

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

Joana Starling de Carvalho

**Desfechos Clínicos da COVID-19 em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico:
Dados do Registro ReumaCoV-Brasil**

Belo Horizonte
2024

Joana Starling de Carvalho

**Desfechos Clínicos da COVID-19 em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico:
Dados do Registro ReumaCoV-Brasil**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Coorientadores: Profa. Adriana Maria Kakehasi e Prof. Edgard Torres dos Reis Neto

Belo Horizonte
2024

C331d Carvalho, Joana Starling de.
Desfechos clínicos da COVID-19 em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico [recurso eletrônico]: dados do Registro ReumaCoV-Brasil. / Joana Starling de Carvalho. - - Belo Horizonte: 2024.
104f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Gilda Aparecida Ferreira.
Coorientador (a): Adriana Maria Kakehasi; Edgard Torres dos Reis Neto.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2. COVID-19. 3. SARS-CoV-2. 4. Doenças Autoimunes. 5. Dissertação Acadêmica. I. Ferreira, Gilda Aparecida. II. Kakehasi, Adriana Maria. III. Reis Neto, Edgard Torres dos. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: QZ 194



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

Às 08:00 horas do dia vinte e um de agosto de dois mil e vinte e quatro, sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da Tese de **JOANA STARLING DE CARVALHO**, número de registro **2021701390**, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube à professora Gilda Aparecida Ferreira, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Profa. Gilda Aparecida Ferreira - Orientadora (UFMG)**, **Edgard Torres dos Reis Neto - Coorientador (UNIFESP)**, **Profa. Adriana Maria Kakehasi (UFMG) - Coorientadora**, **Profa. Débora Cerqueira Calderaro (UFMG)**, **Profa. Carolina Coimbra Marinho (UFMG)**, **Profa. Claudia Diniz Lopes Marques (UFPE)** e **Prof. Odirlei André Monticielo (UFRGS)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Tese de Doutorado, intitulada: "**Desfechos Clínicos da COVID-19 em Pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico: Avaliação Longitudinal do Registro ReumaCoV-Brasil**". 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 Tese de Doutorado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo presidente da Comissão. Conforme artigo 77 das Normas Gerais de Pós-Graduação da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese será pública. A aluna e os membros da Comissão estão cientes e autorizaram a gravação da defesa, que ficará disponibilizada em acervo da Faculdade de Medicina. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 21 de agosto de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Edgard Torres dos Reis Neto, Usuário Externo**, em 23/08/2024, às 09:51, 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 **Gilda Aparecida Ferreira, Professora do Magistério Superior**, em 23/08/2024, às 10:39, 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 **Debora Cerqueira Calderaro, Professora do Magistério Superior**, em 23/08/2024, às 11:55, 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 **Odirlei André Monticielo, Usuário Externo**, em 23/08/2024, às 15:14, 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 **Carolina Coimbra Marinho, Professora do Magistério Superior**, em 23/08/2024, às 15:43, 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 **Claudia Diniz Lopes Marques, Usuária Externa**, em 26/08/2024, às 08:47, 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 **Adriana Maria Kakehasi, Professora do Magistério Superior**, em 27/08/2024, às 09:08, 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, informando o código verificador **3488207** e o código CRC **B50A0A37**.

Dedico este trabalho a minha família. Aos meus filhos, Vitor e João, que me fizeram ressignificar a vida e as minhas escolhas. Ao meu marido, Marcelo, pelo companheirismo diário e incentivo. Aos meus pais e irmãos, pelo exemplo de dedicação à profissão e à família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho pudesse ser realizado e concluído apesar de toda angústia, incertezas e perdas enfrentadas durante a pandemia COVID-19.

Inicio agradecendo aos pacientes, pelo tempo cedido e pela confiança em nosso trabalho.

Aos colegas reumatologistas que, em meio à pandemia, deixaram suas famílias em casa e, além de atender aos pacientes, disponibilizaram-se a participar desta pesquisa.

À Sociedade Brasileira de Reumatologia, pelo apoio técnico e logístico ao projeto ReumaCoV-Brasil. `A todos os pesquisadores que participaram do ReumaCoV-Brasil, especialmente ao grupo gestor.

Ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e à Faculdade de Medicina da UFMG, pela cultura de apoio à ciência construída ao longo de toda a sua história.

Aos meus coorientadores, professores Adriana Maria Kakehasi e Edgard Torres dos Reis Neto, pelo incentivo, pela disponibilidade de tempo e paciência para a construção do nosso trabalho. E, principalmente, por contribuírem com tanta expertise. Foi uma honra tê-los como coorientadores.

À minha querida orientadora, professora Gilda Aparecida Ferreira, pela confiança depositada em mim e por sempre me incentivar a fazer o melhor. Você é um exemplo de ser humano, de médica, professora e pesquisadora; sua dedicação e ética com tudo que se propõe a fazer é admirável.

Aos amigos, por compreenderem minhas escolhas e por me ajudarem a vencer os desafios com bom humor e perseverança.

A todos que, de alguma forma, cederam o seu tempo para cuidar e brincar com os meus filhos a fim de que este trabalho pudesse ser concluído.

Agradeço aos meus pais e aos meus irmãos, pelo apoio incondicional, por entenderem os períodos de ausência e por me fazerem sempre seguir em frente. Ao Marcelo, por participar ativamente de todos os meus projetos e comemorar as conquistas como se fossem suas. Aos meus pequenos, pela benção que é ser mãe de vocês, conviver diariamente com tanta energia e alegria. Vê-los descobrindo o mundo é a minha maior motivação.

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica do tecido conjuntivo com alta morbidade e mortalidade relacionada à infecção. Desde o início da pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2), o impacto desta infecção emergente nos pacientes com LES tem sido motivo de preocupação. **Objetivos:** Avaliar o impacto da COVID-19 nos pacientes com LES. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte observacional, prospectivo e multicêntrico. Pacientes adultos com LES e COVID-19 foram comparados com um grupo controle (pacientes com LES sem diagnóstico de COVID-19). Os grupos foram avaliados na inclusão (V0), imediatamente após a COVID-19 (V1), três e seis meses após a infecção (V2 e V3). A atividade do LES foi mensurada pela avaliação global do paciente (PGA) e pelo LES Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). Exacerbação da atividade de doença foi definida como qualquer variação acima de três pontos no SLEDAI-2K e atividade persistente de doença como SLEDAI-2K acima de três pontos em duas avaliações consecutivas. **Resultados:** 715 pacientes com LES foram incluídos, 363 (50,7%) no grupo caso e 352 (49,3%) no grupo controle. O grupo caso teve maior média de idade, 41 anos (12,38) versus 38,8 anos (12,07) no controle ($p=0,017$). Não houve diferença entre os grupos no baseline em relação às comorbidades, tratamentos ou aos índices de atividade de doença. Hipertensão arterial [OR 2,48 (IC 95% 1,04–5,91), $p = 0,041$], ciclofosfamida [OR 14,32 (IC 95% 2,12–96,77), $p=0,006$], dispneia [OR: 7,10 (IC 95% 3,10–16,23), $p < 0,001$] e suspensão do tratamento do LES durante a infecção pelo SARS-CoV-2 [5,38 (IC 95% 1,97–15,48), $p=0,002$] foram independentemente associadas a maior chance de hospitalização por COVID-19. Pacientes que receberam suporte por telemedicina apresentaram menor risco de internação [OR 0,33 (IC 95% 0,12–0,88), $p = 0,02$]. O grupo controle apresentou redução significativa do PGA [0,24 (95% CI: -0,39 to -0,09), $p=0,001$] e do SLEDAI-2K [0,85 (95% CI: 0,76 to 0,96) $p=0,010$] ao longo do tempo, enquanto as medianas do grupo caso permaneceram estáveis. O grupo caso apresentou maior frequência de pacientes com exacerbação da atividade de doença ou atividade persistente de doença [74 (18,5%) versus 33 (10,5%), $p=0,001$]. COVID-19 em qualquer momento foi associado à maior risco de exacerbação da atividade de doença ou de atividade persistente [OR=1,70 (95% CI: 1,06 to 2,74), $p=0,029$]. **Conclusão:** Hipertensão e ciclofosfamida foram associadas a piores desfechos, e a telemedicina parece ser uma ferramenta útil para pacientes com LES com COVID-19. COVID-19 foi associado com exacerbação da atividade do LES nesta amostra de pacientes.

Palavras-chave: Lupus, COVID-19, SARS-CoV-2, atividade de doença

ABSTRACT

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic connective tissue disease with high morbidity and mortality due to infection. Since the beginning of the novel coronavirus (COVID-19) pandemic, the impact of this emerging infection on SLE patients has been a cause for concern. **Objectives:** To assess the impact of COVID-19 on SLE patients. **Methods:** a multicenter, observational, and prospective cohort study. SLE adult patients with COVID-19 (case group) were compared to SLE patients without COVID-19 (control group). Assessments were performed at baseline (V0), immediately after COVID-19 (V1), and three and six months after infection (V2 and V3). Disease activity was evaluated by patient global assessment (PGA) and the modified SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). A flare was defined as increase in SLEDAI-2K score greater than three and persistent disease activity was measured by SLEDAI-2K greater than three over two consecutive visits. **Results:** 715 SLE patients were included, 363 (50.7%) with COVID-19 and 352 (49.3%) in the control group. The COVID-19 group had higher mean age 41 years (12.38) versus 38.8 years (12.07) in the control ($p=0.017$). There was no difference between groups at baseline regarding comorbidities, treatment or disease activity indices. Arterial hypertension (OR 2.48 [CI 95% 1.04–5.91], $p = 0.041$), cyclophosphamide (OR 14.32 [CI 95% 2.12–96.77], $p = 0.006$), dyspnea (OR: 7.10 [CI 95% 3.10–16.23], $p < 0.001$) and discontinuation of SLE treatment medication during infection (5.38 [CI 95% 1.97–15.48], $p = 0.002$), were independently associated with a higher chance of hospitalization related to COVID-19. Patients who received telemedicine support presented a 67% lower chance of hospitalization (OR 0.33 [CI 95% 0.12–0.88], $p = 0.02$). The control group showed a significant reduction in PGA [0.24 (95% CI: -0.39 to -0.09), $p=0.001$] and SLEDAI-2K [0.85 (95% CI: 0.76 to 0.96) $p=0.010$] throughout the visits (Generalized Estimating Equations regression model) while in the case group the scores remained stable. Case group presented more frequent flares or persistent disease activity [74 (18.5%) versus 33 (10.5%), $p=0.001$]. COVID-19 at any time in the study was linked to a higher chance of a flare or persistent disease activity [OR=1.70 (95% CI: 1.06 to 2.74), $p=0.029$]. **Conclusion:** Hypertension and cyclophosphamide were associated with a severe outcome, and telemedicine can be a useful tool for SLE patients with COVID-19. COVID-19 were associated with flare in this sample of SLE patients.

Key words: lupus, COVID-19, SARS-CoV-2, disease activity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Angiotensina 2
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
Anti-DNA	Anti-DNA de dupla hélice
Anti-TNF	Antifator de necrose tumoral
AR	Artrite Reumatoide
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group index 2005
Tregs	Células T reguladoras
CMV	Citomegalovírus
COVID-19	Doença provocada pelo coronavírus
DRIM	Doença Reumática Imunomediada
EBV	Epstein Barr vírus
EAAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
FAN	Fator Antinuclear
TNF	Fator de necrose tumoral
GRA	Global Rheumatology Alliance Register
HIV	Vírus da imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus Linfotrópico de células T humanas
IFNs	Interferons
LAI	Lupus Activity Index
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LLDAS	Lupus Low Disease Activity State
SARS-CoV-2	Novo coronavírus 2019
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
PGA	Patient Global Assessment
PCR	Proteína C Reativa
PRO	Patient report outcome
REDCap	Research Electronic Data Capture platform
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	The Systemic Lupus International Collaborating Clinics
UTI	Unidade de terapia intensiva
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Centros participantes do ReumaCoV-Brasil.....	29
Tabela 1 - Distribuição do tipo de doença reumática segundo a condição de infecção por COVID-19.	28
Figura 1- Critérios para diagnóstico de COVID-19 segundo Ministério da Saúde do Brasil. .	31
Tabela 2 - Descrição dos procedimentos e avaliações por visita.....	33
Figura 2 - Fluxograma do Estudo.	33
Quadro 2 - The 21 item Depression Anxiety Stress Scale: classificação pela pontuação por eixo avaliado.....	35

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
1.2	Introdução	13
1.3	Antecedentes científicos	15
1.3.1	Lúpus Eritematoso Sistêmico: conceito, epidemiologia e breve fisiopatologia	15
1.3.2	Diagnóstico de LES	16
1.3.3	Avaliação da atividade de doença	17
1.3.4	LES e Infecção	19
1.3.5	LES e Infecções Virais	21
1.3.6	COVID-19: aspectos gerais	22
1.3.7	LES e COVID-19	23
2	OBJETIVOS	26
2.1	Objetivo Geral	26
2.2	Objetivos Específicos	26
3	MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1	Desenho do Estudo	27
3.2	CrITÉRIOS de Elegibilidade	30
3.2.1	CrITÉRIOS de Inclusão do ReumaCoV-Brasil	30
3.2.2	CrITÉRIOS de Exclusão do ReumaCoV-Brasil	30
3.2.3	CrITÉRIO específico para inclusão de pacientes com LES:	30
3.2.4	Definição de caso	30
3.2.5	Definição de Controle	31
3.3	Procedimentos Operacionais	31
3.4	Análise estatística	35
3.5	Aspectos Éticos	36
3.6	Orçamento	36
4	ARTIGOS CIENTÍFICOS	38

4.1 Artigo Científico 1: “Factors Associated with Poor Outcomes in SLE Patients with COVID-19: Data from ReumaCoV-Brazil Register”	38
4.2 Artigo Científico 2: “COVID-19 Is Associated with Lupus Flare and Persisten tDisease Activity: Longitudinal Data From the ReumaCov-Brazil Register Study”-	50
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
REFERÊNCIAS	74
APÊNDICE A.....	90
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	90
APÊNDICE B.....	94
ANEXO A	99
ANEXO B	100
ANEXO C	101
ANEXO D	102
ANEXO E.....	103

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A tese será apresentada no formato de artigo e compreende os seguintes tópicos principais:

- Introdução
- Antecedentes científicos relacionados ao LES, particularmente sobre os desfechos clínicos do período pós COVID-19;
- Objetivos
- Materiais e Métodos
- Artigo original 1: introdução, métodos, resultados, discussão e referências bibliográficas
- Artigo original 2: introdução, métodos, resultados, discussão e referências bibliográficas
- Considerações finais: conclusões do estudo, limitações e perspectivas;
- Apêndices e anexos.

1.2 Introdução

Os pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) apresentam alta frequência de intercorrências infecciosas, com maior morbimortalidade quando comparados a população geral (Falagas; Manta; Betsi, 2007; Gabriel; Michaud, 2009). Inúmeros fatores justificam o alto risco para infecções nesta população, como atividade da doença de base, comorbidades associadas, tratamento com glicocorticoides e/ou imunossupressores (Gabriel; Michaud, 2009).

Em março de 2020, com a emergência da pandemia pelo novo coronavírus 2019 (COVID-19), muitas dúvidas surgiram sobre qual seria o impacto da COVID-19 nos pacientes com DRIM (Antony *et al.*, 2020). Na época houve muitos questionamentos quanto à incidência e aos desfechos da COVID-19 nessa população; sobre quais seriam os fatores de pior prognóstico; se haveria associação com piora da atividade da doença reumática, e qual o impacto dos imunossupressores no curso da infecção.

Com objetivo de tentar responder parte destes questionamentos, a Sociedade Brasileira de Reumatologia se organizou e estruturou um estudo de coorte nacional, observacional e prospectivo, com objetivo de monitorar os pacientes com DRIM ao longo da pandemia de COVID-19. Este estudo foi denominado de “Estudo Brasileiro de pacientes com doenças

inflamatórias crônicas imunomediadas infectados pelo Novo Coronavírus 2019 – ReumaCoV-Brasil” (Marques *et al.*, 2020).

Considerando a amplitude continental e a relevância regional do Brasil, entender como a COVID-19 se comportaria nos pacientes com DRIM residentes no país, incluindo qual seria o impacto das diferenças regionais e socioeconômicas, era fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e cuidado em saúde.

Este trabalho, desenvolvido no Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de 2022 a 2024, teve como objetivo analisar os desfechos clínicos do subgrupo de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) incluídos no ReumaCoV-Brasil e será apresentado como tese de doutorado.

A doença com maior número de inclusões no ReumaCoV-Brasil foi o LES, que possui características próprias que justificam uma abordagem individualizada. Predomina em mulheres jovens em idade reprodutiva, apresenta elevada morbimortalidade e infecção está entre as principais causas de morte nesta população (Lee; Dhillon; Pope, 2013; Dhital *et al.*, 2020). Além disso, pacientes com LES apresentam atividade aumentada da via interferon (IFN) tipo I, citocina diretamente relacionada à resposta antiviral, com risco teórico de resposta exacerbada a infecção pelo SARS-CoV-2, via hiperativação do sistema imune (Sim *et al.*, 2022).

Estudos iniciais sugeriram que as DRIM não seriam fatores de risco para a COVID-19 (Guan *et al.*, 2020; Liu; Sawalha; Lu, 2021). Xu e colaboradores (2021) observaram pior prognóstico da COVID-19 nos pacientes com DRIM, com maior frequência de tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI) e mortalidade.

Estudo recente, multicêntrico, analisou dados de registros argentinos, mexicanos e do ReumaCoV-Brasil e observou que a mortalidade por COVID-19 nos pacientes com doenças reumáticas foi três vezes maior que a da população geral, sendo que as doenças do tecido conjuntivo, incluindo o LES, foram fatores de risco para óbito nesta amostra de pacientes (Isnardi *et al.*, 2024).

Pacientes com LES apresentaram piores desfechos relacionados à COVID-19, incluindo maior risco de internação e maior mortalidade quando comparados à população normal, em pelo menos, três registros (Cordtz *et al.*, 2021; Mageau *et al.*, 2022; Bruera *et al.*, 2023).

Tanto a COVID-19 quanto o LES em atividade podem apresentar-se com citopenias, artralgia, miocardite, pneumonia intersticial e síndrome hemofagocítica, o que pode dificultar

o diagnóstico diferencial entre atividade de doença e infecção por COVID-19 (Quaglia *et al.*, 2021). A dificuldade na condução desses casos justifica a realização de estudos multicêntricos, prospectivos e de vida real, para ampliação do aprendizado e definição da conduta terapêutica.

Este projeto tem amplitude nacional e destina-se ao reconhecimento da evolução de pacientes com LES em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2. É fundamental sistematizar a observação destes pacientes, visando melhorar a assistência médica e colaborar com as ações da saúde pública brasileira no cenário atual pós-pandemia.

1.3 Antecedentes científicos

1.3.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico: conceito, epidemiologia e breve fisiopatologia

O LES é uma doença do tecido conjuntivo, imunomediada, com evolução crônica que predomina em mulheres entre a segunda e quarta décadas de vida (Kiriakidou; Ching, 2020). Possui prevalência mais alta na população afro-americana, em asiáticos e hispânicos (Yen *et al.*, 2017).

Na América do Norte, a incidência e a prevalência estimadas foram de 23,2 e 241 casos por 100.000 habitantes/ano, respectivamente (Rees *et al.*, 2017). No Brasil, estudos regionais estimaram incidência de 4,8 a 8,7 casos por 100.000 habitantes (Vilar; Sato, 2002; Nakashima *et al.*, 2011).

Trata-se de doença com elevada morbimortalidade e impacto social, por atingir mulheres em idade reprodutiva (Medeiros *et al.*, 2016). O diagnóstico precoce, associado a monitoramento das recidivas, controle das comorbidades e maior acervo terapêutico, permitiu um aumento médio da sobrevida em cinco anos de 50% em 1950 para 90% em 2007 (Cervera *et al.*, 2003; Yurkovich; Vostretsova; Chen; Aviña-Zubieta, 2014).

A etiopatogenia do LES está associada a fatores hormonais, ambientais e genéticos (Scolding; Joseph, 2002; Oku; Atsumi, 2018). A maior prevalência no sexo feminino reforça a importância do componente hormonal no desenvolvimento da doença. Diversos estudos demonstraram o papel das infecções como gatilho da doença ou de surtos de atividade inflamatória (Omarjee *et al.*, 2019; Sestak *et al.*, 2011).

Em relação à fisiopatologia, observa-se hiperativação do sistema imune com ativação de linfócitos T, de linfócitos B e de células dendríticas, produção de citocinas, produção

excessiva de autoanticorpos e depósitos teciduais de imunocomplexos que resultam em inflamação crônica e lesão tecidual progressiva (Sim; Ong; Mak; Tay, 2022).

Trabalhos recentes mostraram papel crucial da via do IFN tipo I na patogênese do LES (Rönnblom; Leonard, 2019; Ramaswamy *et al.*, 2021). IFNs são uma complexa família de citocinas com função antiviral e imunomoduladora, divididos em três classes – tipo I, II e III (Lazear; Schoggins; Diamond, 2019). A família do IFN tipo I é a maior, compreendendo cinco classes (IFN- α , IFN- β , IFN- ω , IFN- κ e IFN- ε) que, em resumo, participam da mediação de respostas antivirais críticas, desempenhando um papel de “ponte” imunomoduladora que liga o sistemas imunológicos inato e adaptativo (Lazear; Schoggins; Diamond, 2019).

A resposta imune inata à infecção viral induz transitoriamente altos níveis de expressão de IFN tipo I (Ramaswamy *et al.*, 2021). Apesar de fundamental para resposta contra infecções virais, a ativação crônica e desregulada desta via está associada à perda da tolerância imunológica e à autoimunidade (Stetson; Medzhitov, 2006; Rönnblom; Leonard, 2019).

No momento, entende-se que, nos pacientes com LES, complexos autoimunes gerados como subprodutos de uma deficiência de depuração celular apoptótica, combinada com a perda do feedback negativo da autorregulação das células T reguladoras e/ou a genes relacionados a produção desregulada do IFN, desencadeiam uma superprodução de IFN tipo I (gatilho autoderivado) (Rönnblom; Leonard, 2019). Este processo interfere negativamente na autorregulação, induz a produção de outras citocinas inflamatórias e de autoanticorpos, amplificando ainda mais a produção de IFN tipo I em um loop de hiperatividade imune (Ramaswamy *et al.*, 2021).

1.3.2 Diagnóstico de LES

O diagnóstico de LES depende da associação das manifestações clínicas com achados laboratoriais (Fava; Petri, 2019). Para tal, uma avaliação clínica pormenorizada é necessária, assim como a experiência clínica do médico assistente.

Vários critérios de classificação foram desenvolvidos com o objetivo de categorizar os pacientes para inclusão em estudos de pesquisa (Hochberg, 1997; Petri *et al.*, 2012; Tedeschi *et al.*, 2018). O critério publicado em 1971 pelo American College of Rheumatology [Colégio Americano de Reumatologia] (ACR), revisado em 1982 e 1997 (Hochberg, 1997), associa manifestações clínicas com alterações laboratoriais e classifica como LES pacientes que preencherem quatro dos onze critérios listados (Anexo A). Porém, com o melhor

conhecimento sobre a doença, disponibilidade de novos autoanticorpos e aprimoramento das técnicas anatomopatológicas, um novo critério classificatório foi proposto em 2012, pelo grupo The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (Petri *et al.*, 2012), com objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica, principalmente para casos iniciais (Anexo B). O SLICC incorporou maior espectro de manifestações clínicas, principalmente cutâneas e neurológicas, e de marcadores laboratoriais (Petri *et al.*, 2012).

Em 2019, com objetivo de melhorar a acurácia para o diagnóstico de doença precoce, foi proposto o critério European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Neste, o FAN positivo é critério de entrada, e outros sete domínios clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, renal, serosas, musculoesquelético e mucocutâneo) e três laboratoriais (complemento, anticorpos antifosfolípidos e anticorpos específicos para LES) são incluídos e estratificados em um sistema de pontuação com pesos diferentes para cada manifestação. Uma pontuação acima de 10 pontos apresentou sensibilidades de 96,1 e especificidade de 93,4% para classificar o paciente como LES (Aringer *et al.*, 2019).

1.3.3 Avaliação da atividade de doença

O LES é uma doença crônica de comportamento pleomórfico. Embora 20-30% dos pacientes com LES evoluam com doença cronicamente ativa ou quiescente, a maioria dos pacientes apresentam curso cíclico com períodos de exacerbação intercalados com períodos de remissão ou baixa atividade clínica (Rao; Gordon, 2014).

Definir se o paciente está com o LES em atividade, se está em remissão ou em baixa atividade de doença é fundamental para traçar a melhor estratégia terapêutica. Doença em atividade está associada a risco de lesão permanente dos órgãos alvo, ao aumento da mortalidade pela doença e ao aumento dos custos em saúde (Stoll *et al.*, 2004; Thanou *et al.*, 2021). Limitar a frequência e a gravidade das exacerbações do LES é o principal objetivo do tratamento da doença (Morand; Mosca, 2017).

Os índices de atividade de doença são ferramentas criadas, inicialmente, para tentar padronizar a avaliação da atividade do LES em estudos científicos, mas que vêm sendo incorporados na prática clínica de forma progressiva. Os mais usados são o British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index2005 (Isenberg *et al.*, 2005), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) (Mosca *et al.*, 2000), o Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) (Bae *et al.*, 2001), o Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

(SLEDAI) (Gladman; Ibañez; Urowitz, 2002) e algumas de suas variações (MEX-SLEDAI, SLEDAI-2K, SLEDAI-2K modificado) (Uribe *et al.*, 2004; Touma; Urowitz; Gladman, 2010; Lattanziet *al.*, 2011). Estes índices foram validados e apresentam boa confiabilidade, validade, reprodutibilidade e sensibilidade à mudança (Castrejón *et al.*, 2014). O SLEDAI-2K (Gladman; Ibañez; Urowitz, 2002) é uma modificação da versão original do SLEDAI (Anexo C), que registra manifestações da doença que ocorreram nos dez dias anteriores à avaliação clínica. O escore inclui 24 manifestações com pesos que variam de 1 a 8, com um escore máximo de 105. O SLEDAI-2K modificado é calculado omitindo-se as variáveis imunológicas do SLEDAI-2K, que são as frações do complemento e anticorpo anti-DNA (Uribe *et al.*, 2004). O SLEDAI-2K tem a vantagem de ser de rápida e fácil aplicação e a desvantagem de não avaliar resposta ou piora em órgão específico, pois é um índice quantitativo global (Ibañez; Gladman; Urowitz, 2007).

Como consenso, exacerbação da atividade de doença ou flare pode ser definida como um aumento mensurável da atividade de doença, que envolva uma manifestação clínica nova, piora de uma manifestação já existente ou alterações laboratoriais que justifiquem uma mudança no tratamento clínico (Ruperto *et al.*, 2011). Variações do SLEDAI-2K acima de três pontos foram associadas à necessidade de mudança no tratamento do LES (Gladman; Urowitz; Kagal; Hallett, 2000). A persistência do SLEDAI-2K acima de três pontos, em avaliações consecutivas, é considerada atividade persistente da doença, está associada a acúmulo de dano, e também, indica mudança na estratégia terapêutica (Gladman; Urowitz; Kagal; Hallett, 2000; Mikdashi; Nived, 2015).

A mais utilizada definição de remissão da doença em pacientes com LES envolve a associação dos seguintes critérios: SLEDAI-2K igual a zero; avaliação global do médico em uma escala de 0 a 3 inferior a 0,5; prednisona com dosagem inferior a 5 mg/dia e dose estável de antimaláricos ou imunossupressores (Van Vollenhoven *et al.*, 2021). Nos últimos anos, o conceito de baixa atividade de doença ganhou força, visto que os critérios exigidos para remissão são rigorosos e nem sempre atingidos. Estudos observaram que a baixa atividade se compara à remissão em relação ao risco de novas manifestações de atividade de doença e prevenção de dano (Ugarte-Gil *et al.*, 2022; Parra Sánchez *et al.*, 2023). Painel de especialistas em LES, baseado na metodologia de consenso Delphi, construíram o escore Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) baseado em critérios mais acessíveis como: (1) SLEDAI-2K ≤ 4 , sem atividade nos principais sistemas orgânicos (renal, SNC, cardiopulmonar, vasculite e febre) e sem anemia hemolítica ou atividade gastrointestinal; (2) nenhuma atividade nova de doença em comparação com a avaliação anterior; (3) Avaliação

global do médico (escala de 0 a 3) ≤ 1 ; (4) dose de prednisona (ou equivalente) $\leq 7,5$ mg por dia; e (5) doses de manutenção estáveis dos medicamentos imunossupressores e agentes biológicos (Franklyn *et al.*, 2016).

