.pdf
- 6.SEI\_SEDE\_23932573\_CartaAnuencia\_HC.pdf
- 7.ParecerDALO20jul22.pdf
- 8.Declaração de Instituição e Infraestrutura
- 9.ParecerDCM10jun22.pdf
- 10.CARTAANUENCIAINSTITUCIONAL.pdf
- 11.FolhadeRostoAssinada.pdf

**Recomendações:**

Excluir do item riscos, transcrita a seguir "Nos formulários e questionários de coleta de dados, assim como nos tubos e frascos utilizados para coleta e armazenamento de material biológico, serão incluídos apenas o número de identificação da pesquisa e iniciais, além da data da coleta" a

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.877.756

frase referente a coleta de material biológico que não mais será feita no projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências e Inadequações listadas pelo CEP foram atendidas de forma satisfatória, com exceção do pedido de inclusão de anuência da coparticipação das instituições na pesquisa e do pedido de inclusão no TCLE de questionário a ser respondido pelo participante.

Para a primeira, o responsável justificou informando que "a anuência das instituições coparticipantes será emitida após aprovação local do Comitê de Ética, uma vez que não têm acesso à estas anuências no momento". Neste caso, o CEP reconhece a autonomia das instituições e agências onde será realizada a pesquisa, sendo que a realização da mesma acontecerá somente pós da sua autorização. Sendo assim, o CEP, segundo seu regimento interno, recomenda que a pesquisadora adquira esta autorização, sendo a falta da mesma não seja impedimento para a aprovação do projeto no CEP-UFMG. Para a segunda pendência, a pesquisadora respondeu que incluíram essas informações não no TCLE, mas em documento "ProtocoloColetaSLICCFISLEDAS\_RedCap\_03nov22" anexado na Plataforma Brasil com os questionários/formulários a serem preenchidos no banco de dados criado no RedCap para coleta de dados. Eles justificam que os pacientes terão acesso aos mesmos se concordarem em participar da pesquisa, e poderão negar responder/continuar a participar em qualquer momento (como assegurado no TCLE). Considero essa alternativa pertinente e adequada.

Assim, SMJ, somos de parecer que o Protocolo seja aprovada.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1945501.pdf	06/12/2022 11:14:47		Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 5.877.756

Outros	RespostaPendencias_03nov22.pdf	06/12/2022 11:13:04	Rosa Weiss Telles	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_03nov2022.pdf	03/11/2022 17:23:41	Rosa Weiss Telles	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompleto_03nov22.pdf	03/11/2022 17:23:23	Rosa Weiss Telles	Aceito
Brochura Pesquisa	ProtocoloColetaSLICCFISLEDAS_RedC ap_03nov22.pdf	03/11/2022 16:09:00	Rosa Weiss Telles	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SEI_SEDE_23932573_CartaAnuencia_ HC.pdf	01/09/2022 11:41:48	Rosa Weiss Telles	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerDALO20jul22.pdf	22/07/2022 20:35:54	Rosa Weiss Telles	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerDCM10jun22.pdf	22/07/2022 20:35:26	Rosa Weiss Telles	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTAANUENCIAINSTITUCIONAL.pdf	22/07/2022 20:34:48	Rosa Weiss Telles	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.pdf	22/07/2022 20:31:04	Rosa Weiss Telles	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

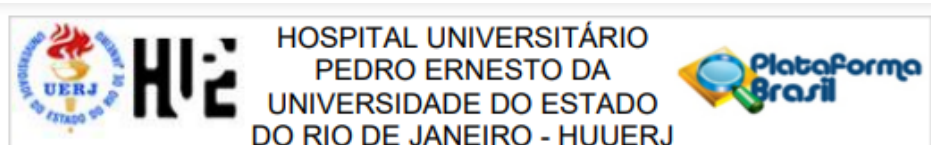
Não

BELO HORIZONTE, 06 de Fevereiro de 2023

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Corinne Davis Rodrigues**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

## VIII.2 Anexo 2: Aprovação Comitê de Ética e Pesquisa da UERJ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Tradução, adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas do índice de Fragilidade do Lúpus Eritematoso Sistêmico do SLICC (Frailty Index of Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC-FI) e do escore de atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score, SLE-DAS) para o Português-Brasileiro.

**Pesquisador:** Evandro Mendes Klumb

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 62870822.1.2001.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.587.902

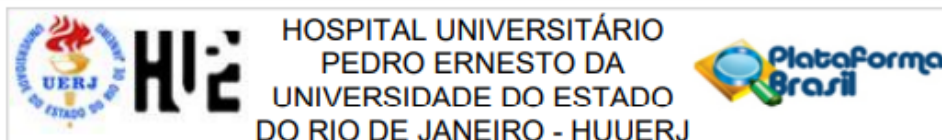
#### Apresentação do Projeto:

As informações disponíveis nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "avaliação dos Riscos e Benefícios" foram extraídas integralmente do documento intitulado "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2085517.pdf" postado em 24/10/2023.

#### RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, imunomediada, que pode se apresentar com manifestações diversas em diferentes órgãos e sistemas e com períodos de remissão e recidiva ao longo do tempo. A avaliação sistematizada da atividade da doença é ferramenta útil para guiar a terapêutica, além de ser utilizada em ensaios clínicos e protocolos assistenciais. O Escore de Atividade do LES, em inglês Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS), é um escore recentemente validado em pacientes caucasianos, e tem como objetivo principal melhorar a sensibilidade às mudanças, principalmente quando comparado ao índice mais utilizado atualmente, o Systemic Lupus Activity Index – 2000 (SLEDAI-2k). Tão importante quanto a avaliação da atividade da doença, é identificar os pacientes com LES com

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



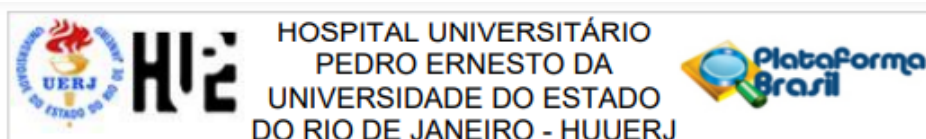
Continuação do Parecer: 6.587.902

maior risco de desfechos desfavoráveis. Avaliar a fragilidade por meio de acúmulo de danos, morbidades associadas, manifestações ativas da doença e qualidade de vida pode melhorar nossa compreensão da variabilidade de prognóstico nesses pacientes. Com esse objetivo, foi desenvolvido em 2020, pelo grupo internacional de pesquisadores em LES (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC), o escore de fragilidade SLICC-FI (do inglês SLICC Frailty Index), que demonstrou, em seus estudos originais, prever acúmulo de dano permanente, maior risco de hospitalizações e maior mortalidade nos pacientes com LES. Um instrumento de avaliação em saúde, para ser usado em diferentes regiões do mundo, deve ser validado nos diversos idiomas, considerando as diversidades étnica e socioculturais das populações. Devido às diferenças linguísticas e culturais, uma simples tradução não é suficiente e diferentes metodologias para tradução e validação transcultural já foram propostas para que o processo seja feito com qualidade. Por fim, visando estabelecer padronização da nomenclatura e das análises estatísticas das propriedades de medida, foi criada, em 2005, a iniciativa de equipe multidisciplinar denominada COSMIN (Consensus-based Standards for the selection of Health Status Measurement Instruments). Propõe-se, portanto, realizar tradução e adaptação transcultural dos instrumentos SLE-DAS e SLICC-FI para o Português-Brasileiro e avaliar as propriedades psicométricas das novas versões dos instrumentos em uma coorte brasileira de pacientes com LES. Para isso será realizado estudo em três fases: (1) tradução/adaptação transcultural com elaboração da versão final em português-brasileiro (Pt-Br) dos instrumentos após pré-teste com 15 pacientes/médicos dos serviços envolvidos na pesquisa; (2) estudo observacional transversal e teste reteste, incluindo pelo menos 100 pacientes em cada centro (300 pacientes no total, 30 pacientes para teste-reteste), para avaliação dos domínios confiabilidade e validade do COSMIN; e (3) estudo observacional longitudinal para avaliação do domínio responsividade do COSMIN. Dados serão coletados na plataforma gratuita RedCap e analisados utilizando-se os softwares SPSS e/ou STATA.

#### INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, imunomediada, que pode se apresentar com manifestações diversas em diferentes órgãos e sistemas e com períodos de remissão e recidiva ao longo do tempo. Avaliação sistematizada da atividade da doença é ferramenta útil para guiar terapêutica, além de ser utilizada em ensaios clínicos e protocolos assistenciais. Nos últimos anos, índices de atividade de doença foram propostos, porém

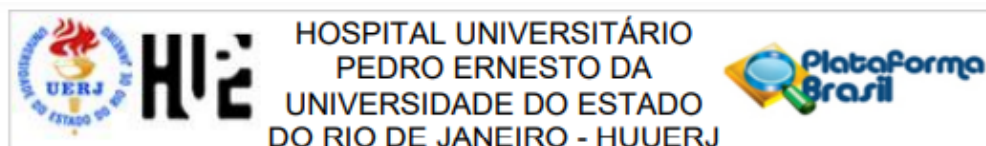
**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 6.587.902

deficiências foram observadas em todos, o que dificulta a padronização para uso na prática clínica diária e em pesquisas. O Escore de Atividade do LES, em inglês Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS), é um escore recentemente validado em pacientes caucasianos, e tem como objetivo principal melhorar a sensibilidade às mudanças, principalmente quando comparado ao índice mais utilizado atualmente, o Systemic Lupus Activity Index – 2000 (SLEDAI-2k). Durante validação da versão original, mostrou ser instrumento com grande capacidade discriminativa para detectar mudanças clinicamente significativas na atividade do LES e um maior desempenho na previsão do acúmulo de danos, em comparação com SLEDAI-2K. O SLE-DAS é composto por 17 itens, que inclui parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados a cada consulta do paciente (Anexo 1). Tão importante quanto a avaliação da atividade da doença no LES, é identificar os pacientes com LES com maior risco de desfechos desfavoráveis. Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento, muitos pacientes com LES acumulam lesões orgânicas permanentes e o risco de mortalidade permanece alto. No entanto, os instrumentos que predizem, com acurácia, o prognóstico a longo prazo, são limitados. Danos permanentes podem ocorrer devido à atividade inflamatória da doença, tratamento, comorbidades ou ao envelhecimento. Avaliar a fragilidade por meio de acúmulo de danos, pode melhorar nossa compreensão da variabilidade de prognóstico nos pacientes com LES. Com esse objetivo, foi desenvolvido em 2020, pelo grupo internacional de pesquisadores em LES (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC), o escore de fragilidade SLICC-FI (do inglês SLICC Frailty Index), que demonstrou, em seus estudos originais, prever acúmulo de dano permanente, maior risco de hospitalizações e maior mortalidade nos pacientes com LES. O SLICC-FI é composto por 37 itens, incluindo parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados ao dano (ex.: diabetes) e à atividade do LES (ex.: serosite ativa), morbidades associadas (ex.: hipotireoidismo), e 11 questões sobre qualidade de vida derivadas do SF-36 (Anexo 2). Um instrumento de avaliação em saúde, para ser usado em diferentes regiões do mundo, deve ser validado nos diversos idiomas, considerando as diversidades étnica e socioculturais das populações. Devido às diferenças linguísticas e culturais, uma simples tradução não é suficiente e diferentes metodologias para tradução e validação transcultural já foram propostas para que o processo seja feito com qualidade. Além disso, esse instrumento deve ter suas propriedades de medidas adequadas segundo parâmetros estabelecidos na literatura. Com o objetivo de estabelecer padronização da nomenclatura e das análises estatísticas das propriedades de medida, foi criada, em 2005, a iniciativa de equipe multidisciplinar denominada COSMIN (Consensus-based Standards for the selection of Health Status Measurement Instruments). Segundo COSMIN, as propriedades de medidas são divididas em três domínios: confiabilidade,

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 6.587.902

validade e responsividade (ou sensibilidade à mudança). O domínio confiabilidade avalia a consistência interna, a concordância e a confiabilidade teste reteste. O domínio validade é dividido em validade de conteúdo; de critério; e de construto, que se subdivide em validade transcultural, teste de hipóteses e validade estrutural. A responsividade avalia a capacidade do instrumento de prever mudanças clinicamente relevantes ao longo do tempo. Tanto SLLICC-FI, quanto SLE-DAS são índices novos, de aplicabilidade mundial e relevantes para acompanhamento e avaliação das consequências adversas em saúde nos pacientes com LES. Para ser utilizado em pesquisas nacionais é fundamental sua tradução e adaptação transcultural, além da avaliação das propriedades psicométricas da nova versão em português-brasileiro (Pt-Br). A utilização desses instrumentos nos ambientes de pesquisa e durante o atendimento de pacientes com LES poderá beneficiar esses pacientes, ao aprimorar medidas de impacto prognóstico, melhorando o conhecimento sobre a doença.