As ferramentas de auto-relato do paciente - PROs (patient reported outcomes), são instrumentos estruturados que medem os desfechos de saúde relatados pelo próprio paciente e são utilizados em estudos que envolvem pacientes com LES há mais de 20 anos (Annapureddy; Jolly, 2021). Nos últimos anos, seu uso na pesquisa clínica foi encorajado, pois permitem capturar os benefícios de uma intervenção proposta na linguagem do paciente e em áreas consideradas importantes pelos pacientes (Annapureddy; Devilliers; Jolly, 2016).

Entre as ferramentas PRO utilizadas e validadas para uso nos pacientes com LES, destacam-se as que avaliam atividade global da doença utilizando escalas visuais analógicas. A avaliação global do paciente (PGA) é um PRO amplamente utilizado e se baseia em uma única pergunta com resposta de 0 a 10 ou de 0 a 100 (Rogers *et al.*, 2021; Eudy *et al.*, 2022). A pergunta feita é: “Qual o grau de atividade da sua doença em uma escala de zero a dez, sendo zero nenhuma atividade e 10 uma atividade importante?”.

1.3.4 LES e Infecção

Infecção é um desafio no acompanhamento dos pacientes com LES. É frequente, grave e se confunde com manifestações da doença, dificultando o diagnóstico precoce. Estudos de coorte estimaram taxa de incidência de 25 a 50% (Feldman *et al.*, 2015, Petri *et al.*, 1998). Petri (1998) mostrou que 50% dos pacientes com LES cursaram com, pelo menos, um episódio de infecção grave durante o acompanhamento da doença. Em estudo espanhol, um terço dos 284 pacientes com LES apresentaram infecções graves ao longo do seguimento (Ruiz-Irastorza *et al.*, 2009). Feldman e colaboradores (2015), em estudo com 33.565 pacientes, observaram taxa de incidência de infecções graves que requerem hospitalização de 10,8 por 100 pessoas/ano, sendo que nos pacientes com nefrite a incidência foi duas vezes maior. Em diversos estudos de coorte, a infecção foi a primeira ou segunda causa de internação hospitalar nos pacientes com LES (Gladman; Hussain; Ibañez; Urowitz, 2002; Lee; Dhillon; Pope, 2013; Lee *et al.*, 2016; Wu *et al.*, 2019; Dhital *et al.*, 2020). Nessa população, a infecção é a principal causa de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e sepse a principal causa de morte (Lee *et al.*, 2016; Oud, 2020).

A alta frequência de infecção nos pacientes com LES pode ser atribuída às alterações no sistema imune inato e adquirido desencadeadas pela doença, ao tratamento baseado em

medicações imunossupressoras ou às disfunções orgânicas adquiridas ao longo do tratamento – doença renal crônica, pneumopatias (Gladman; Hussain; Ibañez; Urowitz, 2002; Caza; Oaks; Perl, 2014). A maior susceptibilidade às infecções envolve ampla gama de mecanismos: a atividade de doença pode quebrar barreiras cutâneas e mucosas (lesões cutâneas, úlceras mucocutâneas), predispondo o contato de patógenos com o meio interno; a formação de imunocomplexos leva a hipocomplementemia inibindo a cascata do complemento; a regulação negativa de células dendríticas prejudica a apresentação de antígenos, entre outros. Somam-se a neutropenia e linfopenia pela atividade de doença e a exacerbada regulação da via IFN tipo I (Caza; Oaks; Perl, 2014; Doaty; Agrawal; Bauer; Furst, 2016; Quaglia *et al.*, 2021).

Os fatores de risco clássicos para infecção são: atividade de doença, doença sequelar, neutropenia, linfopenia, hipocomplementemia, hipogamaglobulinemia, envolvimento renal, acometimento pulmonar, manifestações neuropsiquiátricas, uso de glicocorticoides, ciclofosfamida e rituximabe (Sciascia; Cuadrado; Karim, 2013; Pimentel-Quiroz *et al.*, 2019). Estudos evidenciaram um papel protetor da hidroxicloroquina em relação à infecção (Feldman *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2016). As infecções mais prevalentes nos pacientes com LES são as mesmas da população geral, com predomínio de infecções do trato respiratório, urinário, e cutâneas (Quadrelli *et al.*, 2009; Ruiz-Irastorza *et al.*, 2009; Feldman *et al.*, 2015; Carvalho *et al.*, 2022). Os patógenos mais encontrados são as bactérias da comunidade, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, e *Staphylococcus aureus* (Quadrelli *et al.*, 2009; Ruiz-Irastorza *et al.*, 2009; Feldman *et al.*, 2015; Carvalho *et al.*, 2022). Estudo brasileiro observou que pneumonia, infecção do trato urinário e cutânea foram as causas mais frequentes de internações por infecção em pacientes com LES, destacando-se o predomínio de bactérias não resistentes (Carvalho *et al.*, 2022). No estudo chinês, que avaliou 3815 internações de pacientes com LES, infecção pulmonar foi o foco mais frequente, sendo 51% por bactérias, 36% por vírus e 13% por infecção fúngica (Chen *et al.*, 2016).

As infecções virais mais frequentes são por parvovírus B19 (que pode causar uma síndrome semelhante ao LES), Epstein Barr Vírus (EBV) e citomegalovírus (CMV), vírus varicela-zóster e papilomavírus humano (Smatti *et al.*, 2019).

As infecções oportunistas são mais frequentes nos pacientes com LES quando comparados à população geral e associados à maior morbimortalidade (Yang *et al.*, 2018). Estão relacionadas à imunossupressão, especialmente ao uso de glicocorticoides e imunossupressores (Wang; Barber; Johnson; Barnabe, 2014; Singh; Hossain; Kotb; Wells, 2016; Piroozmand; Kashani; Zamani, 2017; Yang *et al.*, 2018; Lao *et al.*, 2018). As micoses

sistêmicas por *Cryptococcus*, *Aspergillus* e *Candida sp.* são as mais relatadas nesta população (Wang; Barber; Johnson; Barnabe, 2014).

1.3.5 LES e Infecções Virais

Os vírus interagem com o sistema imunológico do hospedeiro através de vários mecanismos como mimetismo molecular estrutural ou funcional, disseminação de epítomos, produção de superantígenos, apoptose alterada, déficit de depuração e por fatores epigenéticos. Infecção viral persistente ou recorrente está associada à ativação da imunidade inata com produção de INF tipo I. Como consequência há a perda da autotolerância, aumento da produção de autoanticorpos, deposição tecidual de imunocomplexos e consequente dano tecidual (Piroozmand; Kashani; Zamani, 2017).

Observa-se que esta ativação imune guarda semelhanças com a fisiopatologia do LES. Vários vírus já foram associados com a patogênese do LES, especialmente o EBV, o CMV, o Parvovírus B19 e o Vírus Linfotrópico de células T humanas (HTLV) (Quaglia *et al.*, 2021). O papel patogênico do EBV nos pacientes com LES é embasado em achados como maior soroprevalência de anticorpos contra o EBV nos pacientes com LES, maior carga viral quando comparado a pacientes infectados sem LES, associação de carga viral com atividade de doença e pela presença do EBV em tecidos renais de pacientes com nefrite lúpica (Lossius *et al.*, 2012). Estes achados sugerem que a exposição ao EBV representa um fator desencadeante para a geração de autoanticorpos e início da doença em indivíduos geneticamente predispostos (Lossius *et al.*, 2012). Evidências crescentes sugerem que o CMV, por apresentar múltiplas interações com o sistema imunológico do hospedeiro, possa ser gatilho para atividade de doença (Quaglia *et al.*, 2021).

Diagnosticar infecções virais no imunossuprimido nem sempre é fácil, pela dificuldade no isolamento viral direto e pela possibilidade de sobreposição com outros microrganismos (Quaglia *et al.*, 2021). Na prática clínica, diagnósticos presuntivos ou sorológicos tardios são frequentes, pois a documentação da doença aguda exige técnicas microbiológicas caras e pouco disponíveis. Com isso, há um subdiagnóstico e os estudos falham em quantificar o real impacto destas infecções nos pacientes com LES.

1.3.6 COVID-19: aspectos gerais

Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae e são responsáveis por causar doença respiratória aguda em mamíferos. O novo coronavírus, descoberto em dezembro de 2019, recebeu o nome Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave - SARS-CoV-2, e a doença desencadeada pelo vírus foi denominada de COVID-19 (Coronavírus Disease) (Sharma; Farouk; Lal, 2021). Trata-se de um vírus altamente contagioso que rapidamente se propagou pelos países e continentes, fazendo com que a World Health Organization declarasse pandemia de SARS-CoV-2 em março de 2020 (Sharma; Farouk; Lal, 2021). A pandemia se estendeu por dois longos anos e, ainda hoje, traz inúmeras dúvidas e angústias para a população geral e para os profissionais de saúde. Até junho de 2023, os números eram: mais de 767 milhões de infectados e 6,9 milhões de mortes confirmadas¹.

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado de RNA que utiliza a proteína de superfície SPIKE para entrar na célula hospedeira pelos receptores celulares de angiotensina 2 (ACE2) (Guan *et al.*, 2020). Com isso há uma regulação negativa destes receptores, aumentando a produção de ACE2 (Mohandas *et al.*, 2023). Aproximadamente 83% dos receptores da ACE2 são expressos na superfície luminal das células epiteliais alveolares tipo II, tornando-as reservatórios primários da invasão viral e justificando o aumento da permeabilidade pulmonar com dano local e risco de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Mohandas *et al.*, 2023). O SARS-CoV-2 apresenta uma resposta IFN tipo I lenta, mas amplificada. Este desbalanço antiviral contribui para persistência da infecção, hiperinflamação e está associada a piores desfechos. O aumento da concentração sérica das interleucinas seis, oito, dez e do fator de necrose tumoral também foi associado a doença grave (Mohandas *et al.*, 2023). O espectro de manifestações clínicas da COVID-19 é amplo, variando de apresentação oligossintomática à síndrome gripal, pneumonia viral e síndrome do desconforto respiratório agudo grave (Long *et al.*, 2022). Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam doença leve, 15% doença moderada e 5% quadro grave, com insuficiência respiratória aguda, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e óbito (Long *et al.*, 2022).

Idade avançada, sexo masculino e comorbidades pré-existentes, como cardiopatias, obesidade, pneumopatias e imunossupressão, foram associadas à maior risco de desenvolver a doença e aos piores desfechos: internação e mortalidade (Zhang; Dong; Liu; Gao, 2023). Outros fatores de pior prognóstico descritos são: hipoxemia, linfopenia, PCR elevada, falência

¹Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 18 jun. 2023

renal aguda, elevação da desidrogenase láctica, da troponina, do D-dímero e da ferritina (Zhang; Dong; Liu; Gao, 2023).

No início da pandemia, as taxas de mortalidade de pacientes hospitalizados por COVID-19 eram altas, principalmente nos casos admitidos em UTI (Cates *et al.*, 2020). Registro Brasileiro observou taxa de mortalidade intra-hospitalar de 22%, e de 47,6% nos pacientes internados em UTI (Marcolino *et al.*, 2021). À medida que a pandemia progrediu, as taxas de sobrevivência na UTI melhoraram (80%) (Dennis; McGovern; Vollmer; Mateen, 2021). Estudo recente sugere uma taxa de letalidade inferior a 2% em todos os pacientes com COVID-19, embora isso dependa da idade (Levin *et al.*, 2020).

1.3.7 LES e COVID-19

Os grupos de especialistas que trabalham com pacientes com DRIM inicialmente se preocuparam em entender o impacto da COVID-19 nos pacientes imunossuprimidos, os desfechos clínicos, e a possível associação com ativação e pior controle da doença. Estudo de metanálise recente descreveu maior prevalência de infecção pelo SARS-CoV-2 nos pacientes com DRIM [OR 1,53 (IC 95% 1,16 – 2,00)] e maior mortalidade [OR 1,74 (IC 95% 1,08 – 2,80)] quando comparado à população geral, porém, sem diferença nas taxas de hospitalização, admissão em UTI e necessidade de ventilação mecânica (Conway *et al.*, 2022).

O Global Rheumatology Alliance Register (GRA), que incluiu casos de COVID-19 em pacientes com DRIM de mais de 40 países, encontrou taxa de internação hospitalar de 46% e taxa de óbito de 10%. Prednisona em dose maior que 10 mg/dia foi associada a risco de hospitalização, enquanto tratamento com biológico anti - fator de necrose tumoral (anti-TNF) reduziu o risco de internação (Strangfeld *et al.*, 2021). Os fatores associados com maior mortalidade foram idade, sexo masculino, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar crônica, atividade de doença moderada a alta e tratamento com prednisona acima de 10 mg/dia, rituximabe, sulfassalazina e com outros imunossupressores sintéticos diferentes do metotrexato (Strangfeld *et al.*, 2021).

Análise preliminar do registro ReumaCoV-Brasil observou que glicocorticoide (OR 2.15, 95% CI 1.32 to 3.48; p=0.001) foi associado a internação hospitalar nos pacientes com DRIM e COVID-19, enquanto uso de anti-TNF foi protetor (OR 2.59; 95% CI 1.16 to 5.45; p = 0.005). Pulsoterapia com metilprednisona ou ciclofosfamida foi associado a mortalidade (2.86, 95% CI 1.59 to 5.14; p=0.018) (Marques *et al.*, 2021).

Estudo latino-americano com pacientes argentinos, mexicanos e brasileiros (dados do ReumaCoV-Brasil) descreveu taxa de mortalidade de 4% no Brasil e na Argentina e 9,4% no México em amostra de 4827 casos de DRIM e COVID-19. Idade avançada, presença de mais de uma comorbidade, morar no México, ter doença do tecido conjuntivo, diagnóstico de vasculite primária, atividade da doença de base, uso de glicocorticoides e de rituximabe foram associados ao maior risco de morte (Isnardi *et al.*, 2024).

Pacientes com LES apresentam algumas peculiaridades como imunossupressão mais intensa, associação com diversas comorbidades e uso prolongado de corticoterapia, além de fisiopatologia associada a via do interferon e desregulação da imunidade inata que interfere na resposta à infecções virais (Quaglia *et al.*, 2021). Desta forma, a análise em conjunto com as demais DRIM pode levar a viés e possíveis erros de interpretação dos resultados.

Em estudo de coorte francesa, pacientes com LES apresentaram pior prognóstico relacionado com COVID-19 grave comparado com pacientes não lúpicos pareados para sexo e idade, com risco de morte de 1.83 (IC 1.05-3.20, $p<0.001$) (Mageau *et al.*, 2022). Registro dinamarquês mostrou maior risco de internação nos pacientes com LES e COVID-19 comparado com a população geral, após ajuste para sexo e idade (taxa de 6.16 por 1000 pessoas/ano (95% IC 3.76-10.08) *versus* taxa de 2.54 por 1000 pessoas/ano (95% IC 1.55-4.16) (Cordtz *et al.*, 2021). Estudo em população Norte Americana também descreveu maior risco de internação por COVID-19 nos pacientes com LES quando comparado à população geral (31% vs 17.7%) (Bruera *et al.*, 2023). Ugarte-Gil e colaboradores (2023) relataram maior risco de internação por COVID-19 em pacientes lúpicos americanos afrodescendentes e hispânicos.

Estudo italiano comparou desfechos da COVID-19 entre pacientes com LES, artrite reumatoide (AR) e espondiloartrites (EPA). Não houve diferença na frequência de internação e mortalidade entre os pacientes com LES e AR, enquanto pacientes com EPA apresentaram desfechos mais favoráveis. Os fatores associados a pior prognóstico no LES foram: idade maior que 65 anos [OR 17,3 (IC 5.51 to 63.16), $p<0.001$], hipertensão arterial [OR 6.2, (CI 2.37 to 17.04), $p<0.001$] e uso de prednisona [OR 3.8 (IC 1.43 to 11.39), $p=0.01$]. O uso de hidroxicloroquina foi protetor [OR 0.3 (IC 0.14 to 0.91), $p=0.03$] (Scirocco *et al.*, 2023).

O registro GRA observou maior risco de internação por COVID-19 nos pacientes com LES quando comparado às demais DRIM. Doença renal crônica, doença cardiovascular preexistente e alta atividade de doença foram associadas à maior risco desse desfecho. Entre as medicações, glicocorticoide, rituximabe, micofenolato mofetil e ciclofosfamida foram

associadas à maior risco de internação, de necessidade de uso de ventilação mecânica ou oxigenioterapia suplementar (Ugarte-Gil *et al.*, 2022).

Em relação a medicações associadas ao tratamento do LES e resposta à infecção pelo SARS-CoV-2, a maioria dos estudos não mostrou benefício da hidroxicloroquina em relação ao risco de óbito ou internação (Mathian *et al.*, 2020; Favalli; Gerosa; Murgo; Caporali, 2021). Coorte retrospectiva não observou diferença na evolução da doença COVID-19 entre pacientes com LES ou Artrite Reumatoide que utilizavam cronicamente a hidroxicloroquina *versus* pacientes com outros tratamentos (Andersen *et al.*, 2022). A associação entre uso de rituximabe e pior evolução da COVID-19 está descrita, não apenas no grupo de pacientes com LES como na artrite reumatoide, esclerose sistêmica e vasculites sistêmicas, com maior frequência de internação hospitalar, admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica e maior mortalidade (Marques *et al.*, 2021; Strangfeld *et al.*, 2021; Andersen *et al.*, 2022).

Dessa forma, os estudos até então realizados apontam para a importância dos fatores de risco tradicionais para COVID-19, como idade, sexo masculino, doença cardiovascular e doença pulmonar prévia, para os desfechos relacionados à infecção também no subgrupo de pacientes com LES. Ciclofosfamida, rituximabe e uso de glicocorticosteroides em doses que variam acima de cinco a dez miligramas por dia também foram associados a piores desfechos, assim como atividade de doença moderada a alta no momento da infecção (Strangfeld *et al.*, 2021; Andersen *et al.*, 2022; Ugarte-Gil *et al.*, 2022).

Até o presente momento, não há na literatura estudos que avaliaram de forma prospectiva a evolução da atividade do LES após a COVID-19. Estudo retrospectivo observou que pacientes com LES apresentaram média mais alta de SLEDAI-2K nos primeiros três meses após a COVID-19, quando comparados aos pacientes com LES sem relato desta infecção (Abd El-Khalik; Eltohamy, 2023). Tharwat, Mohamed e Nassar (2021), em estudo transversal, avaliaram 32 pacientes com LES e COVID-19 e observaram que metade dos pacientes apresentou exacerbação da doença após infecção. Relatos de casos associaram a COVID-19 à atividade grave do LES (cerebrite, pneumonite, trombocitopenia grave) (Alharthy *et al.*, 2020; Khalid *et al.*, 2021; Kondo *et al.*, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar o impacto da COVID-19 nos pacientes com LES.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o perfil clínico e laboratorial da COVID-19 nos pacientes com LES;
- Avaliar fatores associados com desfechos de gravidade da COVID-19 nos pacientes com LES;
- Avaliar o papel das características demográficas, clínicas e do tratamento dos pacientes com LES no curso da infecção pelo SARS-CoV-2;
- Avaliar a atividade da doença em pacientes com LES nos primeiros seis meses após COVID-19;
- Identificar a taxa de mortalidade da COVID-19 nesta amostra de pacientes com LES.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

O Estudo Brasileiro de pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas infectados pelo Novo Coronavírus 2019 – ReumaCoV-Brasil é um estudo observacional, tipo coorte prospectivo, nacional, cujo objetivo é monitorar pacientes com DRIM que intercorreram com COVID-19 (Marques *et al.*, 2020). O estudo foi registrado no Brazilian Register of Clinical Trials (RBR-33YTQC) em 1 de junho de 2020. Quarenta e três centros especializados no atendimento ao paciente reumático com doenças imunomediadas participaram da fase logística (Quadro 1), 35 incluíram pacientes e apenas 24 participaram na fase longitudinal. Os centros participantes possuem representantes das cinco regiões do país (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste, Centro-Oeste), são predominantemente ambulatórios acadêmicos com coordenadores com expertise em pesquisa clínica. O convite para aderir ao estudo foi feito para todos os reumatologistas associados à Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Utilizando estratégia de amostragem nacional, foi um estudo de duas fases:

(1) Avaliação transversal dos pacientes com DRIM. Foram coletadas informações sobre a COVID-19 (sintomas, sinais, evolução e tratamento), sobre a situação clínica dos pacientes (diagnóstico, tratamento, tempo de DRIM) e avaliação retrospectiva do prontuário médico (critérios classificatórios para DRIM, tratamentos já utilizados, atividade de doença nos últimos seis meses anteriores à inclusão).

(2) Avaliação prospectiva da evolução da DRIM aos três e seis meses após o diagnóstico de COVID-19.

Os pacientes com DRIM e COVID-19 foram comparados com um grupo controle pareados por sexo, idade ($\pm$ 5 anos) e DRIM em todas as fases do estudo.

O recrutamento dos pacientes foi iniciado em 20 de maio de 2020 e finalizou em março de 2021. Ao final do estudo, 2032 pacientes com DRIM foram incluídos, 1118 com COVID-19 e 914 sem COVID-19. 715 (35,2%) pacientes com LES foram incluídos, 609 (30,0%) com artrite reumatoide, 229 (11,3%) com espondiloartrite e 479 (23,6%) com outras DRIM (artrite psoriática, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, vasculites primárias), conforme Tabela 1.

Esta tese é um desdobramento do ReumaCoV-Brasil e avalia exclusivamente o impacto da COVID-19 no subgrupo de pacientes com LES. A autora participou da fase de coleta dos dados, análise e interpretação dos resultados.

Tabela 1 - Distribuição do tipo de doença reumática segundo a condição de infecção por COVID-19.

Tipo de doença reumática	Com COVID (n = 1.118)	Sem COVID (n = 914)
Lúpus eritematoso sistêmico	363 (33,2%)	352 (39,5%)
Artrite reumatóide	322 (29,5%)	287 (32,2%)
Espondilite anquilosante/espondiloartrite axial	132 (12,1%)	97 (10,9%)
Artrite psoriásica	75 (6,9%)	43 (4,8%)
Esclerose sistêmica	58 (5,3%)	29 (3,2%)
Síndrome de Sjögren	36 (3,3%)	21 (2,4%)
Miopatia inflamatória	31 (2,8%)	15 (1,7%)
Vasculites	27 (2,5%)	15 (1,7%)
Artrite idiopática juvenil	11 (1,0%)	10 (1,1%)
Síndrome de sobreposição	11 (1,0%)	4 (0,4%)
Doença mista do tecido conjuntivo	8 (0,7%)	6 (0,7%)
Doença de Behçet	5 (0,5%)	6 (0,7%)
Doença de Still do adulto	4 (0,4%)	2 (0,2%)
Síndrome do anticorpo antifosfolípide primária	4 (0,4%)	1 (0,1%)
Artrite enteropática	3 (0,3%)	3 (0,3%)
Sarcoidose	2 (0,2%)	0 (0%)

Fonte: Dados do Registro ReumaCoV-Brasil

Quadro 1 - Centros participantes do ReumaCoV-Brasil

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (centro coordenador)
Centro de Pesquisas Clínicas, São Paulo
Artrocenter Clínica Médica – Unidade Taubaté, São Paulo
Clínica Jozélio Freire de Carvalho, Bahia
Clínica Médica do Hospital Baia Sul, Santa Catarina
Clínica Omura Medicina Diagnóstica, São Paulo
Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos, São Paulo
Fundação Hospitalar do Estado do Acre
Fundação Universidade Estadual do Ceará
Hospital da Secretária da Saúde do Distrito Federal – Instituto Hospital de Base do Distrito Federal
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo
Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais
Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, São Paulo
Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital de Base, Fundação Faculdade Regional de Medicina São José Do Rio Preto, São Paulo
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná
Hospital dos Servidor Público Estadual de São Paulo
Hospital Geral de Fortaleza, Ceará
Hospital Getúlio Vargas, Pernambuco
Hospital Governador Celso Ramos, Santa Catarina
Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre
Hospital Nossa Senhora da Conceição, Rio Grande do Sul
Hospital Regional da Unimed de Fortaleza, Ceará
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo
Hospital São Lucas da PUCRS, Pontifica Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro
Hospital Universitário de Londrina, Universidade Estadual de Londrina, Paraná
Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba
Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Pernambuco
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asamy, Pernambuco
Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Minas Gerais
Universidade de Brasília, Distrito Federal
Universidade de Santo Amaro, São Paulo
Universidade Estadual do Rio de Janeiro
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rio Grande do Sul
Universidade Federal do Amazonas

Fonte: Dados do Registro ReumaCoV-Brasil

3.2 Critérios de Elegibilidade

3.2.1 Critérios de Inclusão do ReumaCoV-Brasil

Pacientes com DRIM e idade igual ou maior que 18 anos que preenchessem os critérios classificatórios para a específica doença reumática, segundo o Colégio Americano de Reumatologia [American College of Rheumatology] ou a Liga Europeia de Reumatologia [European League Against Rheumatism].

Compreensão e assinatura do termo de consentimento pelo paciente ou seu representante legal foi pré requisito para inclusão (Apêndice A).

3.2.2 Critérios de Exclusão do ReumaCoV-Brasil

Imunossuprimidos por outras causas, tais como pessoas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), $CD4+ < 200$ células/mm³, transplante de órgãos, imunodeficiência primária, neoplasia, história pregressa de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).

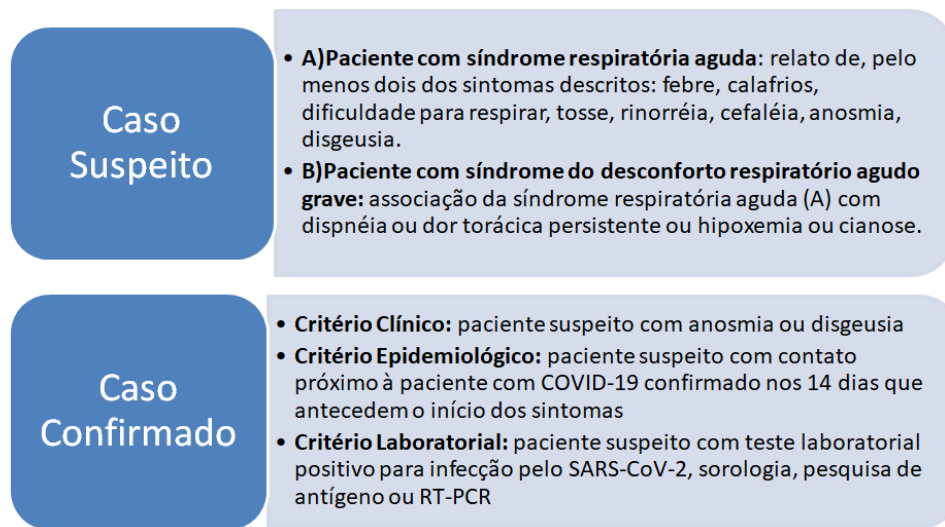
3.2.3 Critério específico para inclusão de pacientes com LES:

Diagnóstico de LES segundo critérios do Colégio Americano de Reumatologia - ACR (Hochberg, 1997) (Anexo A) ou pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus - SLICC – 2012 (Petri *et al.*, 2012) (Anexo B).

3.2.4 Definição de caso

Pacientes que preencheram os critérios para diagnóstico de COVID-19 segundo Ministério da Saúde do Brasil (Figura 1).

Figura 1- Critérios para diagnóstico de COVID-19 segundo Ministério da Saúde do Brasil.



Fonte: Saúde MD, editor, Brasil (2020)

3.2.5 Definição de Controle

Pacientes com DRIM sem diagnóstico da doença COVID-19, pareados por sexo, idade e doença reumática.

3.3 Procedimentos Operacionais

Após a identificação de um possível caso, utilizando-se os critérios de inclusão e exclusão (screening), os pacientes foram convidados a participar do estudo. Em caso de aceite, era feita a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Em seguida uma ficha clínica (Apêndice B) contendo as informações necessárias para o estudo, dados clínicos, demográficos, relacionados à infecção e a doença reumatológica de base era preenchida.

A ficha clínica foi o instrumento utilizado para coleta dos dados em todas as visitas, via plataforma Research Electronic Data Capture platform - REDCap ([https://www. project-redcap.org](https://www.project-redcap.org)). As equipes participantes foram treinadas para utilização adequada da plataforma e para o preenchimento correto da ficha clínica de forma a homogeneizar a coleta dos dados. A plataforma REDCap foi monitorada frequentemente para garantir a qualidade dos dados.

Após inclusão de um paciente caso, os pesquisadores convidavam um paciente controle com mesmo diagnóstico reumatológico, pareado por sexo e idade.

A inclusão foi realizada, preferencialmente, de forma presencial. Caso não fosse possível a avaliação presencial do paciente, devido à necessidade de afastamento social ou quarentena, a inclusão poderia ser realizada através de uma teleconsulta. Nesta fase da pandemia, era frequente que o paciente entrasse em contato com seu ambulatório de origem, ou com o médico assistente, para informar que estava apresentando sintomas sugestivos de COVID-19 e solicitar orientações. Neste momento, o paciente era convidado a participar do estudo e, se aceitasse, o consentimento verbal era solicitado. Assim que o paciente comparecia ao hospital para uma visita presencial, o TCLE era apresentado para assinatura. Os dados coletados nessa entrevista por teleconsulta foram os mesmos solicitados na ficha clínica, exceto aqueles referentes à atividade da doença, que necessitava de avaliação presencial e exame físico.