#### HIPÓTESE

Versão adaptada para o português-brasileiro será elaborada e testada. As propriedades psicométricas avaliadas demonstrarão que as versões adaptadas dos instrumentos serão válidas, confiáveis e com boa sensibilidade às mudanças (responsividade)

#### Objetivo da Pesquisa:

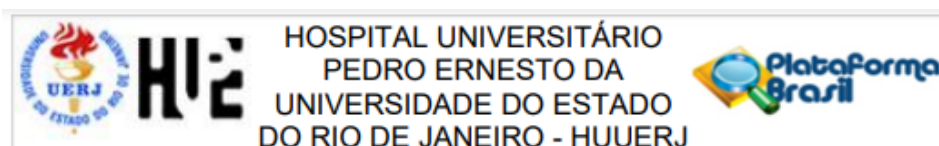
##### OBJETIVO PRIMÁRIO

Realizar a tradução e a adaptação transcultural dos instrumentos SLE-DAS e SLICC-FI para o Português-Brasileiro, e avaliar as propriedades psicométricas das novas versões dos instrumentos em uma coorte brasileira de pacientes com LES.

##### OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

(1) Traduzir e realizar a adaptação transcultural para o português-brasileiro (Pt-Br) do SLE-DAS e do SLICC-FI. (2) Investigar, no domínio confiabilidade, a consistência interna, a concordância e a confiabilidade teste reteste das versões SLE-DAS Pt-Br e SLICC FI Pt-Br. (3) Investigar a validade de construto do SLE-DAS Pt-Br e do SLICC-FI Pt-Br, que inclui: validade transcultural, teste de hipóteses (por meio da validade de construto convergente) e validade estrutural. (4) Investigar a validade de critério do SLE-DAS Pt-Br (5) Investigar o domínio responsividade do SLE-DAS Pt-Br e SLICC-FI Pt-Br, considerando relevantes desfechos em saúde

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br

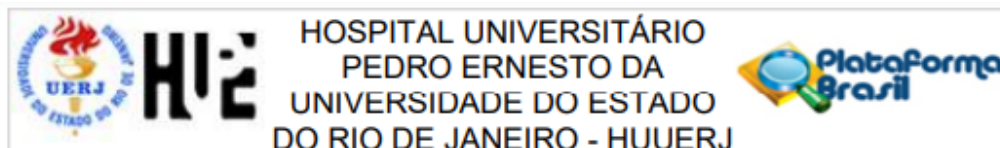


Continuação do Parecer: 6.587.902

**Metodologia Proposta:**

Trata-se de estudo realizado em três fases: (1) Tradução/adaptação transcultural com elaboração da versão final em português-brasileiro (Pt-Br). Serão realizadas duas traduções independentes das versões originais (em inglês) para o Pt-Br por dois tradutores nativos na língua portuguesa e fluentes em inglês. Em seguida, tais versões serão avaliadas por um revisor, com experiência em questionários aplicados a pacientes, que irá definir terceira versão em Pt-Br. Essa terceira versão será retraduzida para o inglês por pelo menos um tradutor nativo em inglês e fluente em português, que desconhece a versão original do questionário e receberá a orientação de traduzir com linguagem simples e literal, sem realizar interpretações pessoais. Tanto a versão em português quanto a versão retraduzida serão revisadas por comissão formada por revisores experientes no atendimento dos pacientes com LES, pelos tradutores e retradutores e por representante de pacientes com LES, que avaliarão as discrepâncias e criando a versão final em Pt-Br. Essa versão será pré-testada em 15 pacientes, com o objetivo de identificar possíveis ajustes necessários para a correta compreensão dos instrumentos. (2) Estudo observacional transversal e teste-reteste, incluindo pelo menos 100 pacientes em cada centro (300 pacientes no total, 30 pacientes para teste-reteste), para avaliação dos domínios confiabilidade e validade do COSMIN. (3) Estudo observacional longitudinal para avaliação do domínio responsividade do COSMIN, considerando avaliações semestral durante 2 anos de acompanhamento. Especificidades de cada instrumento serão consideradas para escolhas de instrumentos/testes/exames avaliados nos domínios validade e responsividade, a saber: a) SLE-DAS: validade de construto será avaliada considerando as seguintes hipóteses: (1) SLE-DAS Pt-Br tem forte correlação positiva com o escore SLEDAI-2k; (2) SLE-DAS Pt-Br tem correlação positiva com mudança no tratamento do paciente com lúpus, diga-se aumento ou redução na dose de imunossuppressores, corticoide, imunoglobulina ou antimalárico e/ou inclusão ou suspensão dos medicamentos de interesse; (3) SLE-DAS Pt-Br tem correlação positiva com as categorias de atividade da doença e com a definição de baixa atividade de doença. A validade de critério será realizada utilizando como padrão ouro a avaliação global do paciente, em inglês Physician Global Assessment (PGA), realizada pelo médico em pacientes com LES. A responsividade considerará mudança do índice SLE-DAS Pt-Br e SLEDAI-2k ao longo do tempo, estado de baixa atividade de doença (segundo LDDAS e DORIS), hospitalizações e morte. b) SLICC-FI: validade de construto convergente será realizada por análises de correlação com instrumentos/testes que já possuem correlação com fragilidade e/ou morbidade/prognóstico associado ao LES, a saber: SF-36, índice de Charlson, índice de dano (SLICC-DI), dinapenia (força de prensão manual) e sarcopenia. A sarcopenia será definida

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 6.587.902

segundo EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People) utilizando-se a densitometria de corpo total em subamostra de pacientes; a responsividade considerará mudança do SLICC -FI Pt-Br, acúmulo de dano e acúmulo de morbidades ao longo do tempo, além de estado de baixa atividade de doença (segundo LDDAS e DORIS), qualidade de vida (SF-36), hospitalizações e morte. Os pacientes serão convidados a participar da pesquisa no dia da consulta ambulatorial de rotina, por conveniência. Os dados coletados estarão em protocolo próprio. Os exames realizados de rotina e os prontuários médicos serão revisados. Para aqueles pacientes que eventualmente não tenham levado os exames na consulta de inclusão, serão analisados os exames da consulta seguinte, desde que realizada em até 30 dias. Os dados serão armazenados no banco de dados criado especificamente para o estudo na plataforma RedCap, guardando sigilo das informações dos sujeitos de pesquisa.