Quando os pesquisadores recebiam a informação de que algum paciente com DRIM estava internado em leito de enfermaria ou na UTI, a coleta de dados poderia ser realizada neste momento, a depender das condições clínicas do paciente. Caso não fosse possível, os dados eram coletados na próxima avaliação presencial, retrospectivamente através da revisão do prontuário médico.

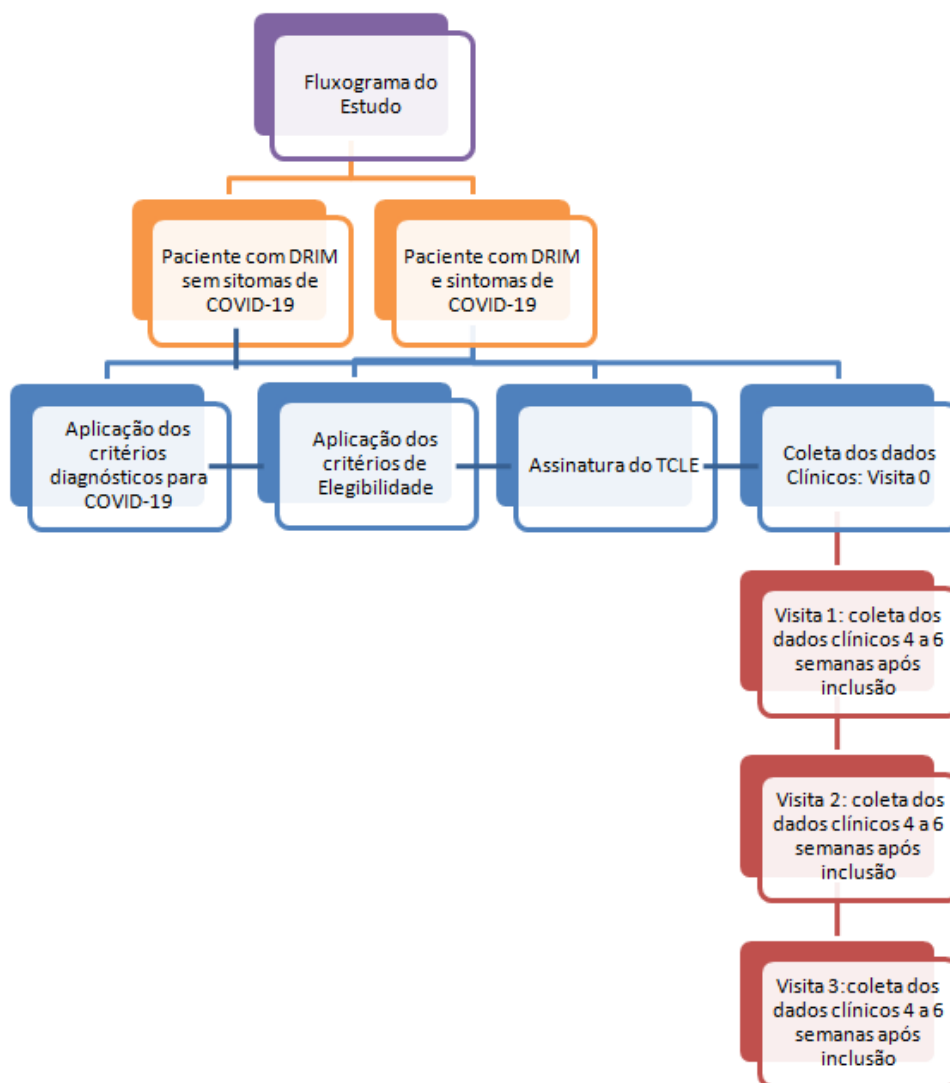
As visitas subsequentes foram realizadas com três meses e seis meses, no próprio ambulatório onde ocorre o acompanhamento dos pacientes, de forma presencial. Dados clínicos, demográficos, relacionados à infecção e a doença reumatologia foram coletados nas avaliações prospectivas. Na última visita (6 meses da inclusão) foram incluídas escalas para avaliação de fadiga e de sintomas de depressão, ansiedade e estresse. Desta forma, o estudo foi dividido em 4 momentos (Tabela 2, Figura 2):

- Visita 0: inclusão. Os casos foram recrutados no momento que o pesquisador tinha conhecimento do diagnóstico da COVID-19 (consultas ambulatoriais, teleconsultas ou interconsultas de pacientes internados). Os controles eram incluídos de forma pareada às inclusões de pacientes com COVID-19.
- Visita 1: 4 a 6 semanas após o início dos sintomas da COVID-19. Controles: 4 a 6 semanas após a inclusão
- Visita 2: 3 meses após a inclusão (± 15 dias)
- Visita 3: 6 meses após a inclusão (± 15 dias)

Tabela 2 - Descrição dos procedimentos e avaliações por visita².

Procedimentos	Visita 0 Presencial ou por teleconsulta	Visita 1 Presencial	Visita 2	Visita 3
Aplicação do TCLE	X			
Aplicação dos critérios de elegibilidade	X			
Dados clínicos	X	X	X	X
Avaliação da atividade de doença	X	X	X	X
Avaliação dos exames laboratoriais		X	X	X
Aplicação das escalas de fadiga, depressão ansiedade e estresse				X

Fonte: elaborado pela autora (2024)

Figura 2 - Fluxograma do Estudo³.

Fonte: elaborado pela autora (2024)

²TCLE = Termo de consentimento livre e esclarecido. Visita 0 = inclusão, Visita 1 = 4 a 6 semanas após a inclusão, Visita 2 = 3 meses após inclusão, Visita 3 = 6 meses após inclusão.

³DRIM = doença reumatológica imunomediada; TCLE = termo de consentimento livre e esclarecido.

A atividade de doença após a COVID-19 foi considerada como o desfecho primário do estudo. No subgrupo de pacientes com LES, a atividade foi avaliada pela Avaliação Global do Paciente (Patient Global Assessment - PGA), escala visual de 0 a 10 (Rogers *et al.*, 2021; Eudy *et al.*, 2022) e pelo SLEDAI-2K modificado (Uribe *et al.*, 2004). Doença em atividade foi definida como SLEDAI-2K maior que três (Gladman; Urowitz; Kagal; Hallett, 2000). Exacerbação da atividade de doença foi definida como aumento do SLEDAI-2K acima de três pontos (Gladman; Urowitz; Kagal; Hallett, 2000). Atividade persistente da doença foi definida como SLEDAI-2K maior que três, em duas avaliações consecutivas. (Gladman; Urowitz; Kagal; Hallett, 2000; Mikdashi; Nived, 2015).

Outros desfechos associados ao LES também foram avaliados, como mudança no tratamento medicamentoso, suspensão do tratamento, dose diária de glicocorticoides e surgimento de nova manifestação clínica do LES.

Os desfechos avaliados relacionados à COVID-19 foram: mortalidade, necessidade de internação hospitalar, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e de ventilação mecânica, além de ocorrência de novo evento tromboembólico. Sintomas associados à COVID-19 (por exemplo, febre, tosse, disgeusia, anosmia, mialgia, fadiga, expectoração, falta de ar, dor de cabeça, tonturas, diarreia, náuseas, vômitos), tempo de duração dos sintomas, tempo de duração dos sintomas até o surgimento de manifestações graves, tratamento recebido, exames laboratoriais e de imagem, assim como dados referentes à vacinação contra influenza e contra COVID-19 também foram coletados. A COVID-19 foi classificada como leve, moderada e grave. Foram considerados com doença leve aqueles pacientes que necessitaram apenas de tratamento ambulatorial ou de atendimento pontual em pronto atendimento (observação em pronto atendimento, sem necessidade de internação), como moderado se houve necessidade de internação hospitalar e como graves aqueles necessitaram de internação em UTI, de ventilação mecânica ou que evoluíram para óbito.

Os seguintes dados demográficos foram coletados: idade, sexo, endereço, raça, nível de escolaridade, profissão, comorbidades, medicamentos em uso.

Para avaliação de fadiga foi utilizada a escala The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale (FACIT-F) (Yellen *et al.*, 1997). Trata-se uma escala de autorrelato, composta por 13 perguntas que avaliam o impacto da fadiga nas atividades e funções diárias dos pacientes (Anexo D). Inicialmente foi desenvolvida para avaliação de fadiga em pacientes com câncer e anemia, posteriormente foi atualizada e validada para utilização em pacientes oncológicos em quimioterapia, e mais recentemente, nos pacientes

com doença crônica. Na reumatologia, foi validada para uso em pacientes com artrite reumatoide, espondiloartrites, osteoartrites e no LES (Raymond *et al.*, 2021).

A ferramenta utilizada para avaliação de sintomas associados a depressão, ansiedade e estresse foi a The 21 item Depression Anxiety Stress Scale (DASS-21) (Henry; Crawford, *et al.*, 2005). Trata-se de um questionário dividido em 3 eixos, para avaliação em separado de depressão, ansiedade ou estresse. O paciente responde a cada pergunta pontuando de 0 a 3, com isso cada eixo pode apresentar uma pontuação final que varia de 0 a 18-24 (Anexo E). No quadro 2 estão descritos os pontos de corte validados para cada eixo.

Quadro 2 - The 21 item Depression Anxiety Stress Scale: classificação pela pontuação por eixo avaliado.

	Escala de depressão	Escala de Ansiedade	Escala de estresse
Normal	0 – 4	0 - 3	0 - 7
Sintomas leves	5 – 6	4 - 5	8 - 9
Sintomas moderados	7 - 10	6 - 7	10 - 12
Sintomas graves	11 - 13	8 - 9	13 - 16

Fonte: adaptado de (Rao; Ramesh, 2015)

3.4 Análise estatística

Inicialmente, o estudo analisou as frequências absolutas e relativas de variáveis categóricas como média (desvio padrão) e de variáveis numéricas como mediana (valores mínimo-máximo). A distribuição de normalidade das variáveis numéricas foi analisada por meio do Teste de Kolmogorov-Smirnov. Associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas por meio do qui-quadrado ou testes exatos de Fisher.

As comparações de médias entre dois grupos foram realizada por meio do teste t de Student para amostras independentes. Comparações de médias entre mais de dois grupos foram realizadas utilizando a análise de variância (ANOVA) ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, conforme normalidade das variáveis. Testes de Dunn-Bonferroni foram usados para localizar diferenças nos meios.

O primeiro modelo de regressão logística univariada e multivariada foi ajustado para avaliar os efeitos simultâneos das características demográficas, clínicas e de tratamento dos pacientes com LES e COVID-19 (variáveis preditoras) sobre o desfecho da internação (variável dependente). Variáveis mostrando associações com a variável dependente que foram

significativas a 20% na regressão logística univariada foram selecionadas para os modelos multivariados. Variáveis que não foram significativas a 5% foram então excluídas por ordem de significância (método retroativo). A qualidade do ajuste da final o modelo foi avaliado pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

Para comparar variáveis ao longo do tempo, a resposta binária COVID-19 e as covariáveis PGA, SLEDAI-2K, trombose, dose de corticosteroide e novas manifestações da doença foram avaliadas usando o modelo de regressão Generalized Estimating Equations – GEE. O tempo foi definido como visitas V0, V1, V2 e V3.

Um segundo modelo de regressão logística univariada e multivariada foi construído considerando como variável dependente exacerbação da doença ou atividade persistente ao longo das visitas, mensurada pelo SLEDAI-2K.

O nível de significância de 5% foi utilizado para todos os testes estatísticos. Os dados foram exportados para o software estatístico SPSS (IBM® SPSS 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

3.5 Aspectos Éticos

O estudo está registrado no Registro Brasileiro de Estudos Clínicos (RBR-33YTQC) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Nacional em abril de 2020 – 3,955,206 e no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CEP-UFMG) em 29 de maio de 2020, parecer 4.057.092.

Seguiu os princípios norteadores da pesquisa envolvendo seres humanos, conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Os pacientes foram informados sobre os objetivos estabelecidos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), concordando em participar voluntariamente do estudo, sendo garantido o seu anonimato e o direito às informações sobre a pesquisa, bem como o direito de desistir de participar desta a qualquer momento.

3.6 Orçamento

A pesquisa foi financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, não havendo nenhum ônus para os pacientes envolvidos na pesquisa ou para os centros participantes. O orçamento

estimado, considerando infraestrutura, recursos humanos, despesas com transporte de material biológico e consumíveis para análise foi de R\$ 250.000,00 (duzentos e cinquenta mil reais).

Factors associated with poor outcomes in SLE patients with COVID-19: Data from ReumaCoV-Brazil register

Lupus
2023, Vol. 32(1) 42–53
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/09612033221135884
journals.sagepub.com/home/lup


Joana S Carvalho¹ , Edgard T dos Reis Neto², Adriana M Kakehasi¹, Sandra LE Ribeiro³, Samia AS Studart⁴, Francielle P Martins⁵, Rafaela Cavalheiro do Espírito Santo⁶, Aline Ranzolin⁷, Diana C Fernandino⁸, Valquiria G Dinis⁹, Emília I Sato², Gustavo G Resende¹, Adriana Marinho¹⁰, Henrique A Mariz¹¹, Nathália C Sacilotto¹², Francinne M Ribeiro¹³, Samuel K Shinjo¹⁴, Laiza H Dias¹⁵, Michel A Yazbek¹⁶, Felipe Omura¹⁷, Thiago HS Rached¹⁸, Ana Paula M Gomides¹⁹, Claudia DL Marques¹¹, Gecilmara CS Pillegi², Lícia MH Mota⁵, Marcelo M Pinheiro², Odirlei A Monticelo⁶, Ricardo M Xavier⁶, Gilda A Ferreira¹  and on behalf of ReumaCoV Brasil Registry

Abstract

Objectives: To evaluate factors associated with COVID-19 severity outcomes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: This was a cross-sectional analysis of baseline data of a prospective, multi-stage cohort study—“The ReumaCoV Brazil”—designed to monitor patients with immune-mediated rheumatologic disease (IMRD) during the SARS-CoV-2 pandemic. SLE adult patients with COVID-19 were compared with those without COVID-19. SLE activity was evaluated by the patient global assessment (PGA) and SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K).

Results: 604 SLE patients were included, 317 (52.4%) with COVID-19 and 287 (47.6%) in the control group. SLE COVID-19 patients reported a lower frequency of social isolation and worked more frequently as health professionals. There was

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

²Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

³Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil

⁴Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Brazil

⁵Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil

⁶Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Reumatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, Brazil

⁷Hospital Getúlio Vargas, Recife, Brazil

⁸Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

⁹Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, Brazil

¹⁰Fundação Hospital Estadual do Acre, Rio Branco, Brazil

¹¹Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

¹²Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de S. Paulo, São Paulo, Brazil

¹³Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

¹⁴Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

¹⁵Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil

¹⁶Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

¹⁷Clínica Omura Medicina Diagnóstica, São Paulo, Brazil

¹⁸Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, Brazil

¹⁹Centro Universitário de Brasília, Brasília, Brazil

Corresponding author:

Joana S Carvalho, Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Alfredo Balena avenue, 190. Belo Horizonte-MG 13130-100, Brazil.

Email: joanastarling@yahoo.com.br

no difference in the mean SLEDAI-2K score between groups in the post-COVID-19 period (5.8 [8.6] vs. 4.5 [8.0]; $p = 0.190$). However, infected patients reported increased SLE activity according to the Patient Global Assessment (PGA) during this period (2.9 [2.9] vs. 2.3 [2.6]; $p = 0.031$). Arterial hypertension (OR 2.48 [CI 95% 1.04–5.91], $p = 0.041$), cyclophosphamide (OR 14.32 [CI 95% 2.12–96.77], $p = 0.006$), dyspnea (OR: 7.10 [CI 95% 3.10–16.23], $p < 0.001$) and discontinuation of SLE treatment medication during infection (5.38 [CI 95% 1.97–15.48], $p = 0.002$), were independently associated with a higher chance of hospitalization related to COVID-19. Patients who received telemedicine support presented a 67% lower chance of hospitalization (OR 0.33 [CI 95% 0.12–0.88], $p = 0.02$).

Conclusion: Hypertension and cyclophosphamide were associated with a severe outcome, and telemedicine can be a useful tool for SLE patients with COVID-19.

Keywords

COVID-19, SARS-CoV-2, systemic lupus erythematosus, hospitalization

Key-messages

- Hypertension were associated with a severe outcome in patients with SLE and COVID-19.
- Cyclophosphamide pulse therapy were associated with a severe outcome in patients with SLE and COVID-19.
- Telemedicine can be a useful tool for patients with SLE and COVID-19.

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, immune-mediated rheumatologic disease (IMRD), with a two to five-fold higher mortality rate than the general population^{1,2} and with infectious complications being responsible for 25%–50% of deaths.³ The higher risk of infection can be explained by impairment of the immune system, which is inherent to the disease, due to glucocorticoid and immunosuppressant use, and accumulated damage.^{3,4} Infections are predominantly bacterial in origin in the community, but there is also an increased risk of fungal, viral, and mycobacterial infections.^{5–7}

Since the first cases were described, severe acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2 infection has become a pandemic, reaching more than 200 countries. Conditions such as systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease have been identified as the main risk factors for infection and worse outcomes.⁸ Initial studies suggested that autoimmune diseases are not risk factors for COVID-19.^{8,9} However, a systematic review published in 2020 reported a higher prevalence of the disease in IMRD, but not in the subgroup of SLE patients.¹⁰ A recent study reported a worse COVID-19 prognosis in IMRD patients, with higher intensive care unit (ICU) admission and mortality rates.¹¹ The first evaluation of the ReumaCoV-Brazil Registry with 334 IMRD participants

showed that being diagnosed with SLE was considered a possible protective factor for ICU treatment.¹²

To date, few studies have described the impact of SARS-CoV-2 infection specifically in SLE patients.^{9–11,13} In addition to questions regarding the incidence of COVID-19 and outcomes in SLE patients, it is not known whether the infection could induce a disease flare. Both COVID-19 and active SLE can present with cytopenia, arthralgia, myocarditis, interstitial pneumonia, and hemophagocytic syndrome, blurring the distinction between them and making it difficult to define the best therapeutic approach.^{14,15}

The main objective of the present study was to evaluate factors associated with COVID-19 severity outcomes in patients with SLE. Additionally, the study evaluated whether SARS-CoV-2 infection was associated with worse SLE activity compared with the group of SLE patients without infection.

Patients and methods

Study design. This was a cross-sectional study in which patients with SLE (according to the American College of Rheumatology 1997 or Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics 2012 criteria), aged over 18 years, with a diagnosis of COVID-19 were compared to those without COVID-19 included in the ReumaCoV-Brazil Registry.^{16,17} ReumaCoV-Brazil is an observational multicenter and prospective cohort still ongoing and includes 43 centers from the five regions of Brazil; its main objective is to monitor adult IMRDs patients with and without a diagnosis of COVID-19. The detailed methodology of the registry has been previously published.¹⁸

Eligible patients were selected through telephone contact, at outpatient clinics, or during hospitalization related to COVID-19. Patients with a present or previous diagnosis of SARS-CoV-2 infection were classified as

cases. From this total sample, 604 patients with SLE were evaluated: 317 SLE patients with COVID-19 (Group 1) and 287 SLE patients without COVID-19 (Group 2). All patients read and signed the informed consent form before inclusion.¹⁸

Data assessment. Data were collected from the Research Electronic Data Capture platform (RedCap, <https://www.project-redcap.org/>).

Patients on the registry are assessed at three time points

Visit 1: Baseline. Due to local health recommendations related to the SARS-CoV-2 pandemic, the variables collected for before COVID-19 were as described in the medical record at the last presential visit, considering 6 months prior to the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Information related to the post-COVID-19 period was collected at the first face-to-face visit 4–6 weeks after the infection.

Visit 2: 3 months after inclusion (± 15 days);

Visit 3: 6 months after inclusion (± 15 days).

This study analyzed the data from the first visit of the registry. Demographic data, such as age, sex, work status, and social isolation during the pandemic, as well as data on comorbidities (<https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>), clinical presentations, and SLE treatment were collected. Glomerular filtration rates lower than 29 mL/min/1.73 m² were considered a comorbidity due to kidney disease.¹⁹ Patients were asked whether they had received telemedicine care during COVID-19 infection, for monitoring and treatment of symptoms, or for guidance on warning signs.

Disease activity was assessed through patient global assessment (PGA)^{20,21} and the SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K).²² The PGA analysis was based on a visual numeric scale (0–10), with 0 indicating no perception of disease activity and 10, perception of intense activity.

COVID-19 characteristics and outcomes

COVID-19 case definition. - Patients with an acute respiratory condition characterized by at least two of the following signs and symptoms: fever, dyspnea, cough, sore throat, headache, coryza, olfactory or taste disorders, and/or a detectable SARS-CoV-2 result by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and/or a reagent result for immunoglobulin (IgM, IgA, and/or IgG).

- Patients with an acute respiratory condition and close contact with a confirmed case of COVID-19 within 14 days prior to the onset of signs and symptoms.

Patients were diagnosed with mild COVID-19 if they required only outpatient care or emergency room care for less than 24 h; moderate in cases of hospital admission; and severe if the patient required intensive care unit care, invasive mechanical ventilation, or in case of death.

Control group

Patients with SLE, included in The ReumaCoV-Brazil Registry, without current or previous known COVID-19 infection. **Statistical analysis.** Initially, the study analyzed absolute and relative frequencies of categorical variables as mean (standard deviation), and of numerical variables as median (minimum–maximum values). The normality distribution of numerical variables was analyzed using the Kolmogorov–Smirnov test. Associations between two categorical variables were verified using the chi-square or Fisher's exact tests.

Comparisons of means between two groups were performed using the Student's *t*-test for independent samples. Comparisons of means between more than two groups were performed using the analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal–Wallis non-parametric test, according to normality of the variables. Dunn–Bonferroni tests were used to locate differences in the means.

Univariate and multivariate logistic regression models were adjusted to evaluate simultaneous effects of demographic, clinical, and treatment characteristics of the patients with SLE and COVID-19 (predictor variables) on the hospitalization outcome (dependent variable). Variables showing associations with the dependent variable that were significant at 10% in the univariate logistic regression were selected for the multivariate models. Variables that were not significant at 5% were then excluded by order of significance (backward method). The goodness of fit of the final model was assessed using the Hosmer–Lemeshow test. A significance level of 5% was used for all statistical tests. Data were exported to SPSS statistical software (IBM® SPSS 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

In total, 604 patients with SLE were included, 91.6% female with a mean age of 39.7 (12.3) years. In this sample, 226 (37.7%) patients had at least one comorbidity and 160 (26.7%) presented two or more. Regarding medications, 332 (55.0%) patients were using glucocorticoids, 13 (2.15%) methylprednisolone pulse therapy, 514 (85.1%) hydroxychloroquine, and 328 (54.3%) immunosuppressive treatment, including azathioprine (141 [23.3%]), mycophenolate mofetil (105 [17.4%]), methotrexate (58 [9.6%]), and cyclophosphamide pulse therapy in the last 6 months (18 [3.0%]). Nineteen (3.1%) patients were being treated with belimumab and 14 (2.3%) with rituximab (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of 604 patients with systemic lupus erythematosus with and without COVID-19^a Mean (standard deviation).

	COVID-19 (+) (N = 317)	COVID-19 (-) (N = 287)	P
Age (years)^a	40.6 (11.9)	38.7 (12.1)	0.051
Female, n (%)	289 (91.2)	264 (92.0)	0.718
Profession, n (%)	—	—	0.014
Customer service	58 (18.2)	53 (18.4)	—
Health care	32 (10.1)	10 (3.4)	—
Security	8 (2.5)	2 (0.6)	—
Education	25 (7.8)	24 (8.3)	—
Housewife	86 (27.1)	88 (30.6)	—
Social distancing, n (%)	156 (49.5)	177/286 (61.9)	0.002
Comorbidities, n (%)			
None	105 (33.1)	109 (37.9)	0.210
Cardiopathy	19 (5.9)	14 (4.8)	0.548
Diabetes mellitus	23 (7.2)	14 (4.8)	0.224
Lung disease	24 (7.5)	12 (4.1)	0.079
Kidney disease	37 (11.6)	45 (15.6)	0.150
Systemic arterial hypertension	98 (30.9)	101 (35.1)	0.261
Obesity	49 (15.4)	35 (12.1)	0.248
Comorbidities, n (%)	—	—	0.326
None	105 (33.1)	109 (37.9)	—
One	119 (37.5)	107 (37.2)	—
Two or more	91 (28.7)	69 (24.0)	—
Secondary antiphospholipid syndrome	33/218 (15.1)	21/147 (14.3)	0.822
Current smoking, n (%)	4 (1.3)	10 (3.5)	0.073
Abdominal circumference (cm)^a	94.5 (14.9)	90.6 (16.9)	0.051
Body mass index (kg/m²)^a	28.6 (6.6)	27.8 (6.4)	0.260
Therapy, n (%)			
Oral glucocorticoid	181 (57.1)	151 (52.6)	0.269
Oral glucocorticoid (dosage)	—	—	0.092
Up to 10 mg/day	116/181 (64.1)	104/149 (69.8)	—
11–20 mg/day	36/181 (19.9)	33 (22.1)	—
>20 mg/day	29/181 (16.0)	12/149 (8.1)	—
Antimalarials	265 (83.6)	249 (86.8)	0.276
Azathioprine	76 (24.0)	65 (22.6)	0.70
Mycophenolate mofetil	51 (16.1)	54 (18.8)	0.377
Methotrexate	35 (11.0)	23 (8.0)	0.207
Cyclosporine	2 (0.6)	4 (1.4)	0.431
Leflunomide	2 (0.6)	3 (1.0)	0.672
Cyclophosphamide pulse therapy	11 (3.5)	7 (2.4)	0.457
Methylprednisolone pulse therapy	7 (2.2)	6 (2.1)	0.921
Belimumab	9 (2.8)	10 (3.5)	0.650
Rituximab	8 (2.5)	6 (2.1)	0.724
Disease activity before COVID-19, n (%)			
PGA (0–10) ^a	2.5 (2.7)	2.4 (2.8)	0.811
SLEDAI-2K (range?) ^a	4.6 (7.7)	4.9 (8.1)	0.764
Absence of activity	53 (16.7)	34 (11.8)	0.089
Joint	103 (32.5)	63 (22.0)	0.004
Heart	3 (0.9)	13 (4.5)	0.006
Cutaneous	84 (26.5)	62 (21.6)	0.160
Hematological	57 (18.0)	33 (11.5)	0.025
Pulmonary	10 (3.2)	5 (1.7)	0.265

(continued)

Table 1. (continued)

	COVID-19 (+) (N = 317)	COVID-19 (–) (N = 287)	P
Renal	40 (12.6)	41 (14.3)	0.548
Central nervous system	22 (6.9)	10 (3.5)	0.058
Peripheral nervous system	3/ (0.9)	1 (0.3)	0.626
Vasculitis	9/ (2.8)	5 (1.7)	0.371
Anti-dsDNA antibodies	80/164 (48.8)	66/125 (52.8)	0.498
Positive direct coombs	23/73 (31.5)	14/64 (21.9)	0.205
Disease activity post-COVID-19			
PGA (0–10) ^a	2.9 (2.9)	2.3 (2.6)	0.031
SLEDAI-2K (range?) ^a	5.8 (8.6)	4.5 (8.0)	0.190

GPA: Global Patient Assessment. SLEDAI-2K: modified SLE Disease Activity Index. Antimalarials: hydroxychloroquine/chloroquine diphosphate.

There were no differences between groups regarding age, sex, disease activity before SARS-CoV-2 infection, and comorbidities (Table 1).

SLE patients with COVID-19 reported a lower frequency of social isolation (49.5% vs. 61.9%; $p = 0.002$), worked more frequently as health care professionals (10.4% vs. 3.5%; $p = 0.002$), and had a higher frequency of joint (32.5% vs. 22.0%; $p = 0.004$) and hematologic (18.0% vs. 11.5%; $p = 0.025$) manifestations.

Group 1 patients reported feeling increased SLE activity after resolution of COVID-19 symptoms (PGA: 2.9 [2.9] vs. 2.3 [2.6]; $p = 0.031$). However, there was no difference in the mean SLEDAI-2K score between groups in the post-COVID-19 period (5.8 [8.6] vs. 4.5 [8.0]; $p = 0.190$).

In group 1, 51.1% reported contact with a confirmed case of COVID-19, mainly at home (70%). Only 5% of the patients remained asymptomatic during the infectious period. The most frequent symptoms were headache (58.4%), asthenia (51.7%), and cough (50.5%) (Table 2).

Regarding COVID-19 severity classification, 251 (79.1%) patients were categorized as mild and 66 (20.8%) as moderate to severe. Among 66 patients who were hospitalized, 34.8% required intensive care unit treatment and 28.7% needed invasive mechanical ventilation. Fourteen (21.2%) patients died from COVID-19 complications. The estimated overall deaths attributable to COVID-19, out of the total of 604 SLE patients, were 2.3% (CI 95% 1.3–3.9).