**Critério de Inclusão:**

Pacientes lúpus eritematoso sistêmico que tenham o diagnóstico segundo os critérios do American College of Rheumatology (ACR) 1982/97 e/ou Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 e/ou European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR 2019, que tenham 18 anos de idade ou mais; atendidos(as) no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG-Ebserh e que assinem o termo de consentimento livre e esclarecido após esclarecimentos sobre a pesquisa.

**Critério de Exclusão:**

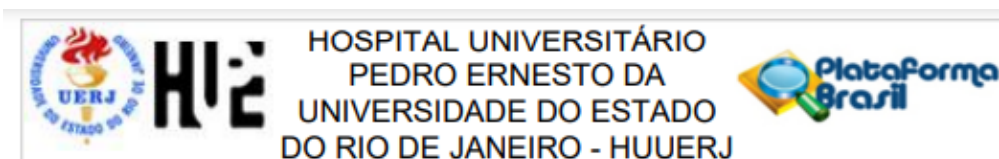
Não compreensão por parte dos pacientes das questões do SLICC-FI referentes à avaliação de qualidade de vida. Impossibilidade de rever prontuários médicos. Não realização dos exames de rotina. (uso de anti-inflamatório) e relato de uso de anabolizantes, cigarro ou qualquer tipo de drogas ilícitas

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS E BENEFÍCIOS**

A pesquisa apresenta risco de ordem física e orgânica relacionado à mínima exposição à radiação durante a densitometria de corpo total, que varia entre 40 d 70 keV, menor de um décimo da radiação de uma radiografia de tórax e menos que um dia exposto à radiação natural. Ainda, risco de ordem psicológica, intelectual e emocional existe devido à natureza dos questionários que

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 6.587.902

serão aplicados, incluindo constrangimento. Espera-se minimizar tais riscos com o treinamento dos entrevistadores e a realização dos questionários em ambiente que garanta privacidade. Ainda, é garantido ao participante o direito de recusar responder qualquer pergunta ou questionário durante qualquer momento da entrevista. Por fim, espera-se minimizar o risco de quebra de sigilo com a separação das informações referentes à identificação dos participantes dos formulários de coleta de dados. Ou seja, será criada uma planilha com o nome e número de prontuário do HC, data da inclusão, iniciais do nome e número de identificação da pesquisa. Esta planilha será protegida por senha, com acesso restrito aos pesquisadores principais. Nos formulários e questionários de coleta de dados, assim como nos tubos e frascos utilizados para coleta e armazenamento de material biológico, serão incluídos apenas o número de identificação da pesquisa e iniciais, além da data da coleta. Espera-se assim identificação do indivíduo apenas pelos pesquisadores principais. No momento da análise será excluída a coluna de iniciais dos bancos contendo as informações da pesquisa, mantendo-se apenas o número de identificação.

#### Benefícios

Não existem benefícios diretos previstos para os participantes da pesquisa. Acredita-se que os resultados obtidos nos ajudarão a conhecer melhor o LES em nosso meio, permitindo o aperfeiçoamento do atendimento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Brasil e no mundo.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

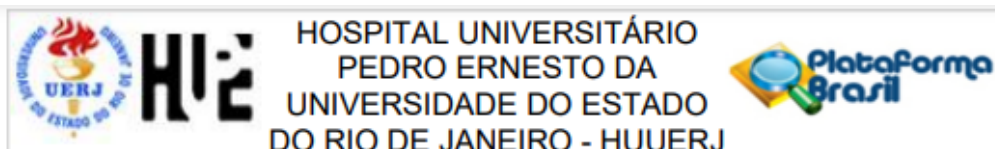
Trata-se de pesquisa relevante e com potencial para a promoção de melhores práticas no atendimento a pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos;
- 2) Projeto de Pesquisa;
- 3) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- 4) Termo de Anuência Institucional;

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 6.587.902

- 5) Declaração de isenção de custos;
- 6) Orçamento;
- 7) Cronograma;
- 8) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores.

**Recomendações:**

Não há.

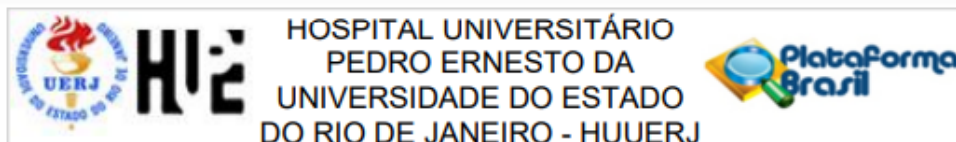
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Após análise do protocolo foi verificado o atendimento à legislação vigente e o protocolo encontra-se apto para início. Caso o pesquisador precise fazer Emenda ao Projeto, é obrigatório o envio antecipado de Relatório Parcial via Notificação. A Emenda só poderá ser solicitada após aprovação da Notificação com relatório parcial. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n. 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais - a contar da data de aprovação do protocolo - que permitam ao CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto. Esses relatórios devem conter as informações detalhadas - naqueles itens aplicáveis - nos moldes do relatório final contido no Ofício Circular n. 062/2011: conselho.saude.gov.br/web\_comissoes/conep/index.htm, bem como deve haver menção ao período a que se referem. Para cada relatório, deve haver uma notificação separada. As informações contidas no relatório devem ater-se ao período correspondente e não a todo o período da pesquisa até aquele momento. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas de forma clara e sucinta, identificando-se, por cor, negrito ou sublinhado, a parte do documento a ser modificada, isto é, além de Apresentar o resumo das alterações, juntamente com a justificativa, é necessário destacá-las no decorrer do texto (item 2.2.H.1, da Norma Operacional CNS nº 001 de 2013). Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças. Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; Os