From 59 patients who presented chest computed tomography images, 43 (74%) presented an exam with relevant abnormalities. The main changes were ground-glass opacity with lung parenchyma involvement <50% in 46.5% of the patients, followed by ground-glass opacity with lung parenchyma involvement >50% in 32.6%, and consolidations in 14% of the patients.

In the univariate logistic regression analysis, male sex, older age, the presence of two or more comorbidities, prednisone dose ≥ 20 mg/day, and methylprednisolone or cyclophosphamide pulse therapy were associated with hospital admission due to COVID-19. On the contrary,

patients who received telemedicine orientation during SARS-CoV-2 infection presented a lower chance of hospitalization (Table 3).

There was no difference in the mean post-COVID-19 SLEDAI-2K score between patients who required and who did not require hospitalization, either in the hospital (4.8 [7.0] vs. 5.9 [8.8], $p = 0.998$) or in the intensive care unit (3.7 [3.7] vs. 5.9 [8.7], $p = 0.936$).

Cyclophosphamide pulse therapy (OR: 14.32 [2.12–96.77], $p = 0.006$), progressing with dyspnea during the infectious episode (OR: 7.10 [3.10–16.23], $p < 0.001$), and a history of systemic arterial hypertension (OR: 2.48 [1.04–5.91], $p = 0.041$) were independently associated with a greater chance of hospital admission related to COVID-19 (Table 4). Eighty-seven patients who were attended by telemedicine presented a 67% lower chance of hospitalization compared to patients who did not receive this modality of medical evaluation (OR: 0.33 [0.12–0.88], $p = 0.02$). The chance of hospitalization was 5.4 times higher in the 32 (10.1%) patients whose SLE treatment medication was discontinued during their SARS-CoV-2 infection; including mycophenolate mofetil, suspended in 11 patients, azathioprine in 10 patients, methotrexate in 10 patients, hydroxychloroquine in 5 patients, cyclophosphamide pulse therapy in 3 patients, and oral corticosteroids in 2 patients.

Discussion

SLE patients with COVID-19 reported lower adherence to social distancing and presented a higher frequency of being health care professionals. In addition, patients self-reported more severe disease activity in the period after infectious symptom resolution than the control group, although no difference was observed in SLEDAI-2K. Patients with dyspnea, a history of hypertension, recent treatment with cyclophosphamide and whose SLE treatment medication was discontinued presented worse outcomes regarding COVID-19 severity, demonstrated by a higher frequency of hospital admission.

Table 2. Presentation and outcomes of COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus.

N = 317	n (%)
Contact with a confirmed case	160 (50.4)
Home	112 (70.0)
Work	27 (16.9)
Other	21 (13.1)
Symptoms	
Headache	185 (58.4)
Asthenia	164 (51.7)
Cough	160 (50.5)
Anosmia	159 (50.2)
Fever	147 (46.4)
Dysgeusia	144 (45.4)
Coryza	139 (43.8)
Dyspnea	123 (38.8)
Myalgia	116 (36.6)
Diarrhea	100 (31.5)
Arthralgias	69 (21.8)
Nausea	66 (20.8)
Dizziness	47 (14.8)
Vomiting	39 (12.3)
Skin changes	16 (5.0)
Asymptomatic (only positive lab test)	16 (5.0)
Symptom duration (days)^a	12.1 (8.8)
Lab test for SARS-CoV-2	187 (58.9)
RT-PCR	120 (64.1)
Serology (IgM/IgG)	67 (35.8)
Telemedicine appointment	87 (27.4)
Hospitalization	66 (20.8)
Intensive care unit admission	23/66 (34.8)
Invasive mechanical ventilation	19/66 (28.7)
Death	14/66 (21.2)
Time from symptom onset to hospital admission^a	7.3 (5.8)
Length of hospital stay[*]	10.3 (13.2)

^aMean (standard deviation).

Social distancing is considered one of the main measures to prevent SARS-CoV-2 infection in the general population.²³ To date, there are questions about the role of this sanitary measure associated with other risk factors for viral infection, such as degree of immunosuppression, disease activity, and COVID-19 treatment in patients with IMRDs.

In this cohort, SLE patients with COVID-19 had greater exposure to the virus, but there was no difference in disease activity or immunosuppressive treatment compared with the control group. It is notable that 51.1% of patients with COVID-19 reported contact with a confirmed case, with 70% having occurred at home. Similar results were observed by Ramirez et al.²³ in a study of 417 patients with SLE, 14 with a diagnosis of COVID-19, among whom the inadequate preventive behavior of family members was associated with a greater chance of infection. These preliminary data suggest that measures to prevent SARS-CoV-2 infection in patients with

SLE are not different to those recommended for the general population, which include prioritizing the education of patients and family members regarding social distancing, isolation of symptomatic patients, and the use of masks.²⁴

Patients with active SLE have a higher risk for infectious complications, which are a trigger for disease activity.⁶ However, few studies have evaluated disease activity in patients with SLE after or during SARS-CoV-2 infection. In the present study, SLEDAI-2K was similar between the groups before and after the infectious period; however, the patients with COVID-19 reported a perception of more frequent worsening of SLE activity. In view of these divergent results, two points should be discussed. In the general population, approximately 50%–90% of patients progress with persistent post-acute COVID-19 symptoms, some of which are similar to those reported in several IMRDs.²⁵ The most frequent symptoms were fatigue

Table 3. Univariate logistic regression considering hospitalization as a dependent variable in SLE COVID-19 patients.

	Crude OR (CI 95%)	p
Male	2.36 (1.03–5.40)	0.041
Age (years)	1.05 (1.02–1.07)	< 0.001
SLEDAI-2K before COVID-19	0.96 (0.89–1.04)	0.304
SLEDAI-2K before COVID-19^a		
3–6	1.08 (0.37–3.13)	0.884
>6	1.05 (0.34–3.23)	0.938
Social distancing	1.11 (0.64–1.92)	0.715
Comorbidities		
None	0.39 (0.20–0.76)	0.006
Cardiopathy	4.91 (1.90–12.65)	0.001
Diabetes mellitus	1.78 (0.70–4.53)	0.226
Lung disease	2.07 (0.84–5.07)	0.112
Kidney disease	1.52 (0.69–3.32)	0.298
Systemic arterial hypertension	2.52 (1.44–4.41)	0.001
Obesity	1.32 (0.64–2.70)	0.453
Number of comorbidities^b		< 0.001
One	1.57 (0.73–3.38)	0.254
Two or more	4.41 (2.11–9.22)	< 0.001
Current smoking	3.92 (0.54–28.38)	0.176
Abdominal circumference (cm)	1.03 (0.99–1.06)	0.135
Body mass index (kg/m²)	0.99 (0.94–1.05)	0.736
COVID-19 symptoms	0.51 (0.29–0.89)	–
Dyspnea	4.59 (2.56–8.23)	< 0.001
Cough	1.76 (1.01–3.07)	0.047
Coryza	0.54 (0.30–0.96)	0.037
Anosmia	0.51 (0.29–0.89)	0.018
Headache	0.46 (0.26–0.80)	0.006
Arthralgias	0.44 (0.20–0.97)	0.042
Skin changes	1.83 (0.61–5.45)	0.281
Asthenia	0.75 (0.44–1.30)	0.313
Diarrhea	0.87 (0.48–1.58)	0.653
Fever	1.58 (0.91–2.73)	0.104
Myalgia	0.79 (0.44–1.41)	0.422
Nausea	0.83 (0.41–1.66)	0.600
Dysgeusia	0.70 (0.40–1.22)	0.207
Dizziness	1.22 (0.58–2.56)	0.594
Vomiting	1.40 (0.64–3.04)	0.398
Symptom duration (days)	1.07 (1.03–1.11)	0.001
Telemedicine care	0.35 (0.16–0.74)	0.006
Therapy		
Oral glucocorticoids		0.017
0–10 mg/day	1.15 (0.59–2.21)	0.685
11–20 mg/day	1.99 (0.84–4.71)	0.116
>20 mg/day	3.66 (1.53–8.72)	0.003
Antimalarials	0.65 (0.33–1.28)	0.212
Azathioprine	0.94 (0.49–1.79)	0.849
Methotrexate		0.844
≤ 20 mg/week	0.88 (0.32–2.42)	0.801
> 20 mg/week	1.54 (0.29–8.17)	0.609
Mycophenolate mofetil	1.60 (0.80–3.17)	0.183
Cyclophosphamide pulse therapy	5.02 (1.48–17.02)	0.010

(continued)

Table 3. (continued)

	Crude OR (CI 95%)	p
Methylprednisolone pulse therapy	10.42 (1.97–55.00)	0.006
Rituximab	0.55 (0.07–4.53)	0.576
Belimumab	0.48 (0.06–3.88)	0.488

OR: Odds ratio.

^aReference: SLEDAI-2K < 3.^bReference: none comorbidities Antimalarials: hydroxychloroquine/chloroquine diphosphate.**Table 4.** Multiple logistic regression regarding hospitalization of SLE patients with COVID-19.

	Initial Model		Final Model	
	Adjusted OR (CI 95%)	p	Adjusted OR (CI 95%)	p
Male	2.32 (0.53–10.17)	0.264	—	—
Age (years)	1.02 (0.98–1.06)	0.278	1.04 (1.01–1.07)	0.045
Comorbidities				
None	1.45 (0.37–5.64)	0.589	—	—
Cardiopathy	2.29 (0.42–12.38)	0.336	—	—
Hypertension	2.93 (0.95–9.00)	0.060	2.48 (1.04–5.91)	0.041
Others	1.81 (0.61–5.38)	0.287	—	—
Symptoms				
Arthralgias	0.59 (0.18–1.94)	0.381	—	—
Headache	0.86 (0.3–2.51)	0.788	—	—
Coryza	0.57 (0.22–1.45)	0.239	—	—
Dyspnea	8.16 (2.99–22.23)	0.000	7.10 (3.10–16.23)	<0.001
Anosmia	0.52 (0.20–1.37)	0.185	—	—
Cough	2.11 (0.74–6.01)	0.161	—	—
Lab test for SARS-CoV-2				
RT-PCR		< 0.001		< 0.001
No	2.73 (0.61–12.21)	0.189	1.92 (0.51–7.17)	0.220
Yes	19.00 (5.61–64.38)	< 0.001	15.06 (5.30–42.79)	< 0.001
Telemedicine care	0.41 (0.14–1.25)	0.116	0.33 (0.12–0.88)	0.020
Therapy				
Oral glucocorticoids		0.621		—
0–10 mg/day	1.70 (0.62–4.61)	0.300	—	—
11–20 mg/day	1.41 (0.32–6.29)	0.650	—	—
> 20 mg/day	0.66 (0.13–3.36)	0.620	—	—
Cyclophosphamide pulse therapy	15.32 (0.75–312.51)	0.076	14.32 (2.12–96.77)	0.006
Methylprednisolone pulse therapy	15.59 (0.71–340.33)	0.081	—	—
Medication discontinuation	5.39 (1.59–18.25)	0.007	5.38 (1.87–15.48)	0.002

Hosmer and Lemeshow test demonstrated good model adequacy ($p = 0.331$). OR: odds ratio, CI: confidence interval.

(53.1%), dyspnea (43.4%), joint pain (27.3%), and chest pain (21.7%).²⁶ COVID-19 also progressed with declined functional capacity in 44% of the patients.²⁶ Persistent COVID-19 symptoms possibly interfered in the self-assessment of patients, either by presenting symptoms similar to those of disease activity or by interfering in their quality of life and, consequently, in their perception of well-being. Another point to consider is the fact that SLEDAI-2k is a global score and frequently underestimates some potentially severe SLE presentations.²⁵

COVID-19 symptoms in SLE patients were similar to those reported in the general population, except for the lower frequency of fever (46.6% vs. 88.5%) and higher frequency of headache (58.4% vs. 12.1%).¹ In a Spanish study, 60% of patients with SLE and COVID-19 presented fever, corroborating the results of the present study.¹³ The lower frequency of fever in this context can be explained by thermoregulation changes related to glucocorticoid and immunosuppressive treatment.⁴

Severe COVID-19 outcomes, such as hospital admission (20.8%), intensive care unit treatment (28.7%), invasive mechanical ventilation (20.8%), and overall mortality (2.3%), were also similar to those reported in the general population.^{14,27} It is difficult to compare studies evaluating SLE and COVID-19 because these studies are heterogeneous regarding the methodology and characteristics of the study population, especially concerning the disease severity and types of immunosuppressive treatments.²⁸ In the French registry, which compared patients hospitalized with SLE with and without COVID-19, the inpatient mortality rate was 9.5% in the group with COVID-19, four-fold higher than the inpatient mortality of SLE patients hospitalized for other causes.²⁸

In another study, the hospitalization rate was 82%, with 7% in the intensive care unit, and the mortality rate was 14%, with higher rates than those found in the present study. The factors that may possibly explain the different frequencies of severity outcomes of COVID-19 are glucocorticoid doses, number of comorbidities, immunosuppressants, and issues related to infrastructure and access to health.^{11,12}

Cyclophosphamide treatment in patients with SLE is associated with an increased risk of bacterial and nonbacterial infection, impacting the disease morbidity and mortality.²⁹ In the present study, cyclophosphamide significantly increased hospital admission among patients with COVID-19. Poor control of viral infection by the immune system is one of the main factors contributing to COVID-19 severity, as demonstrated by the association between high viral replication and immune dysregulation.³⁰ Cyclophosphamide is a cytotoxic alkylating medication that interferes with lymphocyte proliferation, reducing the production of effector and cytotoxic T cells, as well as autoantibody production.³¹ The response of cytotoxic T lymphocytes is crucial for viral eradication in COVID-19. Patients with severe forms of COVID-19 present with perivascular lymphocytic infiltrates and the depletion of almost all T-cell subtypes.³⁰ SARS-CoV-2 infection presents with clonal expansion of plasma cells, producing specific neutralizing antibodies due to multifaceted B-cell activation.³⁰ Cyclophosphamide reduces antibody production, thus also interfering with the humoral response to the virus.³¹ The COVID-19 Global Rheumatology Alliance also observed worse outcomes in patients with SLE and COVID-19 who were on cyclophosphamide treatment.³²

The present study did not observe worse outcomes in patients treated with rituximab, as reported by some studies.^{32–34} This fact could be explained by the small number of patients in the study who were being treated with this medication. Data from the Global Rheumatology Alliance with 3729 patients with rheumatic disease and confirmed or presumptive COVID-19 demonstrated that the independent factors associated with COVID-19-related

death were age, male sex, hypertension combined with cardiovascular disease, chronic lung disease, and prednisolone-equivalent dosages of ≥ 10 mg/day. Moderate-to-high disease activity (vs. remission/low disease activity) was associated with higher odds of death as were the use of rituximab, sulfasalazine, and immunosuppressants (e.g., azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin, mycophenolate, or tacrolimus), compared with methotrexate monotherapy.³² The nationwide study in Denmark report that the risk for hospitalization was three-fold higher in SLE patients than the general population, hydroxychloroquine and glucocorticoid treatment was associated with hospitalization.³⁵

Hypertension is considered a comorbidity associated with worse COVID-19 outcomes.^{8,36,37} An Italian study evaluated the death certificates of 4691 patients who died because of SARS-CoV-2 infection, showing that hypertension was the most reported comorbidity.³⁸ The prevalence of hypertension in SLE ranges from 9.4% to 77% in several cohorts, depending on the definition used and age group of the studied population. Renal damage secondary to nephritis and glucocorticoid treatment are important causes of hypertension in SLE; however, other mechanisms have been described, such as generalized endothelial dysfunction. Recent studies have also reinforced the role of immune system dysregulation and chronic inflammation in the development and maintenance of hypertension.³⁹ Increased serum concentrations of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF) alpha and interleukin-6, were shown to be associated with hypertension.³⁹ Therefore, endothelial dysfunction and immune dysregulation caused by COVID-19 may further intensify the immune imbalance of hypertensive patients with SLE. Aggressive screening and low blood pressure level thresholds for antihypertensive treatment are usual recommendations for SLE patient care, which should be strongly emphasized in the context of the SARS-CoV-2 pandemic.⁴⁰

Discontinuation of SLE treatment during COVID-19 infection was associated with hospital admission. This outcome should be carefully analyzed, as the variable encompasses different medications with variable half-life and partial or complete discontinuation. The interference from treatment discontinuation in the immune response to infection could occur either through the reactivation of SLE or by unblocking the specific medication pathway with the release of inflammatory cytokines. Several anti-rheumatic drugs have been involved in the COVID-19 approach, such as tocilizumab in the management of severe forms, anti-TNF showing a protective effect, and rituximab associated with a worse prognosis.⁴¹ There is much evidence of a non-protective role of chronic hydroxychloroquine use concerning the severity of COVID-19 in patients with IMRDs.⁴² Large and longitudinal studies are needed to clarify the influence of both maintenance and

discontinuation of SLE treatment on the severity of COVID-19. Current evidence suggests that disease activity itself is a factor associated with a worse outcome in COVID-19 and the discontinuation of immunosuppressive medications is not recommended, although glucocorticoids should always be used in the lowest possible dose.⁴³ The Global Rheumatology Alliance analyses also demonstrated that individuals not receiving treatment for their SLE at the time of COVID-19 diagnosis had poorer outcomes, probably multifactorial, lack of access to SLE care or treatment, or poor adherence with medications.³²

Telemedicine, a strategy that enables the prevision of medical services remotely and that ensures social distancing, increased exponentially during the pandemic.^{44,45} This tool can help in identifying early signs of severity and in avoiding unnecessary admissions in emergency services, when protocols and adequate health professional training are implemented.⁴⁴ No study to date has evaluated the use of telemedicine in the clinical outcomes of COVID-19, but the use of telemedicine has been fundamental to control the spread of the disease in countries such as China, Australia, and the United States.^{44,46} In this study, patients using telemedicine required less frequent hospital care, thus reaffirming its protective effect on progression to severe outcomes in COVID-19. The study has positive points; it is multicenter, with a significant sample size and inclusion of a control group. The results are also representative because the sample included research centers from the five regions of the country.

The cross-sectional design is the main limitation, and the impossibility of performing the RT-PCR and/or the dosage of immunoglobulin (IgM, IgA, and/or IgG) in all patients with flu-like symptoms at the time of this analysis. Clinical and epidemiologic diagnostic criteria were used because this is a real-life study and, at the time of inclusions, the availability to perform specific test for the diagnosis of COVID-10 was scarce. The inclusion of participants in this study occurred between May and December 2020. At that time, Brazil was in an early phase of the epidemic, but with an increasing incidence and growing mortality rates, ranking fourth in the world for number of cases and sixth in absolute number of deaths. In December 2020, there were 56,773 new cases in 24 h and more than 180,000 deaths from the disease.⁴⁷ The local, social, demographic, and political characteristics must be taken into account to analyze the behavior of the epidemic in Brazil, since the country has a large population, distributed unevenly in the territory, with cultural and geographic differences showing marked social inequalities and access to health services, including access to tests for confirmation of the COVID-19 disease.⁴⁸ The vaccination program only started in January 2021. One year after its beginning, 302.5 million doses were applied, representing 89.3% of the eligible Brazilian population

immunized with the 1st dose and 74.1% fully vaccinated.⁴⁷

In conclusion, patients with SLE and COVID-19 engaged less in social isolation, presented more joint and hematological manifestations, used higher doses of prednisone at the moment of COVID-19 infection and reported severe disease activity after infectious by PGA. Cyclophosphamide pulse therapy and a history of hypertension were associated with a higher frequency of hospital admission related to COVID-19. Telemedicine was a useful strategy in these SLE patients. There are still many questions about the influence of SARS-CoV-2 infection on the progression of SLE patients, which can be better answered by longitudinal evaluations. It is also an important goal to characterize immunological deficiencies secondary to SLE, the medications used for SLE treatment, and its comorbidities, which may impair the efficiency of immune responses against SARS-CoV-2. These data reinforce that social isolation policies and care in corticosteroid dosage and judicious use of cyclophosphamide in the management of the disease are necessary.

Acknowledgments

We thank the researchers involved in the centers participating in ReumaCoV-Brasil, the Brazilian Society of Rheumatology and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

Authors' Contributions

All authors contributed equally in all phases of the protocol design, as well as in the preparation and revision of this manuscript.

Declaration of conflicting interests

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

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was funded by the Brazilian Society of Rheumatology, CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit number 07/2020). The funders of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

Ethics approval

The results of this research will be presented in an aggregated form, guaranteeing confidentiality and ensuring that there are no risks to patients' well-being and care. This protocol was approved by the Brazilian Committee of Ethics in Human Research on April 5, 2020 (CAAE 30186820.2.1001.8807; number: 3.933.204), and

registered on the Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR-33YTQC) on June 1, 2020.

Data availability statement

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

ORCID iDs

Joana S Carvalho  <https://orcid.org/0000-0003-3313-370X>

Gilda A Ferreira  <https://orcid.org/0000-0002-1352-7261>

References

1. Abu-Shakra M and Novack V. Mortality and multiple causes of death in systemic lupus erythematosus – role of the death certificate. *J Rheumatol* 2012; 39: 458–460.
2. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2550–2557.
3. Danza A and Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013; 22(12): 1286–1294.
4. Caza T, Oaks Z and Perl A. Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol* 2014; 33(4): 330–363.
5. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayer WC, et al. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(6): 1577–1585.
6. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4): R109.
7. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24(2): 423–456.
8. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2001227.
9. Liu Y, Sawalha AH and Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33(2): 155–162.
10. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; 80: 384–391.
11. Xu C, Yi Z, Cai R, et al. Clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis of global data. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102778.
12. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: first results of ReumaCoV Brasil registry. *RMD Open* 2021; 7(1): e001461.
13. Espinosa G, Prieto-González S, Llevadot M, et al. The impact of SARS-CoV-2 coronavirus infection in patients with systemic lupus erythematosus from a single center in Catalonia. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 1–7.
14. Borges do Nascimento IJ, von Groote TC, O'Mathúna DP, et al. Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: a systematic review and series of meta-analyses. *PLoS One* 2020; 15(9): e0239235.
15. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. Flare, persistently active disease, and serologically active clinically quiescent disease in systemic lupus erythematosus: a 2-year follow-up study. *PLoS One* 2012; 7(9): e45934.
16. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2677–2686.
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1725.
18. Marques C, Kakehasi AM, Gomides APM, et al. A Brazilian cohort of patients with immuno-mediated chronic inflammatory diseases infected by SARS-CoV-2 (ReumaCoV-Brasil registry): protocol for a prospective, observational study. *JMIR Res Protoc* 2020; 9(12): e24357.
19. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(4): c179–c184. DOI: [10.1159/000339789](https://doi.org/10.1159/000339789)
20. Castrejón I, Tani C, Jolly M, et al. Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(5 Suppl 85): 85–95.
21. Jolly M, Pickard AS, Block JA, et al. Disease-specific patient reported outcome tools for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42(1): 56–65.
22. Uribe AG, Vila LM, McGwin G Jr., 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* 2004; 31(10): 1934–1940.
23. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4(4): Cd013574.
24. Ramirez GA, Gerosa M, Beretta L, et al. COVID-19 in systemic lupus erythematosus: data from a survey on 417 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(5): 1150–1157.
25. Ward MM, Marx AS and Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27(3): 664–670.
26. Carfi A, Bernabei R and Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama* 2020; 324(6): 603–605.

27. Zhu J, Ji P, Pang J, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92(10): 1902–1914.
28. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 837–839.
29. Gladman DD. Indicators of disease activity, prognosis, and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6(5): 487–492.
30. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 622–642.
31. Skare TL, Dagostini JS, Zanardi PI, et al. Infections and systemic lupus erythematosus. *Einstein (Sao Paulo)* 2016; 14(1): 47–51.
32. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS, Izadi Z, et al. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance [published online ahead of print, 2022 Feb 16]. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 970–978. DOI: [10.1136/annrheumdis-2021-221636](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221636).
33. Kow CS and Hasan SS. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. *Rheumatol Int* 2020; 40(12): 2117–2118.
34. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. *Rheumatol Int* 2020; 40(12): 2015–202135.
35. Cordtz R, Kristensen S, Dalgaard LPH, et al. Incidence of COVID-19 hospitalisation in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study from Denmark. *J Clin Med* 2021; 10(17): 3842.
36. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(7): 930–942.
37. Wang B, Li R, Lu Z, et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(7): 6049–6057.
38. Grippo F, Navarra S, Orsi C, et al. The role of COVID-19 in the death of SARS-CoV-2-positive patients: a study based on death certificates. *J Clin Med* 2020; 9(11): 3459.
39. Sesso HD, Wang L, Buring JE, et al. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. *Hypertens* 2007; 49(2): 304–310.
40. Molina MJ, Mayor AM, Franco AE, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus and associated comorbidities in Puerto Rico. *J Clin Rheumatol* 2007; 13(4): 202–204.
41. Hyrich KL and Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17(2): 71–72.
42. Pinheiro MM, Pileggi GS, Kakehasi AM, et al. Incidence and risk factors for moderate/severe COVID-19 in rheumatic diseases patients on hydroxychloroquine: a 24-week prospective cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 40: 1258–1266.
43. Mehta P, Gasparyan AY, Zimba O, et al. Systemic lupus erythematosus in the light of the COVID-19 pandemic: infection, vaccination, and impact on disease management. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 1–18.
44. Bokolo Anthony J. Use of telemedicine and virtual care for remote treatment in response to COVID-19 pandemic. *J Med Syst* 2020; 44(7): 132.
45. Timpel P, Oswald S, Schwarz PEH, et al. Mapping the evidence on the effectiveness of telemedicine interventions in diabetes, dyslipidemia, and hypertension: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Med Internet Res* 2020; 22(3): e16791.
46. Keshvaridoost S, Bahaadinbeigy K and Fatehi F. Role of telehealth in the management of COVID-19: lessons learned from previous SARS, MERS, and Ebola outbreaks. *Telemed J E Health* 2020; 26(7): 850–852.
47. Painel Coronavírus. *Secretarias Estaduais de Saúde, Brasil*. <https://covid.saude.gov.br/>. (2020, accessed 20 october 2022).
48. Cavalcante JR, Cardoso-Dos-Santos AC, Bremm JM, et al. COVID-19 in Brazil: evolution of the epidemic up until epidemiological week 20 of 2020. *Epidemiol Serv Saude* 2020; 29(4): e2020376.

4.2 COVID-19 is Associated with Lupus Flare and Persistent Disease Activity: Longitudinal Data From the ReumaCov-Brazil Register Study

Abstract

Background: The study aimed to evaluate flares in systemic lupus erythematosus (SLE) patients over a period of six months after COVID-19. **Methods:** a multicenter, observational, and prospective cohort study. SLE adult patients with COVID-19 (case group) were compared to SLE patients without COVID-19 (control group). Assessments were performed at baseline (V0), immediately after COVID-19 (V1), and three and six months after infection (V2 and V3). Disease activity was evaluated by patient global assessment (PGA) and the modified SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). A flare was defined as increase in SLEDAI-2K score greater than three and persistent disease activity was measured by SLEDAI-2K greater than three over two consecutive visits. **Results:** 715 patients were included, 363 in the case group and 352 in the control group. The case group had a higher mean age (SD) compared with the control group [41 years (12.38) versus 38.8 years (12.07), $p=0.017$]. There were no differences between groups at baseline regarding sex, comorbidities, treatment, or disease activity scores. The control group showed a significant reduction in PGA [0.24 (95% CI: -0.39 to -0.09), $p=0.001$] and SLEDAI-2K [0.85 (95% CI: 0.76 to 0.96) $p=0.010$] throughout the visits (Generalized Estimating Equations regression model) while in the case group the scores remained stable. Case group presented more frequent flares or persistent disease activity [74 (18.5%) versus 33 (10.5%), $p=0.001$]. COVID-19 at any time in the study was linked to a higher chance of a flare or persistent disease activity [OR=1.70 (95% CI: 1.06 to 2.74), $p=0.029$]. **Conclusions:** COVID-19 was associated with worse outcomes (flares and persistent disease activity) in SLE patients.

Key words: lupus, COVID-19, SARS-CoV-2, disease activity.

Introduction

Since the beginning of the pandemic, the impact of COVID-19 on systemic lupus erythematosus (SLE) patients has been a cause for discussion and concern. Infection is one of the leading causes of hospital admission and mortality in SLE patients (1-5). SLE pathogenesis is closely related to a dysregulated interferon type I (IFN-I) response (6), which could trigger an exacerbated response to SARS-CoV-2 infection (7). Furthermore, some factors that lead to a worse prognosis of COVID-19 in the general population (8, 9) are also risk factors for infection complications in SLE patients, such as kidney and lung chronic diseases, use of glucocorticoids, and lymphopenia (3, 10, 11).

Recent studies suggest that SLE patients are at a higher risk for complicated COVID-19 (12, 13). In the Danish registry of SLE patients there was an increased incidence of hospitalization for COVID-19 compared with matched general population groups after adjustment for comorbidities [HR 2.54 (95% CI 1.55 to 4.16)] (12). A study in the North American population also described a higher risk of hospitalization due to COVID-19 in SLE patients when compared to the general population (31% versus 17.7%, $p < 0.001$) (13). A French cohort described a worse prognosis for severe COVID-19 in SLE patients compared to patients without SLE (14).

In the Global Rheumatology Alliance registry, which included 1606 SLE patients with COVID-19, advanced age, male sex, use of glucocorticoids, absence of specific treatment for SLE, chronic kidney disease, cardiovascular disease, and moderate to high disease activity were associated with worse outcomes (15). Baseline analysis of the ReumaCov-Brazil register showed that high blood pressure, recent use of cyclophosphamide, dyspnea at diagnosis, and discontinued use of the SLE drug treatment during the acute phase of infection were associated with a higher risk of hospital admission in SLE patients with COVID-19 (16). Thus, studies suggest that the traditional risk factors for severity outcomes in COVID-19 in general are the same as those in the subgroup of patients with SLE (15, 16).

Incidence, hospitalization, and mortality rates, as well as prognostic factors associated with SARS-CoV-2 infections in SLE patients have already been described (12-16). However, little is known about the impact of COVID-19 in SLE patients over time. The present study aimed to evaluate disease activity in SLE patients with COVID-19 compared to patients without COVID-19 in the first six months after infection.

Patients and methods

The ReumaCoV-Brazil Registry is a multicenter and prospective cohort study, designed to monitor adult immune-mediated rheumatic diseases (IMRD) patients, with and without a diagnosis of COVID-19 (17). SLE patients (American College of Rheumatology 1997 or Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics 2012 criteria) (18, 19), aged over 18 years, included in the registry, were evaluated. The detailed methodology of the registry has been previously published (17), as well as the cross-sectional SLE analysis (16).

SARS-CoV-2 infection was defined by the association of clinical and epidemiological criteria, in accordance with the Brazilian Ministry of Health recommendations, on March 14, 2020 (20) (Figure 1).

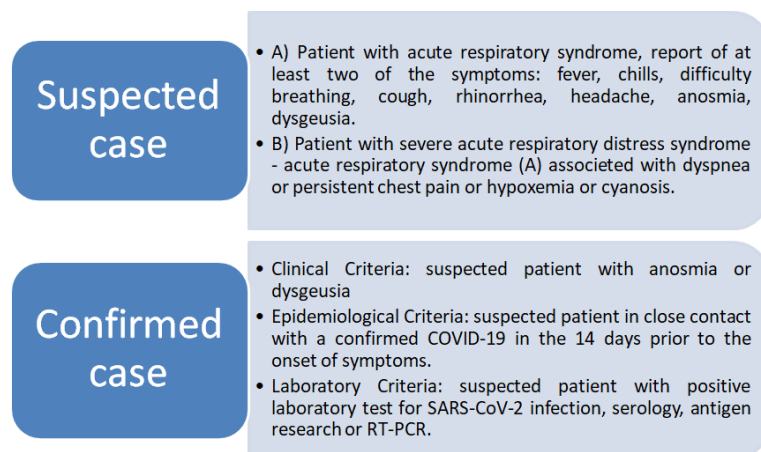


Figure 1: Brazilian Ministry of Health recommendations for COVID-19 diagnosis

Patients in the case group (SLE patients with COVID-19) were compared to the control group (SLE patients without previous or current SARS-CoV-2 infection) regarding demographic data, SLE clinical manifestations, disease activity, thromboembolic events, and treatment. Patients who were diagnosed with COVID-19 during the time of the study migrated to the case group at visits 2 and 3.

Patients were recruited during hospital admissions, outpatient medical appointments, or by telephone contact. Data collection started in April 2020 and ended in 2021. Data collection was carried out during four visits:

- Baseline Visit (V0): SLE variables collected in the medical records during the last face-to-face visit, considering 6 months prior to the inclusion (diagnostic criteria, clinical manifestations, disease activity scores, and SLE treatment).
- Visit 1 (V1): face-to-face visits 4 to 6 weeks after inclusion. Demographic data (gender, age, comorbidities), SLE variables (current manifestations and treatment of SLE, current disease activity scores), and COVID-19 variables (symptoms, severity outcomes, treatment).
- Visit 2 (V2): 3 months after inclusion (± 15 days).
- Visit 3 (V3): 6 months after inclusion (± 15 days).

Disease activity was assessed by the Patient Global Assessment (PGA), a patient reported outcome that ranges from 0 to 10 (21), and the modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K (SLEDAI-2K)(22). Disease activity was defined as SLEDAI-2K greater than 3, persistent disease activity was defined as a modified SLEDAI-2K greater than 3 over two consecutive visits (23-25). Flare was defined as an increase in SLEDAI-2K score greater than 3(24, 26). Other outcomes associated with SLE were also considered, such as changes in drug treatment, daily dose of glucocorticoids, and the emergence of a new clinical manifestation of SLE.

To assess fatigue, “The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale (FACIT-F)” scale was applied at V3 (27). This is a self-report scale, consisting of 13 questions that evaluate the impact of fatigue on patients' daily activities and function; the lower the FACIT-F score, the greater the perception of fatigue (28). “The 21 item Depression Anxiety Stress Scale (DASS-21)” was used to assess anxiety, depression, and stress at V3 (29). This is a 3-axis questionnaire that separately assesses symptoms of depression, anxiety, and stress. The patient responds to each question with a score from 0 to 3. Each axis can present a final score of from 0 to 18-24. According to the score, patients are classified as presenting mild, moderate, severe, and extremely severe depression, anxiety, or stress (29).

All patients agreed to participate in the study and signed the informed consent form. The Registry was approved by the Brazilian Committee of Ethics in Human Research (CAAE 30186820.2.1001.8807) and registered on the Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR-33YTQC). Data were collected using The Research Electronic Data Capture platform (RedCap, <https://www.project-redcap.org/>) (30).

Statistical analysis

Data were analyzed in a descriptive way using absolute and relative frequencies for categorical variables, and quantitative measures (mean, median, standard deviation, and quartiles) for numerical variables. The normality distribution of numerical variables was analyzed using the Kolmogorov–Smirnov test. Associations between two categorical variables were verified using the chi-square or Fisher's exact tests. Comparisons of means between two groups were performed using the Student's t test for independent samples. Comparisons of means between more than two groups were performed using analysis of variance (ANOVA) or the nonparametric Kruskal-Wallis test, depending on the normality of the variables. Dunn-Bonferroni tests were used to locate differences in means. To compare variables over time, the COVID-19 binary response and the covariates PGA, SLEDAI-2K, thrombosis, corticosteroid dose, and new disease manifestations were evaluated using the Generalized Estimating Equations – GEE regression model. Time was defined as visits V0, V1, V2, and V3. Univariate and multivariate logistic regression models were fitted to evaluate the simultaneous effects of demographic, clinical, and treatment characteristics of patients with SLE and COVID-19 considering flare or persistent disease activity as the dependent variable. The variables that showed associations with the dependent variable and that were significant at 20% in the univariate logistic regression were selected for the multivariate models. The goodness of fit of the final model was assessed using the Hosmer-Lemeshow test. A significance level of 5% was used for all statistical tests. Data were exported to SPSS statistical software (IBM® SPSS 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) and R version 4.0.2 (R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

In total, 715 SLE patients were included, 363 in the COVID-19 group and 352 in the control group (Figure 2). The mean age of the COVID-19 group was higher than the control group [41 years (12.38) versus 38.8 years (12.07), $p=0.017$]. There was no difference in relation to sex, duration of SLE, comorbidities, or SLE treatment (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical baseline features of the 715 systemic lupus erythematosus patients

	Case Group (N = 363)	Control Group (N = 352)	P
Age in years (SD)^a	41.0 (12.3)	38.8 (12.1)	0.017
Female, n (%)	329 (90.6)	322 (91.5)	0.693
Comorbidities, n (%)			
Cardiopathy	22 (6.1)	16 (4.5)	0.367
Diabetes mellitus	25 (6.9)	16 (4.5)	0.178
Lung disease	26 (7.2)	15 (4.3)	0.095
Kidney disease	43 (11.8)	55 (15.6)	0.142
Systemic arterial hypertension	119 (32.8)	126 (35.8)	0.396
Obesity	48 (13.2)	44 (12.5)	0.773
APS	38 (10.5)	30 (8.5)	0.711
Current smoker, n (%)	6 (1.7)	14 (4)	0.053
Therapy, n (%)			
Oral glucocorticoids (dose)			
up to 10 mg/Day	132 (36.4)	126 (35.8)	
11 to 20 mg/Day	39 (10.7)	41(11.6)	0.074
>20 mg/Day	32 (8.8)	15 (4.3)	
Antimalarials	300 (82.6)	302 (85.8)	0.248
Azathioprine	90 (24.8)	76 (21.6)	0.311
Mycophenolate mofetil	67 (18.5)	67 (19.0)	0.843
Methotrexate	39 (10.7)	29 (8.2)	0.254
Cyclosporine	3 (0.8)	4(1.1)	0.674
Leflunomide	3 (0.8)	3 (0.9)	0.970
Cyclophosphamide pulse therapy	11 (3.0)	10 (2.8)	0.881
Methylprednisolone pulse therapy	8 (2.2)	6 (1.7)	0.630
Belimumab	10 (2.8)	13 (3.7)	0.477
Rituximab	9 (2.5)	8 (2.3)	0.856

^a Mean (standard deviation). APS: antiphospholipid syndrome

As described in the study flowchart (Figure 2), there was a sample loss rate of 36% from V1 to V2 and 42% from V1 to V3. In the period between V1 and V2, 21 patients in the control group presented with COVID-19 and migrated to the case group. Between V2 and V3, 21 patients in the control group presented with COVID-19 and migrated to the case group.

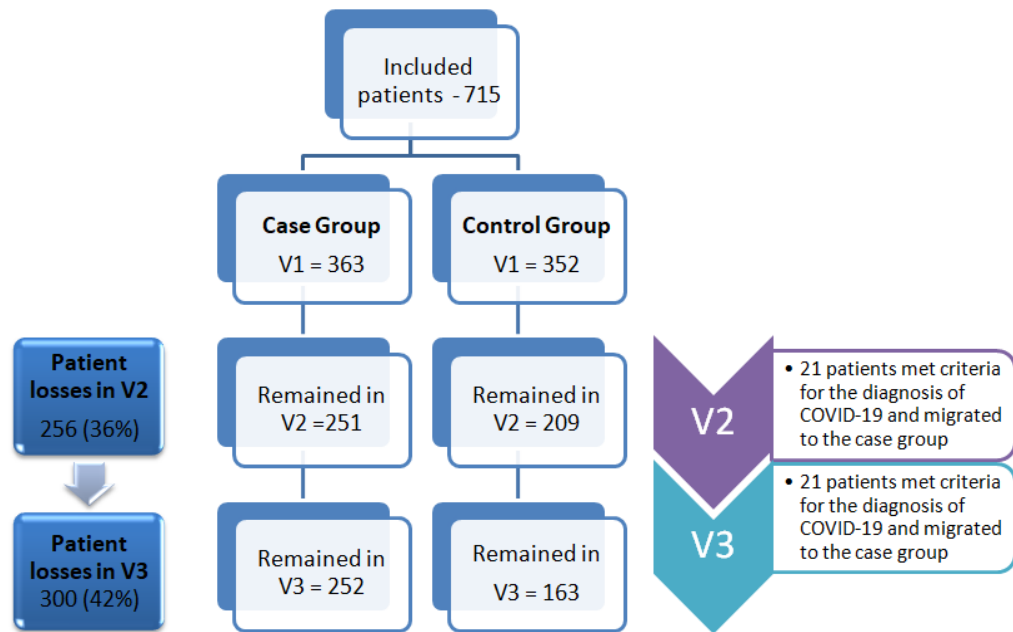


Figure 2: Disposition of the patients during follow up.

V1 = visit 1; V2= visit 2; V3= visit 3

Of the 363 patients in the case group, 218 (60.2%) had positive tests for COVID-19 (RT-PCR and/or a reagent result for immunoglobulin and/or rapid SARS-CoV-2 antigen detection test). One hundred and thirteen (31.3%) patients required hospital care, 43 (38.0%) were treated in the emergency room and discharged to go home, 47 (41.6%) were admitted to the hospital ward, 24 (21.2%) to the intensive care unit (ICU), and 19 (2.7%) required invasive ventilatory support. Fourteen (3.9%) deaths were associated with COVID-19.

The comparative analysis of clinical variables in SLE patients with and without COVID-19 are presented in Table 2. A higher PGA median was observed in the case group when compared to the control group at V2 [2.0 (0-10) vs 1.0 (0-10), $p=0.042$] and at V3 [2.0 (0-10) vs 1.0 (0-10), $p=0.019$]. The case group had a higher median SLEDAI-2K score at V1 [2.0 (0-39) vs 1.0 (0-54), $p=0.028$], but the difference was not maintained at V2 and V3.

Patients with COVID-19 had higher PGA and SLEDAI-2K scores than patients without COVID-19 (Figure 3). In the control group, at each new visit, the PGA decreased, on average, by 0.24 units (95% CI: -0.39 to -0.09) and the SLEDAI-2K score decreased by 15% (95%CI: 4 to 24%). In the case group the PGA and SLEDAI-2K score remained stable, without significant variations during the follow-up. The case group presented higher frequency of patients classified as flare or persistent activity of disease (18.5% versus 10.5%, $p=0.001$) (Table 2).

Table 2: Clinical variables over time in SLE patients with and without COVID-19

	Case Group	Control Group	p
SLEDAI-2K per visit			
V0	4.8±7.4 (2.0/0-40)/201	4.2±6.7 (2.0/0-54)/172	0.664 ¹
V1	5.0±7.7 (2.0/0-39)/205	3.5±6.6 (1.0/0-54)/182	0.028¹
V2	5.1±8.1(2.0/0-42)/124	3.5±5.7 (1.0/0-39)/101	0.236 ¹
V3	3.6±6.2 (2.0/0-37)/134	2.4±3.8 (1.0/0-18)/88	0.273 ¹
PGA (0-10)*per visit			
V0	2.6±2.7 (2.0/0-10)/279	2.6±2.8 (2.0/0-10)/243	0.736 ¹
V1	2.8±2.9 (2.0/1-10)/280	2.5±2.6 (2.0/0-10)/257	0.202 ¹
V2	2.8±2.8 (2.0/0-10)/202	2.1±2.5 (1.0/0-10)/157	0.042¹
V3	2.8±2.9 (2.0/0-10)/222	1.9±2.4 (1.0/0-10)/137	0.019¹
SLEDAI-2K binary classification			
Flare or persistent disease activity	74 (18.5)	33 (10.5)	0.028³
No flare neither persistent disease activity	142 (35.5)	111 (35.5)	0.576 ³

Thrombosis¹

V1	6 (2.0)/297	2 (0.8)/265	0.292 ²
V2	2 (0.9)/215	0 (0.0)/168	0.506 ²
V3	5 (2.2)/230	0 (0.0)/142	0.161 ²

New disease manifestations¹

V2	20 (9.4)/213	5 (3.0)/168	0.012³
V3	22 (9.6)/230	4 (2.8)/143	0.012³
COVID-19 Vaccine	22 (14.2%) / 155	49 (29.7%) / 165	0,710
One dose	14 (9.0%) / 155	25 (15%) / 165	
Two doses	8 (5.2%) / 155	24 (14.5%) / 165	

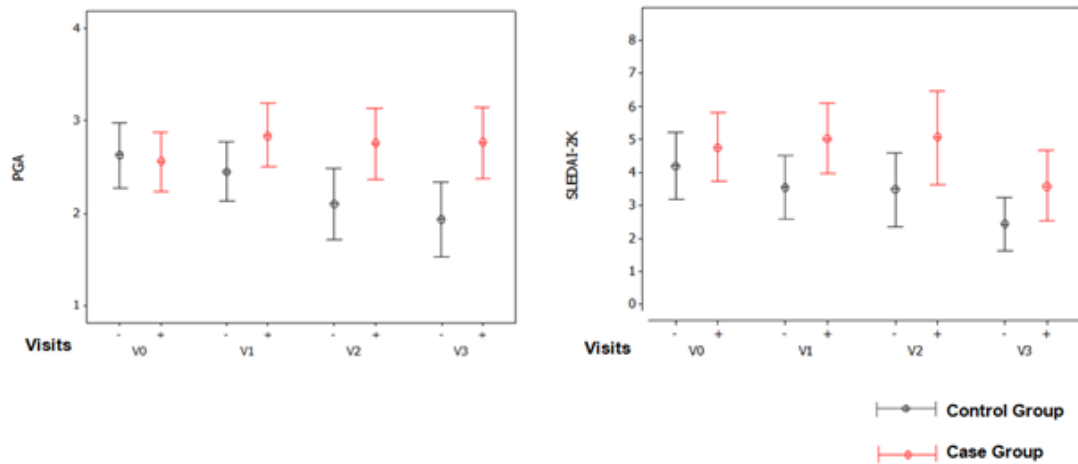
V0: baseline. V1: face-to-face visit 4–6 weeks after the SARS-CoV-2 infection. V2: visit 2, 3 months after inclusion (± 15 days). V3: visit 3, 6 months after inclusion (± 15 days). PGA: Patient Global Assessment. SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K. CNS: central nervous system.

1: Mann-Whitney; 2: Fisher's Exact Test; 3: Pearson's chi-square test;

*mean $\pm$ standard deviation (median/minimum- maximum)

¹Absolute number (%)

There were no differences between the groups regarding the frequency of new thromboembolic events. The frequency of new SLE manifestations was higher in the case group compared with patients in the control group at V2 [20 (9.4%) versus 5 (3.0%), $p=0.012$] and V3 [22 (9.6%) versus 4 (2.8%), $p=0.012$]. In the COVID-19 group, 11 severe disease manifestations (nephritis, neurological, vasculitis, pneumonitis, and myositis) were described at V2 and eight at V3, while in the case group there was only one severe disease manifestation (nephritis). Patients with COVID-19 were 3.7 (95% CI: 1.2 to 10.9) times more likely to have new SLE disease manifestations compared to patients without COVID-19 (Table 2).



	Coef.	Stand Er.	p	PR	CI _{95%}
PGA Case Group	0.06	0.07	0.410		-0.08 a 0.19
PGA Control Group	-0.24	0.08	0.001		-0.39 a -0.09
SLEDAI-2K Case Group	-0.07	0.05	0.149	0.93	0.84 a 1.02
SLEDAI-2K Control Group	-0.16	0.06	0.010	0.85	0.76 a 0.96

Figure 3: Variation in Global Patient Assessment (PGA) and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2k (SLEDAI-2K) during follow up. Generalized Estimating Equations (GEE) regression model.

Coef.: Coefficient; Stand Er: standard error; PR: Prevalence Ratio; 95% IC: 95% confidence interval.

The DASS21A median was higher in the case group. There was no difference in the FACIT-F, DASS21D and DASS21S scores (mean/median) between the groups (Table 3). However, in the qualitative assessment, the case group had higher frequency of patients classified as extremely severe depression, anxiety and stress symptoms when compared to the control group ($p=0.014$, $p=0.012$, and $p=0.014$ respectively) (Figure 4). There were no associations between FACIT-F and DASS21 and the other characteristics of interest (age, sex, comorbidities, SLEDAI-2K). There was a weak correlation between DASS21A and PGA (0.139, $p=0.033$).

Table 3. Comparison between groups in relation to FACIT-F and DASS21 scores

	Case Group n = 162	Control Group n= 85	p
FACIT-F	36.1 ± 10.2 (38,0)	38.7 ± 9.5 (40.0)	0.064*
DASS 21D	6 (0-42)	4 (0-32)	0.065**
DASS 21^a	8 (0-42)	4 (0-32)	0.001**
DASS 21S	12 (0-42)	8 (0-38)	0.126**

FACIT-F = The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale (mean +/- SD). DASS 21 = The 21 item Depression Anxiety Stress Scale (median (min-max)). D=depression; A = anxiety; S = stress. * T test; ** Mann Whitney

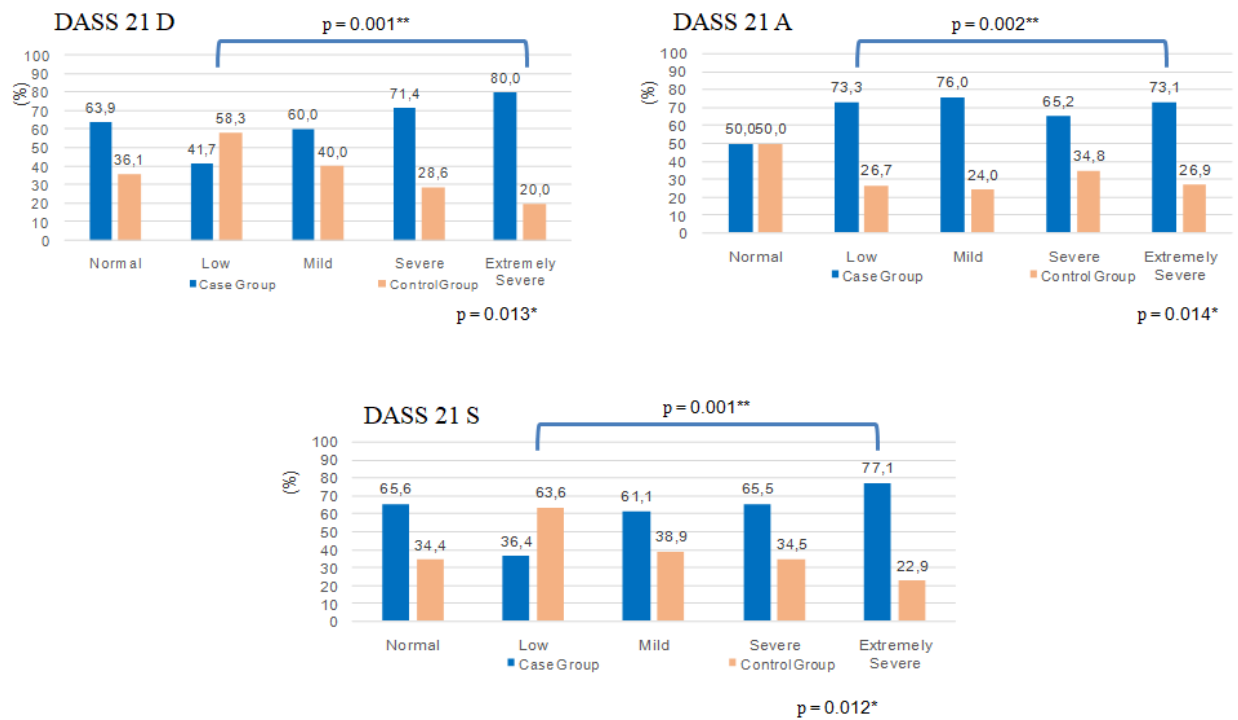


Figure 4: Bar graph of the DASS21 scale classification comparing patients from the case and control groups, in the 3 axes of analysis.

* Fisher's exact test; ** Bonferroni test, DASS 21 = The 21 item Depression Anxiety Stress Scale [median (min-max)]. D=depression; A = anxiety; S = stress

Of the 715 patients included, 391 had information about SLEDAI-2K at two moments and 361 could be classified as flare or persistente activity versus no flare neither persistente activity (Table 2). Table 4 presents the univariate logistic regression model. Comorbidities, lung disease, COVID-19, and vaccination against COVID-19 were indicated to be part of the initial multivariate regression model. In the final multivariate model, having COVID-19 was associated with a greater chance of flare than patients who had never had COVID-19 [OR:1.70 (95% CI: 1.06 to 2.74), $P = 0.029$] (Tabel 5).

Table 4 - Univariate logistic regression models considering flare or persistent activity as dependent variable

	Coef.	Standard error	p	OR	CI_{95%}
Age (years)	-0.01	0.01	0.264	0.99	0.97; 1.01
Sex (male)	-0.27	0.45	0.555	0.77	0.32; 1.86
Comorbidities					
None				1.00	
One	0.13	0.26	0.621	1.14	0.69; 1.88
More than one	0.40	0.33	0.220	1.49	0.79; 2.82
Cardiopathy	0.26	0.52	0.621	1.29	0.47; 3.59
Diabetes mellitus	0.08	0.51	0.871	1.09	0.40; 2.94
Lung disease	0.89	0.55	0.104	2.44	0.83; 7.12
Kidney disease	0.34	0.35	0.324	1.41	0.71; 2.78
Systemic arterial hypertension	0.14	0.24	0.558	1.15	0.72; 1.85
Obesity	0.06	0.34	0.852	1.07	0.54; 2.10
Current smoker (yes)	0.57	0.77	0.459	1.77	0.39; 8.05
Antimalarials	0.04	0.30	0.894	1.04	0.58; 1.88
COVID-19 (yes)	0.53	0.24	0.029	1.70	1.06; 2.74
COVID-19 Vaccination (yes)	-0.36	0.26	0.179	0.70	0.42; 1.18

Coef: Coefficient; OR: OddsRatio; 95%CI: 95% confidence interval

Table 5 - Initial and final logistic regression model considering flare or persistent disease activity as the dependent variable

	Initial Model		Final Model			
	OR (CI _{95%})	p	OR (CI _{95%})	p	OR (CI _{95%})	p
Comorbidities						
One	1.01 (0.59; 1.73)	0.965				
More than one		0.656				
Lung Disease			1.92 (0.60; 6.16)	0.274		
COVID-19 (yes)	1.50 (0.91; 2.48)	0.114	1.48 (0.89; 2.45)	0.131	1.70 (1.06; 2.74)	0.029
COVID-19 Vaccination (yes)	0.72 (0.43; 1.22)	0.219	0.72 (0.43; 1.21)	0.212		
Coef: Coefficient; OR: OddsRatio; 95%CI: 95% confidence interval						

Discussion

Our study showed, in a longitudinal analysis, the impact of COVID-19 on disease activity in SLE patients. SLE patients with COVID-19 had greater disease activity scores shortly after the infectious condition compared to the control group, followed by a trend towards stability, while SLE patients without COVID-19 had reduced disease activity over time. Patients with COVID-19 also presented greater frequency of flare or persistent disease activity and greater frequency of new disease manifestations.

Infectious agents are potent inducers of autoimmunity, and it is known that many pathogens, including viruses, bacteria, and fungi, are associated with abnormal immune responses in genetically susceptible individuals through molecular mimicry, epitope dissemination, and bystander activation, among others (31). Furthermore, patients with SLE present peculiarities, such as intense immunosuppression, association with several comorbidities, prolonged use of corticosteroid, disturbance in the interferon pathway, and dysregulation of innate immunity, that directly interfere with the response to viral infections,

amplifying this autoimmunity-inducing chain, which justifies the association of infection with a flare and SLE recurrence (32). A study that evaluated 56 patients with SLE and infection observed that 20 (35.7%) developed worsening disease activity after the infectious event (33). Ramos-Casals et al. retrospectively evaluated 88 viral infections in SLE patients and observed these viral infection induction SLE disease in 17 (19.3%) naïve patients and was associated with flare in 18 (20.5%) patients (34).

Few studies have evaluated the impact of COVID-19 on SLE disease activity (35-37). A retrospective study showed SLE patients had higher SLEDAI-2K scores three months after COVID-19 compared SLE patients without COVID-19 (7.3 versus 4.1, $p < 0.001$) (35). Tharwat et al. in a cross-sectional study, evaluated 32 patients with SLE and COVID-19 and observed that half of the patients presented a flare after infection (36). Case reports have associated COVID-19 with severe SLE activity (cerebritis, pneumonitis, severe thrombocytopenia) in the immediate post-COVID-19 period (up to one month after the onset of symptoms) (38-41). Patil et al. followed 1379 patients with SLE for 6 months during the first wave of the COVID-19 pandemic in India. In that study, 36 patients developed COVID-19 (2.6%), and no association was found between infectious condition and organ-specific disease activity (kidney and central nervous system), but the authors did not perform a global assessment of SLE activity (37). The present study, in addition to assess global disease activity, monitored specific organ manifestations, an important positive point. The case group presented higher frequencies of flares, new and serious manifestations of the disease, such as vasculitis, neurolupus, and nephritis, when compared to the control group. To date, no prospective studies in the literature have monitored the impact of COVID-19 on patients with SLE, considering a flare as the primary outcome.

The result of the final logistic regression model confirms the hypotheses that COVID-19 is associated with worse outcomes in SLE. In this sample of SLE patients, having COVID-19 was independently associated with a higher chance of developing flare or persistent disease activity. The presence of the control group was fundamental in this study, as the management of SLE during the COVID-19 pandemic presented numerous challenges that could directly impact disease activity, such as access to health services, access to specific medications, and the low supply of hydroxychloroquine, among others (36), especially in developing countries like Brazil.

In relation to PGA, the differences between the groups were observed specifically at V2 and V3 (three and six months after infection), although the longitudinal analysis demonstrated that the perception of disease activity reduced significantly over time in the

control group. As the PGA is a self-reporting tool, it is essential to consider whether there is an impact from long COVID-19 in this analysis.