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 6.587.902

dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2085517.pdf	24/10/2023 11:15:40		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_SLICCFI_E_SLEDAS.odt	24/10/2023 11:15:14	Evandro Mendes Klumb	Aceito
Outros	Declaracao_de_isencao_de_custos.pdf	17/10/2023 18:03:55	Evandro Mendes Klumb	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UERJ.pdf	17/10/2023 17:32:10	Evandro Mendes Klumb	Aceito
Outros	RespostaPendencias_03nov22.pdf	06/12/2022 11:13:04	Rosa Weiss Telles	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_03nov2022.pdf	03/11/2022 17:23:41	Rosa Weiss Telles	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompleto_03nov22.pdf	03/11/2022 17:23:23	Rosa Weiss Telles	Aceito
Brochura Pesquisa	ProtocoloColetaSLICCFISLEDAS_RedCap_03nov22.pdf	03/11/2022 16:09:00	Rosa Weiss Telles	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 18 de Dezembro de 2023

Assinado por:  
**WILLE OIGMAN**  
 (Coordenador(a))

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br

### VIII.3 Anexo 3: Aprovação Comitê de Ética e Pesquisa da UERJ



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE REMISSÃO DE DOENÇA DORIS (DEFINITION OF REMISSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOUS) EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

**Pesquisador:** Odirlei Andre Monticielo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 71635823.7.0000.5327

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE

**Patrocinador Principal:** HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.243.972

##### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_2179887, de 08/08/2023.

##### Resumo:

**Introdução:** O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma patologia autoimune com uma apresentação clínica geralmente multissistêmica e com características clínicas variadas entre os pacientes. A avaliação de atividade e definição de remissão de doença requer uma avaliação detalhada dos diferentes aspectos. Definições como o DORIS (Definition Of Remission In Systemic Lupus Erythematosus) tem sido proposto como critério para remissão do LES.

**Objetivo:** Avaliar a taxa de remissão através da definição de DORIS em pacientes com LES e sua correlação com as diferentes características clínicas, autoanticorpos, atividade de doença, LLDAS (Lupus Low Disease Activity State Definition), PGA (Physician Global Assessment), qualidade de vida e biomarcadores.

**Métodos:** Serão incluídos consecutivamente 225 pacientes com LES em seguimento no ambulatório de Reumatologia do HCPA, que preencherem os critérios de classificação para LES. Pacientes com sobreposição de doenças do tecido conjuntivo, infecções crônicas e gestação serão excluídos,

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 6.243.972

exceto com sobreposição com síndrome de Sjogren ou Síndrome de Anticorpo Antifosfolípide. Os pacientes serão submetidos a uma avaliação clínica detalhada, escores de atividade de doença, escores de remissão de doença (DORIS 2021 e LLDAS), escore de cronicidade (SDI), exames laboratoriais da rotina assistencial e coleta de amostra de sangue para avaliação de biomarcadores.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar a prevalência de remissão de doença através do DORIS (Definition of Remission in Systemic Lupus Erythematosus) em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico em seguimento no ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Objetivo Secundário:

Avaliar a associação dos índices de remissão DORIS com os diferentes acometimentos do lúpus eritematoso sistêmico em pacientes em seguimento no ambulatório de Reumatologia do HCPA Avaliar a concordância entre os escores DORIS e LLDAS4,5

Avaliar a concordância entre os escores DORIS e PGA4,33

Avaliar a associação dos índices de remissão com seguintes parâmetros:- Índices de atividade clínica do LES por meio do SLEDAI31, SLEDAI-2K32, SLE DAS32,34- Índice de cronicidade/dano SLICC/ACR-DI45- Índice de qualidade de vida SF-3646,47- Biomarcadores séricos e urinários (anti-dsDNA, complementos, VSG, PCR, EQU) já serão realizados na rotina assistencial do ambulatório- Activina A (será coletado através de amostra coletada no CPC)- Outras características e manifestações clínicas da doença, como, por exemplo, duração de doença, acometimento visceral, tratamento em uso

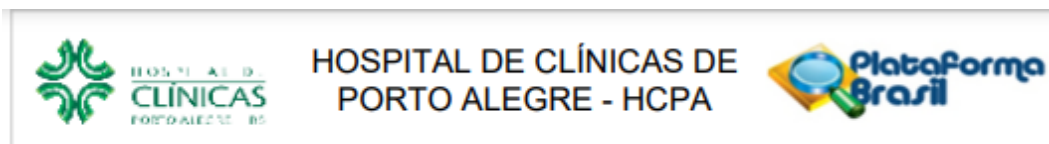
**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos neste estudo são inexpressivos, mas pode ocorrer algum possível desconforto associado à coleta de amostra de sangue e ao tempo gasto respondendo os questionários do estudo, cerca de 20 minutos e risco mínimo de quebra de privacidade.

Benefícios:

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



Continuação do Parecer: 6.243.972

Os pacientes participantes deste estudo não terão nenhum benefício direto, mas poderão ser favorecidos futuramente com o conhecimento obtido através deste trabalho.

A relação risco/benefício do projeto submetido é aceitável e adequada.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de mestrado PPG em Medicina: Ciências Médicas.

O projeto será realizado nos ambulatórios do HCPA que atendem pacientes com LES. Os participantes serão incluídos entre 01/09/2023 e 31/05/2024.

**Critério de Inclusão:**

Serão incluídos consecutivamente 225 pacientes com LES em seguimento no ambulatório de Reumatologia do HCPA, que preencherem os critérios de classificação para LES preconizados pelo ACR 1982 ou os critérios do ACR revisados de 1997 ou os critérios de SLICC de 2012 ou os critérios preconizados pelo ACR/EULAR de 2019.

**Critério de Exclusão:**

Pacientes com sobreposição de doenças do tecido conjuntivo, infecções crônicas e gestação serão excluídos. Contudo, pacientes com diagnóstico bem definido de LES com síndrome de Sjogren secundária ou Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide não serão excluídos.