Long COVID-19, or post-COVID-19 syndrome, is a condition that occurs in individuals with probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually three months after the onset of COVID-19, with symptoms that persist for at least two months, and that cannot be justified by alternative diagnoses (42). Common symptoms of long COVID-19 are fatigue, dyspnea, cognitive dysfunction with significant impact on quality of life, arthralgia, myalgia, and mood disorders (43) (44). Symptoms may emerge after initial recovery from an acute episode of COVID-19 or persist from initial illness; may be continuous, intermittent, or recurrent (42). It is estimated that 31 to 69% of patients with acute infection develop persistent symptoms compatible with long COVID-19 (45), and the risk factors described are age, female gender, pre-existing diseases, and pre-existing psychiatric illness (43).

Therefore, long COVID is included in the differential diagnosis of a flare in patients with SLE. Furthermore, patients with SLE may be at greater risk of developing long COVID-19 due to the higher prevalence in females, the high prevalence of associated comorbidities, and the association with mood disorders (figure 4). The SLEDAI-2K does not suffer much of an impact from long COVID-19 as it is an objective assessment carried out by a specialist. Academic centers with expertise in caring for patients with IMRD participated in this study. However, the possible impact of long COVID-19 symptoms on the PGA must be considered, although there was no association between PGA at V3 and FACIT-F or DASS21. The fact that the scales were only applied at V3 may have influenced this analysis. As this is a real-life study that followed the evolution of the pandemic in real time, long COVID-19 and the association between COVID-19 and mood disorders were not yet known at the time of initial data collection, therefore, the FACIT-F and DASS21 scores were performed only at V3.

In the current study, the COVID-19 group showed a higher prevalence of depression, anxiety, and stress classified as extremely severe. Santos-Ruiz et al., evaluated the impact of social isolation and the emerging pandemic on the mental health of patients with SLE and observed higher levels of stress, anxiety, and depression, when compared to pre-isolation rates (46). An American cohort that followed 97 patients with SLE at the beginning of the COVID-19 pandemic observed anxiety in 47.5%, depression in 48.3%, and worse scores in measures of pain intensity, fatigue, and cognitive abilities in almost 40% of patients. Furthermore, having previous anxiety was associated with a greater risk of worsening parameters (47). A case control study evaluated anxiety and depression in SLE patients with and without COVID-19 and also observed a higher prevalence of depression and anxiety symptoms in the

COVID-19 group (35). El-Khalik et al. also observed an association between depression, disease activity, and damage (35).

No association was observed between FACIT-F and disease activity scores or the three domains of DASS21. Previous studies have associated fatigue in SLE with depression, anxiety, disease activity, and pain (48-50). The FACIT-F is a validated scale for use in SLE (27), although it is a self-report tool and has interpretation limitations, such as educational level, it has clinical applicability and association with disease activity and quality of life (51).

Our results have a real impact on clinical practice. COVID-19 can interfere with the evolution of patients with SLE and, therefore, these patients need to be closely monitored in the first six months after infection. In addition to monitoring the disease itself, it is essential to investigate symptoms associated with long COVID-19 and evaluate symptoms of depression, anxiety, and stress. Early intervention, whether in the manifestation of disease activity or in addressing mood disorders, has a positive impact and improves the outcome of patients with SLE, in addition to reducing damage associated with the disease (52, 53).

The positive points of the study are the robust sample of patients with SLE and COVID-19, the prospective design, and the presence of a control group, in addition to its national representation, this is a multicentric study with representatives in all five regions of Brazil. The study limitations are inherent to its nature as a real-life study, as there was a significant loss of patients throughout the visits and the absence of a confirmatory test for COVID-19 in part of the sample. At the time of data collection, the availability of confirmatory tests for COVID-19 in Brazil was scarce. As future perspectives, there is a proposal to extend the follow-up period and blood samples have been stored to evaluate seroconversion and vaccine response in this sample of patients.

Conclusion:

COVID-19 increased the risk of a flare or persistent disease activity in this sample of SLE patients and was associated with a higher frequency of new manifestations of the disease. Patients with SLE and COVID-19 had higher scores of depression, anxiety, and stress, indicate the need for a more accurate and frequent psychological approach.

Bibliographic references

1. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(4):21.
2. Lee J, Dhillon N, Pope J. All-cause hospitalizations in systemic lupus erythematosus from a large Canadian referral centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(5):905-9.

3. Lee JW, Park DJ, Kang JH, Choi SE, Yim YR, Kim JE, et al. The rate of and risk factors for frequent hospitalization in systemic lupus erythematosus: results from the Korean lupus network registry. *Lupus*. 2016.
4. Dhital R, Pandey RK, Poudel DR, Oladunjoye O, Paudel P, Karmacharya P. All-cause hospitalizations and mortality in systemic lupus erythematosus in the US: results from a national inpatient database. *Rheumatol Int*. 2020;40(3):393-7.
5. Oud L. Epidemiology and outcomes of sepsis among hospitalizations with systemic lupus erythematosus admitted to the ICU: a population-based cohort study. *J Intensive Care*. 2020;8:3.
6. Sim TM, Ong SJ, Mak A, Tay SH. Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5).
7. Kim YM, Shin EC. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Exp Mol Med*. 2021;53(5):750-60.
8. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(12):1123-38.
9. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(42):1528-34.
10. Chen D, Xie J, Chen H, Yang Y, Zhan Z, Liang L, et al. Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1650-6.
11. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*. 2019;28(9):1101-10.
12. Cordtz R, Kristensen S, Dalgaard LPH, Westermann R, Duch K, Lindhardsen J, et al. Incidence of COVID-19 Hospitalisation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study from Denmark. *J Clin Med*. 2021;10(17).
13. Bruera S, Lei X, Zhao H, Yazdany J, Chavez-MacGregor M, Giordano SH, et al. Risks of mortality and severe coronavirus disease 19 (COVID-19) outcomes in patients with or without systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1).

14. Mageau A, Papo T, Ruckly S, Strukov A, van Gysel D, Sacre K, et al. Survival after COVID-19-associated organ failure among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):569-74.
15. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS, Izadi Z, Duarte-García A, Reátegui-Sokolova C, Clarke AE, et al. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(7):970-8.
16. Carvalho JS, Dos Reis Neto ET, Kakehasi AM, Ribeiro SL, Studart SA, Martins FP, et al. Factors associated with poor outcomes in SLE patients with COVID-19: Data from ReumaCoV-Brazil register. *Lupus.* 2023;32(1):42-53.
17. Marques C, Kakehasi AM, Gomides APM, Paiva EDS, Dos Reis Neto ET, Pileggi GCS, et al. A Brazilian Cohort of Patients With Immuno-Mediated Chronic Inflammatory Diseases Infected by SARS-CoV-2 (ReumaCoV-Brasil Registry): Protocol for a Prospective, Observational Study. *JMIR Res Protoc.* 2020;9(12):e24357.
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
19. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
20. Saúde Md. Boletim Epidemiológico – Doença pelo Coronavírus 2019. Ampliação da Vigilância, Medidas não Farmacológicas e Descentralização do Diagnóstico Laboratorial. Brasil: Ministério da Saúde do Brasil; 2020.
21. Rogers JL, Eudy AM, Pisetsky D, Criscione-Schreiber LG, Sun K, Doss J, et al. Using Clinical Characteristics and Patient-Reported Outcome Measures to Categorize Systemic Lupus Erythematosus Subtypes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(3):386-93.
22. Uribe AG, Vila LM, McGwin G, Jr., Sanchez ML, Reveille JD, Alarcon GS. 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.* 2004;31(10):1934-40.
23. Peschken CA, Wang Y, Abrahamowicz M, Pope J, Silverman E, Sayani A, et al. Persistent Disease Activity Remains a Burden for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2019;46(2):166-75.

24. Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, Niewold TB, Munroe ME. Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers. *J Autoimmun.* 2021;119:102615.
25. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27(2):377-9.
26. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Miranda F, Truglia S, Massaro L, et al. Flare, persistently active disease, and serologically active clinically quiescent disease in systemic lupus erythematosus: a 2-year follow-up study. *PLoS One.* 2012;7(9):e45934.
27. Raymond K, Park J, Joshi AV, White MK. Patient Experience With Fatigue and Qualitative Interview-Based Evidence of Content Validation of The FACIT-Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Ther.* 2021;8(1):541-54.
28. Williams-Hall R, Berry P, Williamson N, Barclay M, Roberts A, Gater A, et al. Generation of evidence supporting the content validity of SF-36, FACIT-F, and LupusQoL, and novel patient-reported symptom items for use in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE with lupus nephritis (LN). *Lupus Sci Med.* 2022;9(1).
29. Henry JD, Crawford JR. The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol.* 2005;44(Pt 2):227-39.
30. Moccia MC, Giugliano DN, McClane SJ. A Novel REDCap Database for the Organization and Analysis of NAPRC-Associated Patient Data. *Curr Probl Surg.* 2023;60(11):101379.
31. Jung JY, Suh CH. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):429-38.
32. Quaglia M, Merlotti G, De Andrea M, Borgogna C, Cantaluppi V. Viral Infections and Systemic Lupus Erythematosus: New Players in an Old Story. *Viruses.* 2021;13(2).
33. Naceur I, Skhiri S, Ben Achour T, Said F, Smiti M, Ben Ghorbel I, et al. [Not Available]. *Tunis Med.* 2023;101(11):821-5.
34. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(6):311-8.
35. Abd El-Khalik DM, Eltohamy M. Post-COVID-19 depression and anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2023;32(8):974-82.
36. Tharwat S, Mohamed SZ, Nassar MK. Challenges of Egyptian patients with systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Reumatologia.* 2021;59(4):237-43.

37. Patil A, Shobha V, Shenoy P, S C, Kumar S, Daware M, et al. Risk factors associated with COVID-19 in systemic lupus erythematosus: Results from a longitudinal prospective cohort. *Lupus*. 2023;32(4):560-4.
38. Alharthy A, Faqihi F, Nasim N, Noor A, Akhtar S, Balshi A, et al. COVID-19 in a patient with a flare of systemic lupus erythematosus: A rare case-report. *Respir Med Case Rep*. 31. England: © 2020 The Author(s). 2020. p. 101252.
39. Khalid MZ, Rogers S, Fatima A, Dawe M, Singh R. A Flare of Systemic Lupus Erythematosus Disease After COVID-19 Infection: A Case of Lupus Cerebritis. *Cureus*. 2021;13(7):e16104.
40. Fekih-Romdhane F, Ghrissi F, Hallit S, Cheour M. New-onset acute psychosis as a manifestation of lupus cerebritis following concomitant COVID-19 infection and vaccination: a rare case report. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):419.
41. Kondo Y, Kaneko Y, Oshige T, Fukui H, Saito S, Okayama M, et al. Exacerbation of immune thrombocytopenia triggered by COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 80. England2021. p. e77.
42. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e7.
43. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci*. 2022;18(12):4768-80.
44. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93-135.
45. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5.
46. Santos-Ruiz A, Montero-López E, Ortego-Centeno N, Peralta-Ramírez MI. Effect of COVID-19 confinement on the mental status of patients with systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021;156(8):379-85.
47. Kasturi S, Price LL, Paushkin V, Salmon JE, McAlindon TE, Mandl LA. Impact of the first wave of the COVID-19 pandemic on systemic lupus erythematosus patients: Results from a multi-center prospective cohort. *Lupus*. 2021;30(11):1747-55.
48. Azizoddin DR, Gandhi N, Weinberg S, Sengupta M, Nicassio PM, Jolly M. Fatigue in systemic lupus: the role of disease activity and its correlates. *Lupus*. 2019;28(2):163-73.
49. Pinto B, Dhooria A, Grover S, Jolly M, Raj JM, Sharma A. Fatigue and its correlates in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2021;40(3):905-11.

50. Li HJ, Du Q, Wang SY, Guan SQ, Zhan HH, Tian W, et al. [The application and influence factors of FACIT Fatigue Scale in SLE patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97(35):2775-8.
51. Holloway L, Humphrey L, Heron L, Pilling C, Kitchen H, Højbjørre L, et al. Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psychometric performance. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:116.
52. Ward MM, Lotstein DS, Bush TM, Lambert RE, van Vollenhoven R, Neuwelt CM. Psychosocial correlates of morbidity in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26(10):2153-8.
53. Emamikia S, Oon S, Gomez A, Lindblom J, Borg A, Enman Y, et al. Impact of remission and low disease activity on health-related quality of life in patients with

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento do impacto da COVID-19 na evolução dos pacientes com LES e o papel das características clínicas da doença no curso da infecção tornaram-se primordiais para a determinação de estratégias de prevenção e cuidado. Neste estudo, que avaliou uma amostra robusta de pacientes brasileiros com LES, a frequência de internação por COVID-19 foi semelhante às taxas observadas na população geral. Entretanto, pulsoterapia recente com ciclofosfamida, hipertensão arterial, presença de dispneia ao diagnóstico e suspensão do tratamento do LES à infecção foram associados à maior risco de internação, enquanto telemedicina teve um papel protetor. Na análise longitudinal, concluiu-se que pacientes com COVID-19 tiveram maior frequência de exacerbações ou atividade persistente da doença. Além disso, depressão, ansiedade e estresse grave foram mais frequentes nos pacientes com COVID-19 quando comparados ao grupo controle.

O estudo tem limitações, mas importantes pontos positivos. As limitações são inerentes à natureza de um estudo de registro de vida real, pois houve perda significativa de pacientes ao longo dos atendimentos e ausência de teste confirmatório para COVID-19 em parte da amostra. No momento da coleta de dados, a disponibilidade de testes confirmatórios para COVID-19 no Brasil era escassa. Como pontos positivos, ressaltamos:

- A amostra robusta, 715 pacientes com LES.
- O desenho longitudinal, multicêntrico com representantes das cinco regiões do Brasil.
- Inclusão de centros médicos com experiência no tratamento de doenças reumáticas imunomediadas.

A presença do grupo controle foi fundamental, pois o manejo do LES durante a pandemia COVID-19 apresentou inúmeros desafios que poderiam impactar diretamente a atividade da doença, como o acesso aos serviços de saúde, o acesso a medicamentos específicos e a baixa oferta de medicamentos como a hidroxicloroquina.

Estes resultados possuem um importante impacto na prática clínica. A COVID-19 pode interferir na evolução dos pacientes com LES e, portanto, os pacientes precisam ser acompanhados de perto, especialmente, nos primeiros meses após a infecção. Além de monitorar a doença em si, é fundamental investigar sintomas de depressão, ansiedade e estresse. A intervenção precoce, seja na manifestação da atividade da doença ou no tratamento

dos transtornos de humor, apresenta impacto positivo na evolução dos pacientes com LES, além de reduzir os danos associados à doença.

Como perspectivas futuras, existe a proposta de avaliar pacientes do registro após quatro anos de infecção por SARS-CoV-2 para pesquisa de desfechos clínicos a longo prazo, informações sobre vacinação contra SARS-CoV-2 e reincidência da COVID-19. Será avaliado também a soroconversão e a resposta vacinal dos pacientes com DRIM nas amostras de sangue que foram armazenadas.

REFERÊNCIAS

- ABD EL-KHALIK, D.; ELTOHAMY, M. Post-COVID-19 Depression and Anxiety in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus**, [s. l.], v. 32, n. 8, p. 974-982, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1177/09612033231181663>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09612033231181663>. Acesso em: 26 jul. 2024.
- ALHARTHY, A.; FAQIHI, F.; NASIM, N.; NOOR, A.; AKHTAR, S.; BALSHI, A.; BALHAMAR, A.; ALGAHTANI, S.; MEMISH, Z.; KARAKITSOS, D. COVID-19 in a Patient with a Flare of Systemic Lupus Erythematosus: A rare case-report. **Respiratory Medicine Case Reports**, [s. l.], v. 31, p. 101252, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7557168/>. Acesso em: 26 jul. 2024.
- ANDERSEN, K.; BATES, B.; RASHIDI, E.; OLEX, A.; MANNON, R.; PATEL, R.; SINGH, J.; SUN, J.; AUWAERTER, P.; NG, D.; SEGAL, J.; GARIBALDI, B.; MEHTA, H.; ALEXANDER, G. Long-term Use of Immunosuppressive Medicines and In-hospital COVID-19 Outcomes: A Retrospective Cohort Study Using Data from the National COVID Cohort Collaborative. **Lancet Rheumatology**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. e33-e41, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00325-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00325-8). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(21\)00325-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(21)00325-8/fulltext). Acesso em: 26 jul. 2024.
- ANNAPUREDDY, N.; DEVILLIERS, H.; JOLLY, M. Patient-Reported Outcomes in Lupus Clinical Trials with Biologics. **Lupus**, [s. l.], v. 25, n. 10, p. 1111-1121, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203316652494>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203316652494>. Acesso em: 26 jul. 2024.
- ANNAPUREDDY, N.; JOLLY, M. Patient-Reported Outcomes in Lupus. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 351-378, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.04.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889857X21000193>. Acesso em: 26 jul. 2024.
- ANTONY, A.; CONNELLY, K.; DE SILVA, T.; EADES, L.; TILLET, W.; AYOUB, S.; MORAND, E. Perspectives of Patients with Rheumatic Diseases in the Early Phase of COVID-19. **Arthritis Care & Research**, [s. l.], v. 72, n. 9, p. 1189-1195, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24347>. Disponível em: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24347>. Acesso em: 26 jul. 2024.
- ARINGER, M.; COSTENBADER, K.; DAIKH, D.; BRINKS, R.; MOSCA, M.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; SMOLEN, J.; WOFSY, D.; BOUMPAS, D.; KAMEN, D.; JAYNE, D.; CERVERA, R.; COSTEDOAT-CHALUMEAU, N.; DIAMOND, B.; GLADMAN, D.; HAHN, B.; HIEP, F.; JACOBSEN, S.; KHANNA, D.; LERSTRØM, K.; MASSAROTTI, E.; MCCUNE, J.; RUIZ-IRASTORZA, G.; SANCHEZ-GUERRERO, J.; SCHNEIDER, M.; UROWITZ, M.; BERSIAS, G.; HOYER, B.; LEUCHTEN, N.; TANI, C.; TEDESCHI, S.; TOUMA, Z.; SCHMAJUK, G.; ANIC, B.; ASSAN, F.; CHAN, T.; CLARKE, A.; CROW, M.; CZIRJÁK, L.; DORIA, A.; GRANINGER, W.; HADA-KISS, B.; HASNI, S.; IZMIRLY, P.; JUNG, M.; KUMÁNOVICS, G.; MARIETTE, X.; PADJEN, I.; PEGO-REIGOSA, J.;

ROMERO-DIAS, J.; FERNÁNDEZ, I.; SEROR, R.; STUMMVOLL, G.; TANAKA, Y.; TEKTONIDOU, M.; VASCONCELOS, C.; VITAL, E.; WALLACE, D.; YAVUZ, S.; MERONI, P.; FRITZLER, M.; NADEN, R.; DÖRNER, T.; JOHNSON, S. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, [s. l.], v. 71, n. 9, p. 1400-1412, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40930>. Disponível em: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.40930>. Acesso em: 26 jul. 2024.

BAE, S.; KOH, H.; CHANG, D.; KIM, M.; PARK, J.; KIM, S. Reliability and Validity of Systemic Lupus Activity Measure-revised (SLAM-R) for Measuring Clinical Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 405-409, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1191/096120301678646146>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/096120301678646146>. Acesso em: 26 jul. 2024.

BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D. D.; UROWITZ, M. B.; CARON, D.; CHANG, C. Derivation of the SLEDAI. A Disease Activity Index for Lupus Patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. **Arthritis & Rheumatology**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 630-640, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780350606>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780350606>. Acesso em: 26 jul. 2024.

BRUERA, S.; LEI, X.; ZHAO, H.; YAZDANY, J.; CHAVEZ-MACGREGOR, M.; GIORDANO, S.; SUAREZ-ALMAZOR, M. Risks of Mortality and Severe Coronavirus Disease 19 (COVID-19) Outcomes in Patients with or without Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus Science & Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2022-000750>. Disponível em: <https://lupus.bmj.com/content/10/1/e000750>. Acesso em: 26 jul. 2024.

CARVALHO, J.; CARVALHO, M.; REIS, E.; ALVES, L.; FERREIRA, G. Infection in Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Proposal of an Algorithm for Diagnosis. **JRC: Journal of Clinical Rheumatology**, [s. l.], 28, n. 3, p. 113-119, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001811>. Disponível em: https://journals.lww.com/jclinrheum/abstract/2022/04000/infection_in_hospitalized_patients_with_systemic.1.aspx. Acesso em: 26 jul. 2024.

CASTREJÓN, I.; TANI, C.; JOLLY, M.; HUANG, A.; MOSCA, M. Indices to Assess Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Clinical Trials, Long-term Observational Studies, and Clinical Care. **Clinical and Experimental Rheumatology**, [s. l.], v. 32, n. 5, p. S-85-95, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365095/>. Acesso em: 26 jul. 2024.

CATES, J.; LUCERO-OBUSAN, C.; DAHL, R.; SCHIRMER, P.; GARG, S.; ODA, G.; HALL, A.; LANGLEY, G.; HAVERS, F.; HOLODNIY, M.; CARDEMIL, V. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s. l.], v. 69, n. 42, p. 1528-1534, 2020. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6942e3>. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6942e3.htm?s_cid=mm6942e3_w. Acesso em: 26 jul. 2024.

CAZA, T.; OAKS, Z.; PERL, A. Interplay of Infections, Autoimmunity, and Immunosuppression in Systemic Lupus Erythematosus. **International Review of**

Immunology, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 330-363, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3109/08830185.2013.863305>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08830185.2013.863305>. Acesso em: 26 jul. 2024.

CERVERA, R.; KHAMASHTA, M.; FONT, J.; SEBASTIANI, G.; GIL, A.; LAVILLA, P.; MEJÍA, J.; AYDINTUG, A.; CHWALINSKA-SADOWSKA, H.; DE RAMÓN, E.; FERNÁNDEZ-NEBRO, A.; GALEAZZI, M.; VALEN, M.; MATHIEU, A.; HOUSSIAU, F.; CARO, N.; ALBA, P.; RAMOS-CASALS, M.; INGELMO, M.; HUGHES, G. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus DURING a 10-year period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 patients. **Medicine**, Baltimore, V. 82, n. 5, p. 299-308, Sep 2003. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2003/09000/morbidity_and_mortality_in_systemic_lupus.2.aspx. Acesso em: 26 jul. 2024.

CHEN, D.; XIE, J.; CHEN, H.; YANG, Y.; ZHONGPING, Z.; LIANG, L.; YANG, X.; Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors. **The Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 43, n. 9, p. 1650-1656, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.151523>. Disponível em: <https://www.jrheum.org/content/43/9/1650>. Acesso em: 26 jul. 2024.

CONTI, F.; CECCARELLI, F.; PERRICONE, C.; MIRANDA, F.; TRUGLIA, S.; MASSARO, L.; PACUCCI, V.; CONTI, V.; BARTOSIEWICZ, I.; SPINELLI, F.; ALESSANDRI, C.; VALESINI, G. Flare, Persistently Active Disease, and Serologically Active Clinically Quiescent Disease in Systemic Lupus Erythematosus: a 2-year follow-up study. **PLoS One**, [s. l.], v. 7, n. 9, p. e45934, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045934>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045934>. Acesso em: 26 jul. 2024.

CONWAY, R.; GRIMSHAW, A.; KONIG, M.; PUTMAN, M.; DUARTE-GARCÍA, A.; TSENG, L.; CABRERA, D.; CHOCK, Y.; DEGIRMENCI, H.; DUFF, E.; EGELI, B.; GRAEF, E.; GUPTA, A.; HARKINS, P.; HOYER, B.; JAYATILLEKE, A.; JIN, S.; KASIA, C.; KHILNANI, A.; KILIAN, A.; KIM, A.; LIN, C.; LOW, C.; PROULX, L.; SATTUI, S.; SINGH, N.; SPARKS, J.; TAM, H.; UGARTE-GIL, M.; UNG, N.; WANG, K.; WISE, L.; YANG, Z.; YOUNG, K.; LIEW, J.; GRAINGER, R.; WALLACE, Z.; HSIEH, E. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. **Arthritis & Rheumatology**, v. 74, n. 5, p. 766-775, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.42030>. Disponível em: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42030>. Acesso em: 26 jul. 2024.

CORDTZ, R.; KRISTENSEN, S.; DALGAARD, L. P. H.; WESTERMANN, R.; DUCH, K.; LINDHARSEN, J.; TORP-PEDERSEN, C.; DREYER, L. Incidence of COVID-19 Hospitalisation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study from Denmark. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 17, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fjcm10173842>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/17/3842>. Acesso em: 26 jul. 2024.

DENNIS, J.; MCGOVERN, A.; VOLLMER, S.; MATEEN, B. Improving Survival of Critical Care Patients with Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 209-214, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.1097/ccm.00000000000004747>. Disponível em:

https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2021/02000/improving_survival_of_critical_care_patients_with.5.aspx. Acesso em: 26 jul. 2024.

DHITAL, R.; PANDEY, R.; POUDEL, D.; OLADUNJOYE, O.; PAUDEL, P.; KARMACHARYA, P. All-cause Hospitalizations and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus in the US: Results from a National Inpatient Database. **Rheumatology International**, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 393-397, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04484-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-019-04484-5>. Acesso em: 26 jul. 2024.

DOATY, S.; AGRAWAL, H.; BAUER, E.; FURST, D. Infection and Lupus: Which Causes Which? **Current Rheumatology Report**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 13, 2016. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s11926-016-0561-4>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-016-0561-4>. Acesso em: 26 jul. 2024.

EUDY, A.; REEVE, B.; COLES, T.; LIN, L.; ROGERS, J.; PISETSKY, D.; SCHREIBER, L.; DOSS, J.; SADUN, R.; SUN, K.; CLOWSE, M. The Use of Patient-Reported Outcome Measures to Classify Type 1 and 2 Systemic Lupus Erythematosus Activity. **Lupus**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 697-705, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/09612033221090885>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09612033221090885>. Acesso em: 26 jul. 2024.

FALAGAS, M.; MANTA, K.; BETSI, G.; PAPPAS, G. Infection-related Morbidity and Mortality in Patients with Connective Tissue Diseases: A Systematic Review. **Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 663-670, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0441-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-006-0441-9>. Acesso em: 26 jul. 2024.

FAVA, A.; PETRI, M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. **Journal of Autoimmunity**, [s. l.], v. 96, p. 1-13, 2019. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841118305213>. Acesso em: 26 jul. 2024.

FAVALLI, E. G.; GEROSA, M.; MURGO, A.; CAPORALI, R. Are Patients with Systemic Lupus Erythematosus at Increased Risk for COVID-19? **Annals of the Rheumatic Disease**, [s. l.], v. 80, n. 2, p. e25, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217787>.

Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/80/2/e25>. Acesso em: 26 jul. 2024.

FELDMAN, C.; HIRAKI, L.; WINKELMAYER, W.; MARTY, F.; FRANKLIN, J.; KIM, S.; COSTENBADER, K. Serious Infections Among Adult Medicaid Beneficiaries with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. **Arthritis & Rheumatology**, [s. l.], 67, n. 6, p. 1577-1585, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39070>. Disponível em:

<https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.39070>. Acesso em: 26 jul. 2024.

FRANKLYN, K.; LAU, C.; NAVARRA, S.; LOUTHRENOO, W.; LATEEF, A.; HAMIJOYO, L.; WAHONO, C.; CHEN, S.; JIN, O.; MORTON, S.; HOI, A.; MOLLA, H.; NIKPOUR, M.; MORAND, E. Definition and Initial Validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). **Annals of the Rheumatic Disease**, [s. l.], v. 75, n. 9, p. 1615-1621, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207726>. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/75/9/1615>. Acesso em: 26 jul. 2024.

GABRIEL, S.; MICHAUD, K. Epidemiological Studies in Incidence, Prevalence, Mortality, and Comorbidity of the Rheumatic Diseases. **Arthritis Research & Therapy**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 229, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2669>. Disponível em: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2669>. Acesso em: 26 jul. 2024.

GLADMAN, D.; HUSSAIN, F.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, M. The Nature and Outcome of Infection in Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 234-239, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1191/0961203302lu170oa>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203302lu170oa>. Acesso em: 26 jul. 2024.

GLADMAN, D.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, M. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. **Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 288-291, 2002. Disponível em: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/29/2/288.full.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2024.

GLADMAN, D.; UROWITZ, M. B.; KAGAL, A.; HALLETT, D. Accurately Describing Changes in Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 377-379, 2000.

GUAN, W.; LIANG, W.; ZHAO, Y.; LIANG, H.; CHEN, Z.; LI, Y.; LIU, X.; CHEN, R.; TANG, C.; WANG, T.; OU, C.; LI, L.; CHEN, P.; SANG, L.; WANG, W.; LI, J.; LI, C.; OU, L.; CHENG, B.; XIONG, S.; NI, Z.; XIANG, J.; HU, Y.; LIU, L.; SHAN, H.; LEI, C.; PENG, Y.; WEI, L.; LIU, Y.; HU, Y.; PENG, P.; WANG, J.; LIU, J.; CHEN, Z.; LI, G.; ZHENG, Z.; QIU, S.; LUO, J.; YE, C.; ZHU, S.; CHENG, L.; YE, F.; LI, S.; ZHENG, J.; ZHANG, N.; ZHONG, N.; HE, J. Comorbidity and its Impact on 1590 Patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 55, n. 5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/2000547>. Acesso em: 26 jul. 2024.

HENRY JD, CRAWFOR JR. The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*. 2005 Jun;44(Pt 2):227-39. DOI: 10.1348/014466505X29657. PMID: 16004657. Disponível em: <https://bpspsychub.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1348/014466505X29657>

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, [s. l.], v. 40, n. 9, p. 1725, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780400928>. Acesso em: 26 jul. 2024.

IBAÑEZ, D.; GLADMAN, D.; UROWITZ, M. Summarizing Disease Features Over Time: II. Variability measures of SLEDAI-2K. **Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 336-340, 2007. Disponível em: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/34/2/336.full.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2024.

ISENBERG, D.; RAHMAN, A.; ALLEN, E.; FAREWELL, V.; AKIL, M.; BRUCE, I.; D'CRUZ, D.; GRIFFITHS, B.; KHAMASHTA, M.; MADDISON, P.; MCHUGH, N.; SNAITH, M.; TEH, L.; YEE, C.; ZOMA, A.; GORDON, C. 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. 7, p. 902-906, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh624>. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/44/7/902/1788358>. Acesso em: 26 jul. 2024.

ISNARDI, C.; ALPIZAR-RODRIGUEZ, D.; CALDERARO, D.; MARQUES, C.; PONS-ESTEL, G.; XAVIER, R.; SAURIT, V.; PISONI, C.; TISSERA, Y.; EXENI, M.; ALBA, P.; PEREIRA, D.; GOBBI, C.; GAMBA, M.; ALFARO, M.; VIRASORO, B.; COLUNGA-PEDRAZA, I.; IRAZOQUE-PALAZUELOS, F.; REYES-CORDERO, G.; RODRIGUEZ-REYNA, T.; VELOZ-ARANDA, J.; SKINNER-TAYLOR, C.; JUÁREZ-MORA, I.; SILVEIRA, L.; TENA, C.; XIBILLE-FRIEDMANN, D.; FERREIRA, G.; KAKEHASI, A.; PINHEIRO, M. GOMIDES, A.; PILEGGI, G.; MOTA, L.; REIS-NETO, E.; RIBEIRO, S.; VALADARES, L.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, M. Factors Associated with Mortality in Patients with Immune-Mediated Rheumatic Diseases and COVID-19 From Latin America: Data From Argentina, Mexico, and Brazil. **Journal of Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. e9-e17, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000002038>. Disponível em: https://journals.lww.com/jclinrheum/abstract/2024/01000/factors_associated_with_mortality_in_patients_with.10.aspx. Acesso em: 26 jul. 2024.

KARSULOVIC, C.; HOJMAN, L. P.; SEELMANN, D. L.; WURMANN, P. A. Diffuse Lymphadenopathy Syndrome as a Flare-Up Manifestation in Lupus and Mixed Connective Tissue Disease Following Mild COVID-19. **American Journal of Case Report**, [s. l.], v. 22, p. e932751, 2021. DOI: <https://doi.org/10.12659/2FAJCR.932751>. Disponível em: <https://amjcaserep.com/abstract/full/idArt/932751>. Acesso em: 26 jul. 2024.

KHALID, M. Z.; ROGERS, S.; FATIMA, A.; DAWE, M.; SINGH, R. A Flare of Systemic Lupus Erythematosus Disease After COVID-19 Infection: A Case of Lupus Cerebritis. **Cureus**, [s. l.], v. 13, n. 7, p. e16104, 2021. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.16104>. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/61861-a-flare-of-systemic-lupus-erythematosus-disease-after-covid-19-infection-a-case-of-lupus-cerebritis/>. Acesso em: 26 jul. 2024.

KIRIAKIDOU, M.; CHING, C. L. Systemic Lupus Erythematosus. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 172, n. 11, p. Itc81-itc96, 2020. DOI: <https://doi.org/10.7326/aitc202006020>. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC202006020>. Acesso em: 26 jul. 2024.

KONDO, Y.; KANEKO, Y.; OSHIGE, T.; FUKUI, H.; SAITO, S.; OKAYAMA, M.; KAMATA, H.; ISHII, M.; HASEGAWA, N.; FUKUNAGA, K.; TAKEUCHI, T. *et al.* Exacerbation of Immune Thrombocytopenia Triggered by COVID-19 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 80, n. 5, p. e77, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218157>. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/80/5/e77>. Acesso em: 26 jul. 2024.

LAO, M.; CHEN, D.; WU, X.; CHEN, H.; QIU, Q.; YANG, X.; ZHAN, Z. *et al.* Active Tuberculosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus from Southern China: A Retrospective Study. **Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 535-543, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4303-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4303-z>. Acesso em: 26 jul. 2024.

LATTANZI, B.; CONSOLARO, A.; SOLARI, N.; RUPERTO, N.; MARTINI, A.; RAVELLI, A. Measures of Disease Activity and Damage in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). **Arthritis Care & Research**, Hoboken, v. 63, s. 11, p. S112-117, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20623>. Disponível em: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.20623>. Acesso em: 26 jul. 2024.

LAZEAR, H.; SCHOGGINS, J.; DIAMOND, M. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. **Immunity**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 907-923, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.025>. Disponível em: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(19\)30142-6](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(19)30142-6). Acesso em: 26 jul. 2024.

LEE, J.; DHILLON, N.; POPE, J. All-Cause Hospitalizations in Systemic Lupus Erythematosus from a Large Canadian Referral Centre. **Rheumatology**, Oxford, v. 52, n. 5, p. 905-909, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes391>. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/5/905/1816359>. Acesso em: 26 jul. 2024.

LEE, J.; PARK, D.; KANG, J.; CHOI, S.; YIM, Y.; KIM, J.; LEE, K.; WEN, L.; KIM, T.; PARK, Y.; SUNG, Y.; LEE, S. The Rate of and Risk Factors for Frequent Hospitalization in Systemic Lupus Erythematosus: Results from the Korean Lupus Network Registry. **Lupus**, [s. l.], v. 25, n. 13, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203316640916>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203316640916>. Acesso em: 26 jul. 2024.

LEVIN, A.; HANAGE, W.; OWUSU-BOAITEY, N.; COCHRAN, K.; WALSH, S.; MEYEROWITZ-KATZ, G. Assessing the Age Specificity of Infection Fatality Rates for COVID-19: Systematic Review, Meta-Analysis, and Public Policy Implications. **European Journal of Epidemiol**, [s. l.], v. 35, n. 12, p. 1123-1138, [s. l.], 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-020-00698-1>. Acesso em: 26 jul. 2024.

LIU, Y.; SAWALHA, A.; LU, Q. COVID-19 and Autoimmune Diseases. **Current Opinion in Rheumatology**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 155-162, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000776>. Disponível em: https://journals.lww.com/co-rheumatology/abstract/2021/03000/covid_19_and_autoimmune_diseases.8.aspx. Acesso em: 26 jul. 2024.

LONG, B.; CARIUS, B.; CHAVEZ, S.; LIANG, S.; BRADY, W.; KOYFMAN, A.; GOTTLIEB, M. Clinical Update on COVID-19 for the Emergency Clinician: Presentation and Evaluation. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 54, p. 46-57, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.028>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675722000304>. Acesso em: 26 jul. 2024.

LOSSIUS, A.; JOHANSEN, J.; TORKILDSEN, Ø.; VARTDAL, F.; HOLMØY, T. Epstein-Barr Virus in Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Multiple Sclerosis: Association and Causation. **Viruses**, [s. l.], v. 4, n. 12, p. 3701-3730, 2012. DOI: <https://doi.org/10.3390/v4123701>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/4/12/3701>. Acesso em: 26 jul. 2024.

MAGEAU, A.; PAPO, T.; RUCKLY, S.; STRUKOV, A.; VAN GYSEL, D.; SACRE, K.; TIMSIT, J. Survival After COVID-19-Associated Organ Failure among Inpatients with Systemic Lupus Erythematosus in France: A Nationwide Study. **Annals of Rheumatic Disease**, [s. l.], v. 81, n. 4, p. 569-574, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221599>. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/81/4/569>. Acesso em: 26 jul. 2024.

MARCOLINO, M.; ZIEGELMANN, P.; SOUZA-SILVA, M.; NASCIMENTO, I.; OLIVEIRA, L.; MONTEIRO, L.; SALES, T.; RUSCHEL, K.; MARTINS, K.; ETGES, A.; MOLINA, I.; POLANCZYK, C. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 Registry. **International Journal of Infectious Disease**, [s. l.], v. 107, p. 300-310, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.019>. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(21\)00030-8/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(21)00030-8/fulltext). Acesso em: 26 jul. 2024.

MARQUES, C.; KAKEHASI, A.; GOMIDES, A.; PAIVA, E.; REIS-NETO, E.; PILEGGI, G.; PROVENZA, J.; MOTA, L.; XAVIER, R.; FERREIRA, G.; PINHEIRO, M. A Brazilian Cohort of Patients with Immuno-Mediated Chronic Inflammatory Diseases Infected by SARS-CoV-2 (ReumaCoV-Brasil Registry): Protocol for a Prospective, Observational Study. **JMIR Research Protocols**, [s. l.], v. 9, n. 12, p. e24357, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2196/24357>. Disponível em: <https://www.researchprotocols.org/2020/12/e24357>. Acesso em: 26 jul. 2024.

MARQUES, C.; KAKEHASI, A.; PINHEIRO, M.; MOTA, L.; ALBUQUERQUE, C.; SILVA, C.; SANTOS, G.; REIS-NETO, E.; MATOS, P.; DEVIDE, G.; DANTAS, A.; GIORGI, R.; MARINHO, A.; VALADARES, L.; MELO, A.; RIBEIRO, F.; FERREIRA, G.; SANTOS, F.; RIBEIRO, S.; ANDRADE, N.; YAZBEK, M.; SOUZA, V.; PAIVA, E.; AZEVEDO, V.; FREITAS, A.; PROVENZA, J.; TOLEDO, R.; FONTENELLE, S.; CARNEIRO, S.; XAVIER, R.; PILEGGI, G.; REIS, A. High Levels of Immunosuppression are Related to Unfavourable Outcomes in Hospitalised Patients with Rheumatic Diseases and COVID-19: First Results of ReumaCoV Brasil registry. **RMD Open: Rheumatic & Musculoskeletal Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001461>. Disponível em: <https://rmdopen.bmj.com/content/7/1/e001461>. Acesso em: 26 jul. 2024.

MATHIAN, A.; MAHEVAS, M.; ROHMER, J.; ROUMIER, M.; COHEN-AUBART, F.; AMADOR-BORRERO, B.; BARRELET, A.; CHAUVET, C.; CHAZAL, T.; DELAHOUSSE, M.; DEVAUX, M.; EUVRARD, R.; FADLALLAH, J.; FLORENS, N.; HAROCHE, J.; HIÉ, M.; JUILLARD, M.; LHOTE, R.; MAILLET, T.; RICHARD-COLMANT, G.; PALLUY, J.; PHA, M.; PERARD, L.; REMY, P.; RIVIÈRE, E.; SÈNE, D.; SÈVE, P.; MORÉLOT-PANZINI, C.; VIALARD, J.; VIROT, J.; BENAMEUR, N.; ZAHR, N.; YSSEL, H.; GODEAU, B.; AMOURA, Z. Clinical Course of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a

Series of 17 Patients with Systemic Lupus Erythematosus under Long-term Treatment with Hydroxychloroquine. **Annals of Rheumatic Disease**, [s. l.], v. 79, n. 6, p. 837-839, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217566>. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/79/6/837>. Acesso em: 26 jul. 2024.

MEDEIROS, M.; BEZERRA, M.; BRAGA, F.; FEIJÃO, M.; GOIS, A.; REBOUÇAS, V.; CARVALHO, T.; CARVALHO, L.; RIBEIRO, A. Clinical and Immunological Aspects and Outcome of a Brazilian Cohort of 414 Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Comparison Between Childhood-Onset, Adult-Onset, and Late-Onset SLE. **Lupus**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 355-363, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203315606983>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203315606983>. Acesso em: 26 jul. 2024.

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 Research & Therapy**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 183, 2015.

MOHANDAS, S.; JAGANNATHAN, P.; HENRICH, T.; SHERIF, Z.; BIME, C.; QUINLAN, E.; PORTMAN, M.; GENNARO, M.; REHMAN, J. Immune Mechanisms Underlying COVID-19 Pathology and Post-acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC). **Elife**, [s. l.], v. 12, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7554%2FeLife.86014>. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/86014>. Acesso em: 26 jul. 2024.

MORAND, E.; MOSCA, M. Treat to Target, Remission and Low Disease Activity in SLE. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 342-350, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694217300268>. Acesso em: 26 jul. 2024.

MOSCA, M.; BENCIVELLI, W.; VITALI, C.; CARRAI, P.; NERI, R. BOMBARDIERI, S. The Validity of the ECLAM Index for the Retrospective Evaluation of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 445-450, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1191/096120300678828640>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/096120300678828640>. Acesso em: 26 jul. 2024.

NAKASHIMA, C.; GALHARDO, A.; SILVA, J.; FIORENTINO, G.; SANTOS, A.; LEITE, M.; NOGUEIRA, M.; MENOLLI, P.; MENOLLI, R. Incidence and Clinical-laboratory Aspects of Systemic Lupus Erythematosus in a Southern Brazilian City. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 231-239, 2011.

OKU, K.; ATSUMI, T. Systemic Lupus Erythematosus: Nothing Stale Her Infinite Variety. **Modern Rheumatology**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 758-765, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1494239>. Disponível em: <https://academic.oup.com/mr/article-abstract/28/5/758/6300670>. Acesso em: 26 jul. 2024.

OMARJEE, O.; PICARD, C.; FRACHETTE, C.; MOREEWS, M.; RIEUX-LAUCAT, F.; SOULAS-SPRAUEL, P.; VIEL, S.; LEGA, J.; BADER-MEUNIER, B.; WALZER, T.; MATHIEU, A.; CIMAZ, R.; BELOT, A. Monogenic Lupus: Dissecting Heterogeneity. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 18, n. 10, p. 102361, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102361>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997219301612>. Acesso em: 26 jul. 2024.

LOUD, L. Epidemiology and Outcomes of Sepsis Among Hospitalizations with Systemic Lupus Erythematosus Admitted to the ICU: A Population-based Cohort Study. **Journal of Intensive Care**, [s. l.], v. 8, p. 3, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0424-y>. Disponível em: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-019-0424-y>. Acesso em: 26 jul. 2024.

PARRA SÁNCHEZ, A.; VAN VOLLENHOVEN, R.; MORAND, E.; BRUCE, I.; KANDANE-RATHNAYAKE, R.; WEISS, G.; TUMMALA, R.; AL-MOSSAWI, H.; SORRENTINO, A. Targeting DORIS Remission and LLDAS in SLE: A Review. **Rheumatology and Therapy**, [s. l.], v. 10, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40744-023-00601-w>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-023-00601-w>. Acesso em: 26 jul. 2024.

PETRI, M. Infection in Systemic Lupus Erythematosus. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 423-456, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70016-8](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70016-8). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889857X05700168>. Acesso em: 26 jul. 2024.

PETRI, M.; ORBAI, A.; ALARCÓN, G.; GORDON, C.; MERRILL, J.; FORTIN, P.; BRUCE, I.; ISENBERG, D.; WALLACE, D.; NIVED, O.; STURFELT, G.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; BAE, S.; HANLY, J.; SÁNCHEZ-GUERRERO, J.; CLARKE, A.; ARANOW, C.; MANZI, S.; UROWITZ, M.; GLADMAN, D.; KALUNIAN, K.; COSTER, M.; WERTH, V.; ZOMA, A.; BERNARSKY, S.; RUIZ-IRASTORZA, G.; KHAMASHTA, M.; JACOBSEN, S.; BUYON, J.; MADDISON, P.; DOOLEY, M.; VAN VOLLENHOVEN, R.; GINZLER, E.; STOLL, T.; PESCHKEN, C.; JORIZZO, J.; CALLEN, J.; LIM, S.; FESSLER, B.; INANC, M.; KAMEN, D.; RAHMAN, A.; STEINSSON, K.; FRANKS JUNIOR, A.; SIGLER, L.; HAMEED, S.; FANG, H.; PHAM, N.; BREY, R.; WEISMAN, M.; MCGUIN JUNIOR, G.; MAGDER, L. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, [s. l.], v. 64, n. 8, p. 2677-2686, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.34473>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.34473>. Acesso em: 26 jul. 2024.

PIMENTEL-QUIROZ, V.; UGARTE-GIL, M.; HARVEY, G.; WOJDYLA, D.; PONS-ESTEL, G.; QUINTANA, R.; ESPOSTO, A.; GARCÍA, M.; CATOGGIO, L.; CARDIEL, M.; BARILE, L.; AMIGO, M.; SATO, E.; BONFÁ, E.; BORBA, E.; COSTALLAT, L.; NEIRA, O.; MASSARDO, L.; GUILBERT-TOLEDANO, M.; CHACÓN-DÍAZ, R.; PONS-ESTEL, B. Factors Predictive of Serious Infections Over Time in Systemic Lupus Erythematosus Patients: Data from a Multi-ethnic, Multi-national, Latin American Lupus Cohort. **Lupus**, [s. l.], v. 28, n. 9, p. 1101-1110, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203319860579>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203319860579>. Acesso em: 28 jul. 2024.

PIROOZMAND, A.; KASHANI, H.; ZAMANI, B. Correlation between Epstein-Barr Virus Infection and Disease Activity of Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 523-527, 2017. DOI:

<https://doi.org/10.22034%2FAPJCP.2017.18.2.523>. Disponível em:
https://journal.waocp.org/article_44449.html. Acesso em: 28 jul. 2024.

QUADRELLI, S.; ALVAREZ, C.; ARCE, S.; PAZ, L.; SARANO, J.; SOBRINO, E.; MANNI, J. *et al.* Pulmonary Involvement of Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of 90 Necropsies. **Lupus**, [s. l.], v. 18, n. 12, p. 1053-1060, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203309106601>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203309106601>. Acesso em: 28 jul. 2024.

QUAGLIA, M.; MERLOTTI, G.; DE ANDREA, M.; BORGOGNA, C.; CANTALUPPI, V. Viral Infections and Systemic Lupus Erythematosus: New Players in an Old Story. **Viruses**, [s. l.], v. 13, n. 2, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13020277>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/2/277>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RAMASWAMY, M.; TUMMALA, R.; STREICHER, K.; COSTA, A.; BROHAWN, P. The Pathogenesis, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Potential of the Interferon Pathway in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases. **International Journal of Molecular Science**, [s. l.], v. 22, n. 20, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222011286>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/20/11286>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RAO S, RAMESH N.. Depression, anxiety and stress levels in industrial workers: A pilot study in Bangalore, India. *Ind Psychiatry J.* 2015 Jan-Jun;24(1):23-8. DOI: 10.4103/0972-6748.160927. PMID: 26257479; PMCID: PMC4525427
 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525427/>

RAO, V.; GORDON, C. Advances in the Assessment of Lupus Disease Activity and Damage. **Current Opinion in Rheumatology**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 510-519, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000085>. Disponível em: https://journals.lww.com/co-rheumatology/abstract/2014/09000/advances_in_the_assessment_of_lupus_disease.8.aspx. Acesso em: 28 jul. 2024.

RAYMOND K, PARK J, JOSHI AV, WHITE MK. Patient Experience With Fatigue and Qualitative Interview-Based Evidence of Content Validation of The FACIT-Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus. **Rheumatol Ther.** 2021 Mar; 8(1):541-554. DOI: 10.1007/s40744-021-00292-1.
 Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-021-00292-1>

REES, F.; DOHERTY, M.; GRAINGE, M.; LANYON, P.; ZHANG, W. The Worldwide Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Epidemiological Studies. **Rheumatology**, Oxford, v. 56, n. 11, p. 1945-1961, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/11/1945/4079913>. Acesso em: 28 jul. 2024.

ROGERS, J.; EUDY, A.; PISETSKY, D.; CRISCIONE-SCHREIBER, L.; SUN, K.; DOSS, J.; CLOWSE, M. Using Clinical Characteristics and Patient-Reported Outcome Measures to Categorize Systemic Lupus Erythematosus Subtypes. **Arthritis Care & Research**, Hoboken, v. 73, n. 3, p. 386-393, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24135>. Disponível em: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24135>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RÖNNBLÖM, L.; LEONARD, D. Interferon Pathway in SLE: One Key to Unlocking the Mystery of the Disease. **Lupus Science & Medicine**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. e000270, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000270>. Disponível em: <https://lupus.bmj.com/content/6/1/e000270>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RUIZ-IRASTORZA, G.; OLIVARES, N.; RUIZ-ARRUZA, I.; MARTINEZ-BERRIOTXOA, A.; EGURBIDE, M.; AGUIRRE, C. Predictors of Major Infections in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Research & Therapy**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. R109, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2764>. Disponível em: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2764>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RUPERTO, N.; HANRAHAN, L.; ALARCÓN, G.; BELMONT, H.; BREY, R.; BRUNETTA, P.; BUYON, J.; COSTNER, M.; CRONIN, M.; DOOLEY, M.; FILOCAMO, G.; FIORENTINO, D.; FORTIN, R.; FRANKS JUNIOR, A.; GILKESON, G.; GINZLER, E.; GORDON, C.; GROSSMAN, J.; HAHN, B.; ISENBERG, D.; KALUNIAN, K.; PETRI, M.; SAMMARITANO, L.; SÁNCHEZ-GUERRERO, J.; SONTHEIMER, R.; STRAND, V.; UROWITZ, W.; VON FELDT, J.; WERTH, V.; MERRILL, J. International Consensus for a Definition of Disease Flare in Lupus. **Lupus**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 453-462, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203310388445>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203310388445>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SCIASCIA, S.; CUADRADO, M.; KARIM, M. Management of Infection in Systemic Lupus Erythematosus. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 377-389, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694213000545>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SCIROCCO, C.; FERRIGNO, S.; ANDREOLI, L.; FREDI, M.; LOMATER, C.; MORONI, L.; MOSCA, M.; RAFFEINER, B.; CARRARA, G.; LANDOLFI, G.; ROZZA D.; ZANETTI, A.; SCIRÈ, C.; SEBASTIANI, G. COVID-19 Prognosis in Systemic Lupus Erythematosus Compared with Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: Results from the CONTROL-19 Study by the Italian Society for Rheumatology. **Lupus Science & Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 2, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2023-000945>. Disponível em: <https://lupus.bmj.com/content/10/2/e000945>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SCOLDING, N. J.; JOSEPH, F. G. The Neuropathology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 173-189, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.2002.00406.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2990.2002.00406.x>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SESTAK, A.; FÜRNRÖHR, B.; HARLEY, J.; MERRILL, J.; NAMJOU, B. The Genetics of Systemic Lupus Erythematosus and Implications for Targeted Therapy. **Annals of Rheumatic Disease**, [s. l.], v. 70, s. 1, p. i37-43, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138057>. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/70/Suppl_1/i37. Acesso em: 28 jul. 2024.

SHARMA, A.; FAROUK, I.; LAL, S. K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses**, [s. l.], v. 13, n. 2, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13020202>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/2/202>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SIM, T.; ONG, S.; MAK, A.; TAY, S. Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. **International Journal of Molecular Science**, [s. l.], v. 23, n. 5, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052505>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/5/2505>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SINGH, J.; HOSSAIN, A.; KOTB, A.; WELLS, G. Risk of Serious Infections with Immunosuppressive Drugs and Glucocorticoids for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 137, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0673-8>. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0673-8>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SMATTI, M.; CYPRIAN, F.; NASRALLAH, G.; AL THANI, A.; ALMISHAL, R.; YASSINE, H. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. **Viruses**, [s. l.], v. 11, n. 8, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/v11080762>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/8/762>. Acesso em: 28 jul. 2024.

STETSON, D.; MEDZHITOV, R. Type I Interferons in Host Defense. **Immunity**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 373-381, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007>. Disponível em: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(06\)00392-X](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(06)00392-X). Acesso em: 28 jul. 2024.

STOLL, T.; SUTCLIFFE, N.; MACH, J.; KLAGHOFER, R.; ISENBERG, D. 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, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh238>. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/43/8/1039/1784598>. Acesso em: 28 jul. 2024.

STRANGFELD, A.; SCHÄFER, M.; GIANFRANCESCO, M.; LAWSON-TOVEY, S.; LIEW, J. LJUNG, L.; MATEUS, E.; RICHEL, C.; SANTOS, M.; SCHMAJUK, G.; SCIRÈ, C.; SIROTICH, E.; SPARKS, J.; SUFKA, P.; THOMAS, T.; TRUPIN, L.; WALLACE, Z.; AL-ADELY, S.; BACHILLER-CORRAL, J.; BHANA, S.; CACOUB, P.; CARMONA, L.; COSTELLO, R.; COSTELLO, W.; GOSSEC, L.; GRAINGER, R.; HACHULLA, E.; HASSELI, R.; HAUSMANN, J.; HYRICH, K.; IZADI, Z.; JACOBSON, L.; KATZ, P.; KEARSLEY-FLEET, L.; ROBINSON, P.; YAZDANY, J.; MACHADO, P. Factors Associated with COVID-19-related Death in People with Rheumatic Diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician-reported Registry. **Annals of Rheumatic Disease**, [s. l.], v. 80, n. 7, p. 930-942, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219498>. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/80/7/930>. Acesso em: 28 jul. 2024.

TEDESCHI, S.; JOHNSON, S.; BOUMPAS, D.; DAIKH, D.; DÖRNER, T.; JAYNE, D.; KAMEN, D.; LERSTRØM, K.; MOSCA, M.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; SINNETTE, C.; WOFSEY, D.; SMOLEN, J.; NADEN, R.; ARINGER, M.; COSTENBADER, K. Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration. **Arthritis Care & Research**, Hoboken, v. 70, n. 4, p. 571-581, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.23317>. Disponível em: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23317>. Acesso em: 28 jul. 2024.

THANOOU, A.; JUPE, E.; PURUSHOTHAMAN, M.; NIEWOLD, T.; MUNROE, M. Clinical Disease Activity and Flare in SLE: Current Concepts and Novel Biomarkers. **Journal of Autoimmunity**, [s. l.], v. 119, p. 102615, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102615>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841121000238>. Acesso em: 28 jul. 2024.

THARWAT, S.; MOHAMED, S.; NASSAR, M. Challenges of Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus During the COVID-19 Pandemic. **Reumatologia**, [s. l.], v. 59, n. 4, p. 237-243, 2021. DOI: <https://doi.org/10.5114%2Freum.2021.108620>. Disponível em: <https://reu.termidia.pl/Challenges-of-Egyptian-patients-with-systemic-lupus-erythematosus-during-the-COVID,141193,0,2.html>. Acesso em: 28 jul. 2024.

TOUMA, Z.; UROWITZ, M.; GLADMAN, D. SLEDAI-2K for a 30-day Window. **Lupus**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 49-51, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203309346505>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203309346505>. Acesso em: 28 jul. 2024.

UGARTE-GIL, M.; ALARCÓN, G.; IZADI, Z.; DUARTE-GARCÍA, A.; REÁTEGUI-SOKOLOVA, C.; CLARKE, A.; WISE, L.; PONS-ESTEL, G.; SANTOS, M.; BERNATSKY, S.; RIBEIRO, S.; AL EMADI, S.; SPARKS, J.; HSU, T.; PATEL, N.; GILBERT, E.; VALENZUELA-ALMADA, M.; JÖNSEN, A.; LANDOLFI, G.; FREDI, M.; GOULENOK, T.; DEVAUX, M.; MARIETTE, X.; QUEYREL, V.; ROMÃO, V.; SEQUEIRA, G.; HASSELI, R.; HOYER, B.; VOLL, R.; SPECKER, C.; BAEZ, R.; CASTRO-COELLO, V.; FICCO, H.; REIS-NETO, E.; FERREIRA, G.; MONTICIELO, O.; SIROTICH, E.; LIEW, J.; HAUSMANN, J.; SUFKA, P.; GRAINGER, R.; BHANA, S.; COSTELLO, W.; WALLACE, Z.; JACOBSON, L.; TAYLOR, T.; JA, C.; STRANGFELD, A.; MATEUS, E.; HYRICH, K.; CARMONA, L.; LAWSON-TOVEY, S.; KEARSLEY-FLEET, L.; SCHÄFER, M.; MACHADO, P.; ROBINSON, P.; GIANFRANCESCO, M.; YAZDANY, J. Characteristics Associated with Poor COVID-19 Outcomes in Individuals with Systemic Lupus Erythematosus: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 81, n. 7, p. 970-978, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136%2Fannrheumdis-2021-221636>. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/81/7/970>. Acesso em: 28 jul. 2024.