Os dados serão coletados diretamente do participante e também haverá consulta a prontuários.

**Variáveis:**

Dados de anamnese e exame físico do participante; questionário SF-36 (Medical Outcomes Study); coleta de biomarcadores séricos e urinários de rotina assistencial (anti-dsDNA, complementos, VSG, PCR, EQU); coleta de activina A (coleta no CPC); variáveis que permitam calcular os índices de atividade/remissão da doença conforme os escores propostos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentado o seguinte documento:

v2\_TCLE.docx

<b>Endereço:</b>	Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 Bloco C - 5º andar		
<b>Bairro:</b>	Rio Branco	<b>CEP:</b>	90.410-000
<b>UF:</b>	RS	<b>Município:</b>	PORTO ALEGRE
<b>Telefone:</b>	(51)3359-6246	<b>Fax:</b>	(51)3359-6246
		<b>E-mail:</b>	cep@hcpa.edu.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 6.243.972

**Recomendações:**

Não há recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 6213404 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 08/08/2023. Não apresenta novas pendências.

**PENDÊNCIA 1**

1) Rever a descrição de riscos e benefícios, os mesmos devem ser ponderados em relação à população em estudo. Considerar os potenciais riscos e desconfortos associados à participação na pesquisa, inclusive o risco mínimo de quebra de privacidade.

Resposta:

Na página 32, no item 6.10. Riscos e Benefícios, foi realizado ajuste conforme solicitação.

PENDÊNCIA ATENDIDA

**PENDÊNCIA 2**

2) No projeto: ajustar o cronograma de acordo com aquele apresentado na PB.

Resposta:

Na página 35, no item 9. Cronograma, realizado ajuste do cronograma conforme apresentado na Plataforma Brasil.

PENDÊNCIA ATENDIDA

**PENDÊNCIA 3**

3) NO TCLE:

a) atualizar o endereço do CEP no TCLE/TALE para: Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda a sexta, das 8h às 17h, telefone (51)

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 6.243.972

33596246, e-mail cep@hcpa.edu.br.

- b) apresentar a definição de remissão logo depois da primeira citação e adequar a linguagem ao perfil dos participantes do HCPA (por exemplo, substituir a palavra sociodemográficos por outra mais acessível e considerar retirar os nomes de exames que serão coletados, usar algo como "exames especiais/exames de rotina"). Usar o mesmo tratamento (você) em todo o termo. Sugestão para a frase inicial: "...avaliar uma pontuação que indique que o LES está quieto, sem atividade, isso é, em remissão. Essa pontuação vai ajudar a entender melhor a doença e identificar fatores que mostram que ela está estável".
- c) no item "Por que você foi escolhido?", acrescentar, após "ambulatório", a expressão "de Reumatologia".
- d) Excluir "dos acometimentos" no item "por que este estudo está sendo realizado?"
- e) sugestão de redação da seguinte frase: "Se decidir participar, você tem a liberdade de repensar sua decisão e sair do estudo a qualquer momento, sem ter de se explicar": Se decidir participar, você poderá sair do estudo a qualquer momento.
- f) "de acordo com as resoluções de pesquisa vigentes". Considerar alterar para "conforme as orientações atuais para pesquisa em pessoas/seres humanos".
- g) "Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da coleta da amostra de sangue.". Melhorar a redação da frase incluindo verbo.
- h) item "Dados relativos à proteção do paciente": considerar substituir para "Como suas informações serão protegidas".
- i) substituir, em todo o texto, a palavra "paciente" por participante.
- j) no parágrafo sobre a coleta de sangue especial: considerar substituir a frase onde aparece "material biológico" por: "O sangue coletado será guardado, identificado com um código, sem o seu nome".
- k) no item sobre riscos, citar a possibilidade de quebra de confidencialidade e como essa situação será tratada (está mais abaixo, considerar deixar junto ao item "riscos"). Suprimir a expressão "Não são conhecidos outros riscos pela participação no estudo".
- l) a questão sobre armazenamento de amostras aparece duas vezes no texto. Considerar retirar a frase seguinte ou a anterior. "- Após o término da pesquisa e realização das análises, o material coletado será armazenado para possíveis estudos futuros".

Resposta:

No TCLE, anexo 11, nas páginas 53, 54 e 55, foram realizados ajustes conforme sugestões dos

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 6.243.972

itens a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k e l.

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 4

4) Com relação ao acesso aos dados e informações, lembramos que em setembro de 2020 foi publicada a Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018), que dispõe sobre o tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis. Portanto, deverão constar no projeto, no item "questões éticas", informações sobre os seguintes quesitos:

a) forma de armazenamento dos dados:

- Tipo de banco de dados (RedCap, Excel, Google Drive, etc)
- Local de armazenamento (computador institucional, outros)

Resposta:

Na página 33, no item 7. Aspectos éticos, foi realizada a descrição da forma de armazenamento de dados.

PENDÊNCIA ATENDIDA

Foram anexados na Plataforma os seguintes novos documentos:

1. Versão 2 do Projeto (arquivo: v2\_ProjetoMESTRADO\_08.08.2023)
2. Versão 2 do TCLE (arquivo: v2\_TCLE\_08.08.2023)
3. Resposta às pendências do Parecer 6.213.404 (arquivo: Resposta\_Parecer\_6.213.404)

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N.º 466/2012 e na Norma Operacional CNS/Conep N.º 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

- O projeto está aprovado para inclusão ou revisão de registros de 225 participantes neste centro.

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 6.243.972

- Os projetos executados no HCPA somente poderão ser iniciados quando seu status no sistema AGHUse Pesquisa for alterado para "Aprovado", configurando a aprovação final da Diretoria de Pesquisa.  
- Textos e anúncios para divulgação do estudo e recrutamento de participantes deverão ser submetidos para apreciação do CEP, por meio de Notificação, previamente ao seu uso. A redação deverá atender às recomendações institucionais, que podem ser consultadas na Página da Pesquisa do HCPA.

- Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular N.º 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

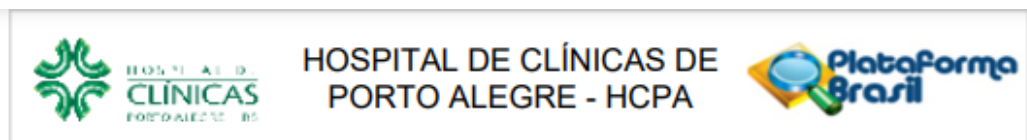
- Deverão ser apresentados relatórios semestrais e um relatório final. Estes relatórios deverão ser submetidos acompanhados do Relatório Consolidado de Eventos Adversos Graves (EAGs), conforme preconiza a Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS.

- Os modelos disponíveis para Notificação de Eventos Adversos e Relatórios Consolidados de EAGs podem ser consultados na Página da Pesquisa do HCPA, Área do Pesquisador, aba "Eventos Adversos e Desvios de Protocolo".

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2179887.pdf	08/08/2023 15:26:18		Aceito
Parecer Anterior	Resposta_Parecer_6213404.docx	08/08/2023 15:26:02	Guilherme Levi Tres	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	v2_Projeto.docx	08/08/2023 15:25:47	Guilherme Levi Tres	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	v2_TCLE.docx	08/08/2023 15:25:36	Guilherme Levi Tres	Aceito
Folha de Rosto	FR_DORIS.pdf	18/07/2023 15:22:13	Guilherme Levi Tres	Aceito

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



Continuação do Parecer: 6.243.972

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 16 de Agosto de 2023

---

**Assinado por:**  
**Daisy Crispim Moreira**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

## VIII.4 Anexo 4: Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012

Table 3. Clinical and immunologic criteria used in the SLICC classification system\*

---

Clinical criteria

1. Acute cutaneous lupus, including:
  - Lupus malar rash (do not count if malar discoid)
  - Bullous lupus
  - Toxic epidermal necrolysis variant of SLE
  - Maculopapular lupus rash
  - Photosensitive lupus rash
  - in the absence of dermatomyositis*
    - OR subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriaform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory dyspigmentation or telangiectasias)
2. Chronic cutaneous lupus, including:
  - Classic discoid rash
    - Localized (above the neck)
    - Generalized (above and below the neck)
  - Hypertrophic (verrucous) lupus
  - Lupus panniculitis (profundus)
  - Mucosal lupus
  - Lupus erythematosus tumidus
  - Chillblains lupus
  - Discoid lupus/lichen planus overlap
3. Oral ulcers
  - Palate
    - Buccal
    - Tongue
  - OR nasal ulcers
    - in the absence of other causes, such as vasculitis, Behçet's disease, infection (herpesvirus), inflammatory bowel disease, reactive arthritis, and acidic foods*
4. Nonscarring alopecia (diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs)
  - in the absence of other causes such as alopecia areata, drugs, iron deficiency, and androgenic alopecia*
5. Synovitis involving 2 or more joints, characterized by swelling or effusion
  - OR tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness
6. Serositis
  - Typical pleurisy for more than 1 day
    - OR pleural effusions
    - OR pleural rub
  - Typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day
    - OR pericardial effusion
    - OR pericardial rub
    - OR pericarditis by electrocardiography
    - in the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressler's pericarditis*
7. Renal
  - Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein) representing 500 mg protein/24 hours
    - OR red blood cell casts
8. Neurologic
  - Seizures
  - Psychosis
  - Mononeuritis multiplex
    - in the absence of other known causes such as primary vasculitis*
  - Myelitis
  - Peripheral or cranial neuropathy
    - in the absence of other known causes such as primary vasculitis, infection, and diabetes mellitus*
  - Acute confusional state
    - in the absence of other causes, including toxic/metabolic, uremia, drugs*
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia (<4,000/mm<sup>3</sup> at least once)
  - in the absence of other known causes such as Felty's syndrome, drugs, and portal hypertension*
  - OR
  - Lymphopenia (<1,000/mm<sup>3</sup> at least once)
    - in the absence of other known causes such as corticosteroids, drugs, and infection*
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm<sup>3</sup>) at least once
  - in the absence of other known causes such as drugs, portal hypertension, and thrombotic thrombocytopenic purpura*