UGARTE-GIL, M.; ALARCÓN, G.; SEET, A.; IZADI, Z.; MONTGOMERY, A.; DUARTE-GARCÍA, A.; GILBERT, E.; VALENZUELA-ALMADA, M.; WISE, L.; SPARKS, J.; HSU, T.; D'SILVA, K.; PATEL, N.; SIROTICH, E.; LIEW, J.; HAUSMANN, J.; SUFKA, P.; GRAINGER, R.; BHANA, S.; WALLACE, Z.; JACOBSON, L.; STRANGFELD, A.; MATEUS, E.; HYRICH, K.; GOSSEC, L.; CARMONA, L.; LAWSON-TOVEY, S.; KEARSLEY-FLEET, L.; SCHAEFER, M.; MACHADO, P.; ROBINSON, P.; GIANFRANCESCO, M.; YAZDANY, J. Association Between Race/Ethnicity and COVID-19 Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus Patients from the United States: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. **Arthritis Care & Research**, Hoboken, v. 75, n. 1, p. 53-60, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002%2Facr.25039>. Disponível em: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.25039>. Acesso em: 28 jul. 2024.

UGARTE-GIL, M.; GAMBOA-CARDENAS, R.; REÁTEGUI-SOKOLOVA, C.; PIMENTEL-QUIROZ, V.; MEDINA, M.; ELERA-FITZCARRALD, C.; ZEVALLOS, F.; PASTOR-ASURZA, C.; LOFLAND, J.; ZAZZETTI, F.; KARYEKAR, C.; ALARCÓN, G.; PERICH-CAMPOS, R. LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) and/or Remission are

Associated with Less Damage Accrual in Patients with Systemic Lupus Erythematosus from a Primarily Mestizo Population: Data from the Almenara Lupus Cohort. **Lupus Science & Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000616>. Disponível em: <https://lupus.bmj.com/content/9/1/e000616>. Acesso em: 28 jul. 2024.

URIBE, A.; VILA, L; MCGWIN JUNIOR, G.; SANCHEZ, M.; Reveille, J.; ALARCÓN, 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. **Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 31, n. 10, p. 1934-1940, 2004.

VAN VOLLENHOVEN, R.; BERTSIAS, G.; DORIA, A.; ISENBERG, D.; MORAND, E.; PETRI, M.; PONS-ESTEL, B.; RAHMAN, A.; UGARTE-GIL, M.; VOSKUYL, A.; ARNAUD, L.; BRUCE, I.; CERVERA, R.; COSTEDOAT-CHALUMEAU, N.; GORDON, C.; HOUSSIAU, F.; MOSCA, M.; SCHNEIDER, M.; WARD, M.; ALARCÓN, G.; ARINGER, M.; ASKENASE, A.; BAE, S.; BOOTSMA, H.; BOUMPAS, D.; BRUNNER, H.; CLARKE, A.; CONEY, C.; CZIRJÁK, L.; DÖRNER, T.; FARIA, R.; FISCHER, R.; FRITSCH-STORK, R.; INANC, M.; JACOBSEN, S.; JAYNE, D.; KUHN, A.; VAN LEEUW, B.; LIMPER, M.; MARIETTE, X.; NAVARRA, S.; NIKPOUR, M.; OLESINSKA, M.; PONS-ESTEL, G.; ROMERO-DIAZ, J.; RUBIO, B.; SCHOENFELD, Y.; BONFÁ, E.; SMOLEN, J.; TENG, Y.; TINCANI, A.; TSANG-A-SJOE, M.; VASCONCELOS, C.; VOSS, A.; WERTH, V.; ZAKHARHOVA, E.; ARANOW, C. 2021 DORIS Definition of Remission in SLE: Final Recommendations from an International Task Force. **Lupus Science & Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 1, Nov 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000538>. Disponível em: <https://lupus.bmj.com/content/8/1/e000538>. Acesso em: 28 jul. 2024.

VILAR, M.; SATO, E. Estimating the Incidence of Systemic Lupus Erythematosus in a Tropical Region (Natal, Brazil). **Lupus**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 528-532, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1191/0961203302lu244xx>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203302lu244xx>. Acesso em: 28 jul. 2024.

WANG, L.; BARBER, C.; JOHNSON, A.; BARNABE, C. Invasive Fungal Disease in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Disease Characteristics, Risk Factors, and Prognosis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 325-330, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.06.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017214001577>. Acesso em: 28 jul. 2024.

WU, X.; YANG, M.; XIE, Y.; XIAO, W.; LIN, J.; ZHOU, B.; GUAN, X.; LUO, C.; CHE, N.; LIU, X.; WANG, C.; TENG, J.; CHENG, X.; YE, J.; SU, Y.; SHI, H.; YIN, Y.; LIU, M.; SUN, Y.; HU, Q.; ZHOU, Z.; CHI, H.; LIU, Y.; ZHANG, X.; CHEN, J.; ZHANG, M.; ZHAO, D.; YANG, C.; WU, L.; LIU, H. Causes of Death in Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A 10-year Multicenter Nationwide Chinese Cohort. **Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 107-115, Jan 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4259-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4259-z>. Acesso em: 28 jul. 2024.

XU, C.; YI, Z.; CAI, R.; CHEN, R.; THONG, B.; MU, R. Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Global Data. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 102778, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102778>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997221000410>. Acesso em: 28 jul. 2024.

YANG, S.; LAI, Y.; HUANG, M.; TSAI, C.; WANG, J. Corticosteroid Dose and the Risk of Opportunistic Infection in a National Systemic Lupus Erythematosus Cohort. **Lupus**, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 1819-1827, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203318792352>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203318792352>. Acesso em: 28 jul. 2024.

YEN, E.; SHAHEEN, M.; WOO, J.; MERCER, N.; LI, N.; MCCURDY, D.; KARLAMANGLA, A.; SINGH, R. 46-Year Trends in Systemic Lupus Erythematosus Mortality in the United States, 1968 to 2013: A Nationwide Population-Based Study. **Annals of Intern Medicine**, [s. l.], v. 167, n. 11, p. 777-785, 2017. DOI: <https://doi.org/10.7326%2FM17-0102>. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M17-0102>. Acesso em: 28 jul. 2024.

YURKOVICH, M.; VOSTRETSOVA, K.; CHEN, W.; AVIÑA-ZUBIETA, J. Overall and Cause-specific Mortality in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis of Observational Studies. **Arthritis Care & Research**, Hoboken, v. 66, n. 4, p. 608-616, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22173>. Disponível em: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.22173>. Acesso em: 28 jul. 2024.

ZHANG, J.; DONG, X.; LIU, G.; GAO, Y. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 90-107, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-022-08921-5>. Acesso em: 28 jul. 2024.

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **ESTUDO BRASILEIRO DE PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS INFECTADOS PELO NOVO CORONA VÍRUS 2019 (SARS-CoV-2)**, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) CLAUDIA DINIZ LOPES MARQUES, endereço Avenida Professor Moraes Rego, s/n – Hospital das Clínicas – UFPE – Fone: (81) 21265757 e (81) 992945459. Também participam deste estudo os pesquisadores: Adriana Maria Kakehasi, Universidade Federal de Minas Gerais, Fone: (31) 99925-2662; Ana Paula Monteiro Gomides, Universidade Federal de Brasília, Fone: (61) 99339-9393; Eduardo Paiva, Universidade Federal do Paraná, Fone: (41) 991551998; Ieda Maria Laurindo, Universidade 9 de Julho (SP), Fone: (11) 97230-0061; Gecilmara Pillegi, Santa Casa de Misericórdia de Barretos, Fone: (16) 98837-1707; Lícia Maria Henrique da Mota, Universidade de Brasília, Fone: (61) 99221-5598; Marcelo Pinheiro, Universidade Federal de São Paulo, Fone: (11) 99186-7693; Mariana Peixoto Souza, Santa Casa de Belo Horizonte, Fone: (31) 99325-9162; Ricardo Machado Xavier, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Fone: (51) 99698-5501; Ana Karla Guedes, Hospital Universitário Lauro Wanderly, UFPB; F: (83) 98680-2040; Rina Dalva Giorgi, Hospital dos Servidores de São Paulo, F: (11) 99290-7114; Viviane Angelina de Souza, Universidade Federal de Juiz de Fora, F: (32) 99991-9523 e Danyelly Bruneska, LIKA/UFPE, F: (81) 98842-5594.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- **Descrição da pesquisa:** Você foi convidado a fazer parte desta pesquisa por ser acompanhado neste hospital com diagnóstico de uma doença reumatológica imunomediada (provocadas por alterações do sistema imunológico), como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, miopatias inflamatórias, artrite idiopática juvenil, doença mista do tecido conjuntivo, espondiloartrite, vasculites e por estar apresentando ou ter apresentado sintomas da gripe causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), em uma doença conhecida como COVID-19. Os sintomas são febre, tosse com

expectoração (catarro), falta de ar, dor de cabeça, sensação de fraqueza no corpo, diarreia, náuseas ou vômitos. Você também poderá ser convidado a participar, caso apresente uma destas doenças, mas não tenha apresentado nenhum sintoma de gripe nas últimas semanas, para compor um grupo sem o vírus, e comparar com os resultados das pessoas que tem o vírus.

O objetivo deste estudo é acompanhar a evolução de pacientes com as doenças reumáticas citadas acima, infectados pelo novo corona vírus 2019 (SARS-Cov-2) e verificar se há influência de características do paciente (idade, sexo e presença de outras doenças como hipertensão, diabetes, doença nos pulmões, etc), uso do remédios utilizados para tratar a sua doença e da própria doença reumática sobre a evolução da infecção, ou seja, queremos entender o que o vírus provoca em pessoas que tem a sua doença. Os medicamentos que você toma são importantes para o controle da sua doença, e ainda não se conhece o efeito dos remédios sobre o vírus., como também não se sabe o que o vírus pode provocar em pessoas com doenças reumáticas. Por este motivo é fundamental estudar como essas pessoas reagem com a infecção. Esse conhecimento pode melhorar a assistência médica e colaborar com as ações da saúde pública brasileira nesse cenário de pandemia, que significa que a infecção está disseminada no mundo todo.

Para participar será necessário, após a leitura e assinatura deste documento, que você responda algumas perguntas sobre os sintomas da gripe (caso tenha apresentado), sobre a sua doença reumatológica e sobre os remédios que você toma. Em seguida, faremos a coleta de 10 ml de sangue (o equivalente a 1 colher de sopa) em uma veia do seu braço, para estudar melhor como a doença reage no seu organismo. Além disso, serão analisados os dados obtidos no prontuário referentes à sua história médica, ao exame físico e aos dados de exames laboratoriais e radiológicos, avaliados pelos pesquisadores do seu hospital de referência. Os procedimentos do estudo – coletas de informações relativas à sua doença e tratamento, exames laboratoriais, exames radiológicos, coleta de sangue, preenchimento de escores de atividade de doença – não são diferentes daqueles que você faria como parte da avaliação e seguimento de rotina com o seu médico.

- **Período de participação no estudo:** após a primeira avaliação, você deverá retornar para nova consulta após 30 dias, 60 dias, 3 meses e 6 meses, onde serão realizados os mesmos procedimentos, com exceção da coleta de sangue. Só haverá mudança de tratamento caso você venha a apresentar piora da sua doença, mas isso não faz parte dos procedimentos da pesquisa. Essa modificação será feita da mesma forma como é feito nas consultas de rotina.
- **Riscos para o voluntário da pesquisa:** durante sua participação neste estudo você tem o risco de ser constrangido (envergonhado) por conta da entrevista ou pela demora durante a realização dos procedimentos da pesquisa. Para evitar que isso aconteça você será atendido em uma sala fechada, com ar-condicionado, com a presença apenas do pesquisador que irá realizar a entrevista, e seu atendimento e coleta de sangue serão priorizados. A coleta de sangue será realizada em uma veia do seu braço, com agulha e seringa esterilizadas, mas pode haver o risco de hematoma (mancha roxa) ou sangramento local. Para reduzir esse risco a coleta será realizada por uma pessoa com experiência. Caso você venha a apresentar essas alterações, você deverá fazer compressas de água quente em casa e se não melhorar, deve procurar o responsável por esta pesquisa no hospital ou através do telefone listado acima (pode fazer ligações a cobrar). Outro risco

que você corre é que sua identidade seja revelada, pois será feita consulta no seu prontuário, e este pode ser extraviado (perdido). Para evitar isso, o prontuário será consultado apenas no hospital.

- **Benefícios para o voluntário da pesquisa:** Os benefícios atribuídos ao estudo são coletivos, pois através dos resultados obtidos será possível um melhor entendimento da doença e melhor condução dos casos de pacientes com DRIM infectados pelo SARS-CoV-2. Do ponto de vista individual os pacientes terão o benefício de um acompanhamento mais detalhado de sua doença diante da suspeita da COVID-19.
- **Sobre armazenamento e utilização de material biológico:** o sangue que será coletado no seu braço servirá para que seja confirmado que você foi infectado pelo novo coronavírus, mas também pode ser utilizado para outros estudos, caso apareçam novas informações e que necessitem ser avaliadas. **Ao assinar este documento você concorda que o seu sangue seja guardado e estudado em um outro momento. No entanto, mesmo assinando agora, você poderá voltar atrás a qualquer momento, retirando a autorização.**

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa nas fichas clínicas durante a entrevista, ficarão armazenados em pastas e no computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O Sr./Sra. poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HC/UFPE no endereço: **(Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cephcufpe@gmail.com).**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do **ESTUDO BRASILEIRO DE PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS INFECTADOS PELO NOVO CORONA VÍRUS 2019 (SARS-CoV-2)** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade(ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B

Ficha Clínica - Registro ReumaCov-Brasil

DATA: __/__/__		ID: _____ Centro: _____	
Inclusão			
Instrumento de coleta de dados para avaliação da evolução da COVID-19 em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas –			
1. Dados sociodemográficos			
1.1. Nome:		1.2. DN: __/__/____	
1.3. Telefone:	1.4. Cidade:	1.5. Idade:	
1.6. Sexo 1.F () 2.M () 3. Outros/desconhecido ()		1.7. Cor da pele 1. Branca () 2. Parda () 3. Preta () 4. Amarela () 5. Vermelha ()	
1.8. Escolaridade: 1. Analfabeto () 2. Fundamental () 3. Médio () 4. Superior ()			
1.9. Profissão:		1.10. Situação de trabalho: 1. ativo () 2. Inativo ()	
2. Antecedentes pessoais			
2.1 Doença reumatológica:			
2.1.1. AR ()	2.1.4. Esclerose sistêmica ()	2.1.7. DMTC ()	
2.1.2. LES ()	2.1.5. Espondiloartrites ()	2.1.8. Sínd. sobreposição ()	
2.1.3. Síndrome de Sjögren ()	2.1.6. Miopatias inflamatórias ()	2.1.9. Vasculites ()	
2.1.10. Outras			
2.2. Comorbidades			
2.2.1 HAS	Sim () 2. Não ()	2.2.1 DM	1. Sim () 2. Não ()
2.2.4. Cardiopatia	Sim () 2. Não ()	2.2.5. Obesidade	1. Sim () 2. Não ()
2.2.3 DIP			
1. Sim () 2. Não ()			
2.2.5. Outros Qual(is)?			
2.2.6. Tabagismo 1. Ativo () 2. Inativo () 3. Nunca fumou			
2.6 Carga tabágica : maços/ano			
2.7. Etilismo 1. Sim () 2. Não ()			
2.8 Medicamentos: 1. IECA () 2. BRA () 3. STATINAS () 4. TIAZOLE. 5. IBUPROFENOS () 6. INIB COX2 ()			
2.3. Medicamentos em uso antes dos sintomas de COVID-19			
2.3.1. Corticoide	1. Sim () 2. Não ()	2.3.11. Anti-IL12/23	1. Sim () 2. Não ()
2.3.2. MTX	1. Sim () 2. Não ()	2.3.12. Azatioprina	1. Sim () 2. Não ()
2.3.3. Leflunomida	1. Sim () 2. Não ()	2.3.13. Hidroxicloroquina	1. Sim () 2. Não ()
2.3.4. Anti-TNF	1. Sim () 2. Não ()	2.3.14. Ciclofosfamida	1. Sim () 2. Não ()
2.3.5. Rituximabe	1. Sim () 2. Não ()	2.3.15. Ciclosporina	1. Sim () 2. Não ()
2.3.6. Tocilizumabe	1. Sim () 2. Não ()	2.3.16. MMF	1. Sim () 2. Não ()
2.3.7. Abatacepte	1. Sim () 2. Não ()	2.3.17. Belimumabe	1. Sim () 2. Não ()
2.3.8. Inibidor de JAK	1. Sim () 2. Não ()	2.3.18. Sulfassalazina	1. Sim () 2. Não ()
2.3.9. Anti-IL17	1. Sim () 2. Não ()	2.3.19 AINE	1. Sim () 2. Não ()
2.3.10 Pulsoterapia GLIC	1. Sim () 2. Não ()	2.3.20 IG IV	1. Sim () 2. Não ()
2.4 Dose corticoide	1. ≤ 5mg/dia () 2. 6 a 10 mg/dia () 3. > 10 a 20 mg/dia () 4. > 20 mg/dia () 99. Não toma ()	2.5. Dose MTX	1. ≤ 5mg/dia () 2. 6 a 10 mg/dia () 3. > 10 a 20 mg/dia () 4. > 20 mg/dia () 99. Não toma ()
3. Características da COVID-19			
3.1. Forma de contágio			
3.1. Viagem para área	3.2. Contato com pessoa sabidamente	3.3 Comunitário ()	3.4 Desconhecido ()

endêmica ()	infectada ou suspeita ()		
3.1.5 Quantas pessoas moram com você:		Quantas pessoas trabalham com você:	
3.1. Quantos contactantes do domicílio ou do trabalho desenvolveram COVID-19:			
3.2. Data de início dos sintomas:			
3.2.1Febre	1. Sim () 2. Não ()	3.2.6Cefaleia	1. Sim () 2. Não ()
3.2.2 Tosse	1. Sim () 2. Não ()	3.2.7Tonturas	1. Sim () 2. Não ()
3.2.3Dispneia	1. Sim () 2. Não ()	3.2.8Diarreia	1. Sim () 2. Não ()
3.2.4Coriza	1. Sim () 2. Não ()	3.2.9Náuseas	1. Sim () 2. Não ()
3.2.5Astenia	1. Sim () 2. Não ()	3.2.10Vômitos	1. Sim () 2. Não ()
Outros (descreva):			
3.3. Duração dos sintomas: dias (se não apresentou sintomas, coloque 0)			
3.4. Ainda apresentando sintomas: 1. Sim () 2. Não () 3. Não teve sintomas ()			
3.5. Local de diagnóstico do COVID-19		3.6. Método de diagnóstico	
1. Em casa ()		1. Sintomas (presuntivo) ()	
2. Emergência ()		2. PCR ()	
3. Hospital ()		3. Sorologia ()	
4. Outros ()		4. Tomografia ()	
		5. Outros ()	
3.7 Achados laboratoriais			
3.7.1 Anemia Sim () 2. Não () _____ g/dl		3.7.5 Ferritina	
3.7.2 Linfopenia Sim () 2. Não () _____		3.7.6 Dímero D	
3.7.3 Proteína C reativa: _____ mg/L		3.7.7 Creatinina:	
3.7.4 Desidrogenase lática:		3.7.8 Leucopenia: Sim () 2. Não () _____	
3.8 Tratamento para a COVID-19		3.9 Desfechos COVID-19	
1. Apenas tratamento de suporte ()		1. Não hospitalizada, sem limitação de atividades ()	
2. Antivirais (lopinavir/ritonavir/remdesivir) ()		2. Não hospitalizado, limitação de atividades ()	
3. Antimaláricos ()		3. Hospitalizado, não necessitando de oxigênio suplementar ()	
4. Anti-IL6 (tocilizumabe) ()		4. Hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar ()	
5. Inibidores de JAK ()		5. Hospitalizado, em ventilação não invasiva ()	
6. IVIG ()		6. Hospitalizado, em ventilação mecânica ()	
7. Pulso de metilprednisolona ()		7. Morte ()	
8. Outros ()			
3.10 Síndrome de ativação macrofágica 1. Sim () 2. Não			
3.11 Tratamento:			
4. Avaliação clínica geral			
4.1. Peso: _____ Kg		4.2. Altura: _____ cm	
4.3. Circ. Abdominal: _____ cm		4.4. IMC:	
4.5. PAS:		4.6. PAD:	
4.7. Ausculta respiratória: 1. Normal () 2. Estertores finos () 3. Roncos () 4. Sibilos ()			
5. Avaliação da doença reumatológica			
5.1. Atividade da doença reumatológica no início dos sintomas da COVID-19			
1. Remissão ()	2. Atividade leve ou mínima ()	3. Atividade moderada ()	4. Atividade alta ou intensa ()
5. Desconhecido ()			
5.2.1 Atividade da doença reumatológica após COVID-19 no momento da inclusão			
1. Remissão ()	2. Atividade leve ou mínima ()	3. Atividade moderada ()	4. Atividade alta ou intensa ()
5. Desconhecido ()			
5.2.2 Houve aparecimento ou piora de outra manifestação da DRIM? 1. Sim () 2. Não ()			
5.2.3 Se sim, indique qual:			
5.3 Houve mudança do tratamento? 1. Sim () 2. Não			
5.4. Se sim, indique qual a mudança			

5.4.1. Corticoide	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.10. Anti-IL12/23	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.2. MTX	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.11. Azatioprina	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.3. Leflunomida	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.12. Hidroxicloroquina	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.4. Anti-TNF	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.13. Ciclofosfamida	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.5. Rituximabe	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.14. Ciclosporina	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.6. Tocilizumabe	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.15. MMF	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.7. Abatacepte	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.16. Belimumabe	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.8. Inibidor de JAK	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.17. Sulfassalazina	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.9. Anti-IL17	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()		

DATA: __/__/__		ID: _____ Centro: _____	
Seguimento			
Instrumento de coleta de dados para avaliação da evolução da COVID-19 em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas –			
1. Dados sociodemográficos			
1.1. Nome: _____		1.2. DN: __/__/____	
2. Avaliação clínica geral			
4.1. Peso: _____ Kg	4.2. Altura: _____ cm	4.3. Circ. Abdominal: _____ cm	
4.4. IMC: _____	4.5. PAS: _____	4.6. PAD: _____	
4.7. Ausculta respiratória: 1. Normal () 2. Estertores finos () 3. Roncos () 4. Sibilos ()			
3. Avaliação da doença reumatológica			
3 Houve aparecimento ou piora de outra manifestação da DRIM? 1. Sim () 2. Não ()			
3.1 Se sim, indique qual:			
3.2 Houve mudança do tratamento? 1. Sim () 2. Não			
5.3. Se sim, indique qual a mudança			
5.4.1. Corticoide	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.10. Anti-IL12/23	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.2. MTX	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.11. Azatioprina	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.3. Leflunomida	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.12. Hidroxicloroquina	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.4. Anti-TNF	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.13. Ciclofosfamida	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.5. Rituximabe	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.14. Ciclosporina	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.6. Tocilizumabe	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.15. MMF	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.7. Abatacepte	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.16. Belimumabe	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento ()

			3. Esquema terapêutico ()
5.4.8. Inibidor de JAK	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()	5.4.17.Sulfassalazina	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()
5.4.9. Anti-IL17	1. Dose medicamento () 2. Suspensão do medicamento () 3. Esquema terapêutico ()		

ANEXO A

Critérios Classificatórios para Lupus Eritematoso Sistêmico - ACR 1982/1997

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE LES DO AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY REVISADOS EM 1997 ³
1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo. 2. Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia. 3. Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico. 4. Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico. 5. Artrite: não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular. 6. Serosite: pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico). 7. Comprometimento renal: proteinúria persistente ($> 0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindúria anormal. 8. Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa). 9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que $4.000/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que $1.500/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que $100.000/\text{mm}^3$ na ausência de outra causa). 10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses. 11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Nota: Classifica-se como LES o paciente que preenche quatro dos 11 itens.

ANEXO B

The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)

1. Lúpus cutâneo agudo: inclui rash malar, lúpus bolhoso, e rash fotossensível;
2. Lúpus cutâneo crônico: rash discoide, hipertrófico ou paniculite lúpica;
3. Úlceras orais: palato, boca e língua; ou úlceras nasais;
4. Alopecia não cicatricial;
5. Sinovite de duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular (ou artralgia, e rigidez matinal maior que 30 minutos);
6. Serosite: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de um dia ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite;
7. Renal: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500mg de proteínas nas 24 horas, ou cilindros hemáticos;
8. Neurológico: convulsão, psicose, mielite; mononeurite múltipla, neuropatia cranial ou periférica, estado confusional agudo;
9. Anemia hemolítica;
10. Leucopenia $<4000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $<1000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
11. Trombocitopenia $<100000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
12. Fator antinuclear positivo;
13. Anticorpo anti-DNA positivo;
14. Anticorpo anti-Sm positivo;
15. Positividade de anticorpos antifosfolípidos;
16. Complemento reduzido (frações C3, C4, CH50);
17. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

Nota: Classifica-se como LES o paciente com quatro destes critérios, sendo pelo menos um clínico e um imunológico.

ANEXO C

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Sinais/sintomas	Pontuação
Cefaleia	8
Convulsão	8
Psicose	8
AVC	8
Síndrome cerebral orgânica	8
Alterações de nervos cranianos	8
Alterações visuais	8
Alopécia	2
Novo <i>rash</i>	2
Úlceras de mucosa	2
Febre	1
Hematúria	4
Proteinúria	4
Leucocitúria	4
Cilindros urinários	4
Vasculites	8
Pericardite	2
Pleurite	2
Miosite	4
Artrite	4
Plaquetopenia	1
Leucopenia	1
Anti-DNA	2
Consumo de complemento	2

Nota: Os dois últimos itens, anti-DNA e complemento não são considerados quando se utiliza o SLEDAI-2K modificado.

ANEXO D

Escala The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy –Fatigue Scale (FACIT-F)

	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitissimo
Sinto-me fatigado(a)	0	1	2	3	4
Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
Sinto-me sem forças.....	0	1	2	3	4
Sinto-me cansado(a).....	0	1	2	3	4
Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansado(a)	0	1	2	3	4
Tenho dificuldade em terminar as coisas porque estou cansado(a)	0	1	2	3	4
Tenho energia.....	0	1	2	3	4
Sou capaz de fazer as minhas actividades normais.....	0	1	2	3	4
Preciso de dormir durante do dia	0	1	2	3	4
Estou cansado(a) demais para comer	0	1	2	3	4
Preciso de ajuda para as minhas actividades normais.....	0	1	2	3	4
Estou frustrado(a) por estar cansado(a) demais para fazer as coisas que quero.....	0	1	2	3	4
Tenho de limitar a minha vida social por estar cansado(a) ..	0	1	2	3	4

ANEXO E

The 21 item DepressionAnxiety Stress Scale (DASS-21)

Instruções

Por favor, leia cuidadosamente cada uma das afirmações abaixo e circule o número apropriado **0,1,2 ou 3** que indique o quanto ela se aplicou a você durante a última semana, conforme a indicação a seguir:

- 0 Não se aplicou de maneira alguma
- 1 Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- 2 Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- 3 Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

1	Achei difícil me acalmar	0 1 2 3
2	Senti minha boca seca	0 1 2 3
3	Não consegui vivenciar nenhum sentimento positivo	0 1 2 3
4	Tive dificuldade em respirar em alguns momentos (ex. respiração ofegante, falta de ar, sem ter feito nenhum esforço físico)	0 1 2 3
5	Achei difícil ter iniciativa para fazer as coisas	0 1 2 3
6	Tive a tendência de reagir de forma exagerada às situações	0 1 2 3
7	Senti tremores (ex. nas mãos)	0 1 2 3
8	Senti que estava sempre nervoso	0 1 2 3
9	Preocupe-me com situações em que eu pudesse entrar em pânico e parecesse ridículo (a)	0 1 2 3
10	Senti que não tinha nada a desejar	0 1 2 3
11	Senti-me agitado	0 1 2 3
12	Achei difícil relaxar	0 1 2 3
13	Senti-me depressivo (a) e sem ânimo	0 1 2 3
14	Fui intolerante com as coisas que me impediam de continuar o que eu estava fazendo	0 1 2 3
15	Senti que ia entrar em pânico	0 1 2 3
16	Não consegui me entusiasmar com nada	0 1 2 3
17	Senti que não tinha valor como pessoa	0 1 2 3
18	Senti que estava um pouco emotivo/sensível demais	0 1 2 3
19	Sabia que meu coração estava alterado mesmo não tendo feito nenhum esforço físico (ex. aumento da frequência cardíaca, disritmia cardíaca)	0 1 2 3
20	Senti medo sem motivo	0 1 2 3
21	Senti que a vida não tinha sentido	0 1 2 3

Nota: versão traduzida e validada para o português do Brasil (Vignola, R.C.B. & Tucci, A.M)

<https://dass.psy.unsw.edu.au/Portuguese/DASS%202021%20Brazilian%20Portuguese%20Tucci.pdf>.