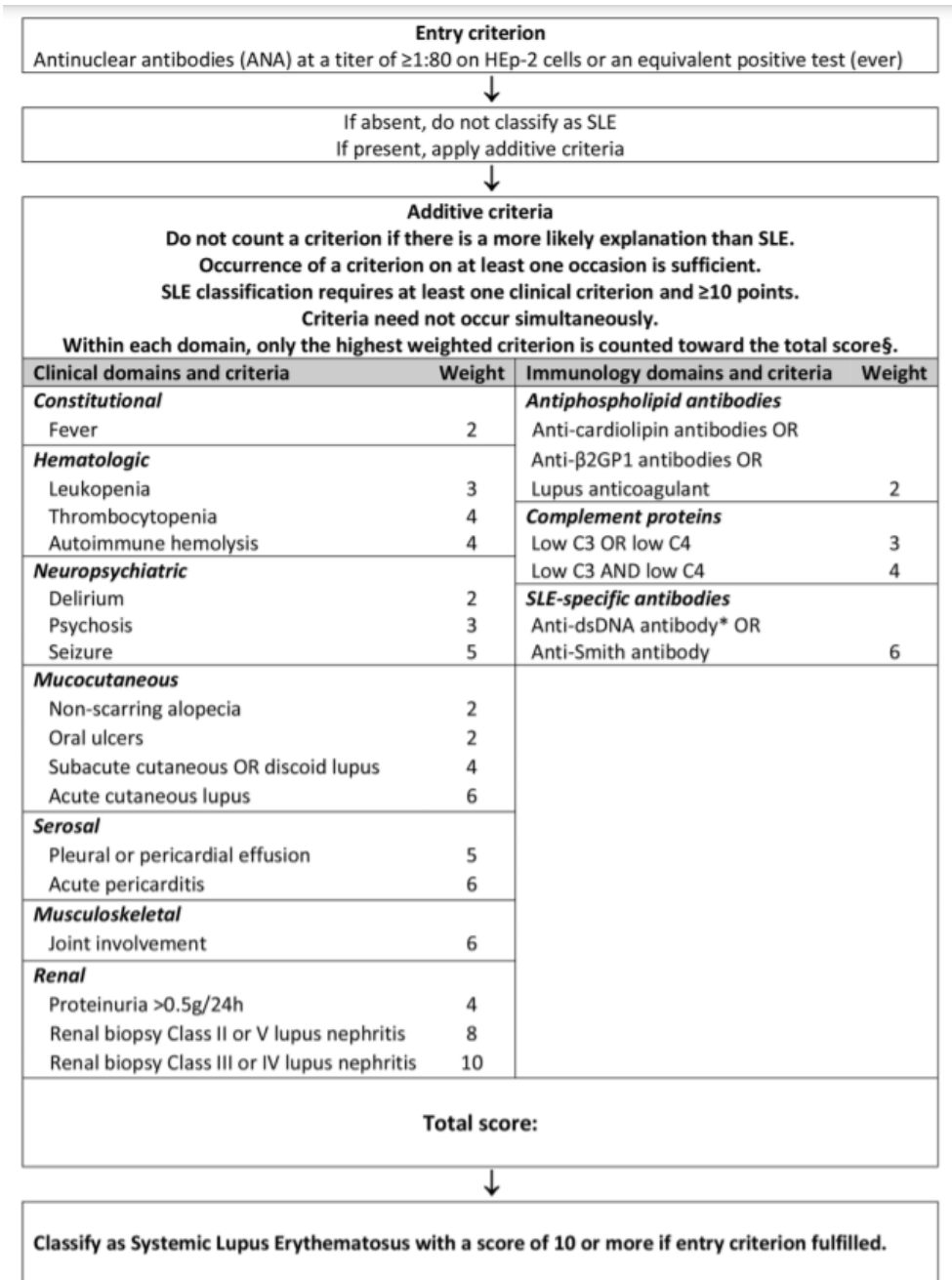
Immunologic criteria

1. ANA level above laboratory reference range
2. Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range (or >2-fold the reference range if tested by ELISA)
3. Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen
4. Antiphospholipid antibody positivity as determined by any of the following:
  - Positive test result for lupus anticoagulant
  - False-positive test result for rapid plasma reagin
  - Medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM)
  - Positive test result for anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)
5. Low complement
  - Low C3
  - Low C4
  - Low CH50
6. Direct Coombs' test *in the absence of hemolytic anemia*

---

\* Criteria are cumulative and need not be present concurrently. SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SLE = systemic lupus erythematosus; ANA = antinuclear antibody; anti-dsDNA = anti-double-stranded DNA; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.

**VIII.5 Anexo 5: European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology (EULAR / ACR) 2019**



### VIII.6 Anexo 6: Formulário de coleta do *SLE-Disease Activity Score (SLE-DAS)*

Table S2. SLE - Disease Activity Score (SLE-DAS) data collection form.

Study No: \_\_\_\_\_ Patient Name: \_\_\_\_\_ Visit Date:  $\frac{\quad}{d}$  /  $\frac{\quad}{m}$  /  $\frac{\quad}{yr}$

(Score if the descriptor is present and attributed to active SLE at the time of the visit or in the preceding 30 days)

Score	Descriptor	Definition
Present / absent	<b>Neuropsychiatric involvement</b>	Recent onset of seizure, psychosis, organic brain syndrome, visual disturbance related with SLE, cranial nerve disorder, lupus headache, cerebrovascular accident, aseptic meningitis or sensory or motor lupus neuropathy of the cranial or peripheral pairs. Exclude metabolic, infectious or drug causes
Present / absent	<b>Systemic vasculitis</b>	Systemic vasculitis involving large and medium-sized vessels and lupus enteritis
Present / absent	<b>Mucocutaneous vasculitis</b>	Any mucocutaneous vasculitis and chilblain lupus
Present / absent	<b>Cardiac / Pulmonary involvement</b>	Shrinking lung, interstitial pneumonitis, diffuse alveolar hemorrhage, pulmonary hypertension, myocarditis, valvular dysfunction, Libman-Sacks endocarditis
Present / absent	<b>Myositis</b>	Proximal muscle aching/weakness with elevated CPK/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis
Present / absent	<b>Serositis</b>	Pleurisy, pericarditis or sterile peritonitis
Present / absent	<b>Hemolytic anemia</b>	With positive direct Coombs test, increased serum LDH, and low serum haptoglobin
	<b>Arthritis</b>	Number of swollen joints (in 28 joint count)
		(number from 28 joint count)
	<b>Proteinuria</b>	Urinary Protein - Creatinine ratio >500mg/g or 24h urinary protein >500mg/24h
		(mg/g or mg/24h)
Present / absent	<b>Localized rash</b>	Inflammatory type rash only above the neck
Present / absent	<b>Generalized rash</b>	Inflammatory type rash above and below the neck
Present / absent	<b>Alopecia</b>	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair
Present / absent	<b>Mucosal ulcers</b>	Oral or nasal ulcerations
Present / absent	<b>Low complement</b>	Decrease in C3 or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory
Present / absent	<b>Increased anti-dsDNA</b>	Increase in DNA binding above the upper limit of normal for testing laboratory
	<b>Thrombocytopenia</b>	<100x10 <sup>9</sup> /L platelets, excludes drug causes
		(platelet count – 10 <sup>9</sup> /L)
	<b>Leukopenia</b>	<3x10 <sup>9</sup> /L white blood cells, exclude drug causes
		(leukocyte count – 10 <sup>9</sup> /L)

**TOTAL SCORE** \_\_\_\_\_

### VIII.7 Anexo 7: Escore de atividade de doença SLEDAI-2K

(Enter weight in SLEDAI Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 10 days.)

Weight	SLEDAI SCORE	Descriptor	Definition
8	_____	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	_____	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	_____	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	_____	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	_____	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	_____	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	_____	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	_____	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	_____	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling or effusion).
4	_____	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	_____	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	_____	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	_____	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours
4	_____	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	_____	Rash	Inflammatory type rash.
2	_____	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	_____	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	_____	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	_____	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	_____	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory
2	_____	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	_____	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	_____	Thrombocytopenia	<100,000 platelets / x10 <sup>9</sup> /L, exclude drug causes.
1	_____	Leukopenia	< 3,000 white blood cells / x10 <sup>9</sup> /L, exclude drug causes.
<b>TOTAL SLEDAI SCORE</b>		_____	

### VIII.8 Anexo 8: Escala visual analógica *Physician Global Assessment*

