



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS– UFAM
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO *STRICTU SENSU*
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



JULIANA ALVES SCRIGNOLI

AVALIAÇÃO DO IMPACTO E DA FREQUÊNCIA DE COMORBIDADES NOS
PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COM E SEM COVID
DO AMAZONAS

MANAUS – AM

2025

JULIANA ALVES SCRIGNOLI

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO E DA FREQUÊNCIA DE COMORBIDADES NOS
PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COM E SEM COVID
DO AMAZONAS**

Dissertação apresentada como requisito para a defesa do título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas. Nível Mestrado Acadêmico. Linha de Pesquisa 1: Pesquisa Clínica e Saúde Pública.

Orientadora: Prof.^a Dr.(a) Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro
Coorientador: Prof.^o Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes

MANAUS – AM

2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

-
- S434a Scrignoli, Juliana Alves
Avaliação do impacto e da frequência de comorbidades nos pacientes
com Lúpus Eritematoso Sistêmico com e sem COVID-19 do Amazonas /
Juliana Alves Scrignoli. - 2025.
64 f. : il., color. ; 31 cm.
- Orientador(a): Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro.
Coorientador(a): Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Amazonas, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Manaus, 2025.
1. COVID-19. 2. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 3. Comorbidades. 4.
Atividade do Lúpus. I. Ribeiro, Sandra Lúcia Euzébio. II. Lopes, Antônio
Luiz Ribeiro Boechat. III. Universidade Federal do Amazonas. Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título
-

Dedico este trabalho aos meus orientadores, meus filhos e minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela benção e oportunidade de cursar e concluir o mestrado.

Agradeço à minha mãe, por todo amor, orações, presença e dedicação, meus filhos pela compreensão, força, incentivo e minha força de viver, cada dia melhor. Sou grata aos meus familiares e amigos pelo apoio e orações.

Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro, orientadora querida que tenho grande admiração com ser humano, mulher, professora e amiga acolhedora, dedicada, determinada e que me motivou desde a residência da melhor forma com seu modelo de amor fraterno, com as preces, com a oportunidade de trabalharmos juntas, e sempre com seu jeito incansável de estimular a escrita de artigos, aulas de atualizações, socializações.

Agradeço ao meu coorientador, Prof. Dr. Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes, amigo que tenho grande admiração, reconhecimento e admiro todo seu potencial de pesquisador, cientista que acho interessante e enxergo seu marco diferencial da reumatologia e desejo de todo coração prosperidade e reconhecimento internacional dos seus projetos, agradeço suas orientações, gentileza, carinho, motivação, paciência, correções, incentivo.

RESUMO

Introdução: O projeto ReumaCoV-Brasil foi um estudo multicêntrico provido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia com o objetivo de identificar o comportamento de doenças reumáticas imunomediadas (DRIM), frente a infecção pelo COVID-19. Teve um desenho prospectivo, longitudinal com 1300 pacientes, sendo 604 com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Foram observadas variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas e desenlaces morbidos e letalidade. **Métodos:** O presente trabalho é uma avaliação pós-hoc do banco de dados do projeto ReumaCoV-Brasil, com foco exclusivamente nos 144 pacientes com LES admitidos no estado do Amazonas, sendo o desenlace primário efeito das comorbidades na atividade da doença, aferida pelo SLEDAI-2K e pela avaliação global pelo paciente (PGA), nos pacientes acometidos pela COVID-19 (n=93) e controles não acometidos (n=57). Estavam excluídos imunossuppressores por outras causas (câncer, HIV). Foram consideradas as variáveis: gênero, idade, tempo de doença (LES), forma de aquisição da COVID-19, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, índice de massa corporal (obesidade), acometimento renal (TFG<25ml/s), hiperlipidemia, tabagismo, etilismo, medicações em uso (corticoides, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil), SLEDAI, PGA e indicadores de gravidade da COVID-19 (hospitalização, ventilação mecânica e óbito). **Resultados:** Nenhuma das variáveis demográficas, epidemiológicas e nosológicas (comorbidades) apresentaram associação com gravidade da COVID-19. Hipertensão Arterial Sistêmica mostrou uma tendência a quadros graves de COVID-19, mas sem apresentar significância estatística. Comparando-se pacientes lúpicos com COVID-19 àqueles sem COVID-19, não se observou elementos clínicos que indicassem susceptibilidade e mau prognóstico à COVID-19. **Conclusões:** Comorbidades não demonstraram influência na gravidade (hospitalização, ventilação mecânica e óbito) em pacientes com LES e COVID-19 no estado do Amazonas. Ressalta-se que o baixo número amostral e métodos de baixa sensibilidade para o diagnóstico da COVID-19 fragilizam os resultados da pesquisa.

Palavras-chave: COVID-19; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Comorbidades; Atividade do Lúpus.

ABSTRACT

Introduction: The ReumaCoV-Brazil project was a multicenter study carried out by the Brazilian Society of Rheumatology with the aim of identifying the behavior of immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs) in the face of COVID-19 infection. It had a prospective, longitudinal design with 1,300 patients, 604 of whom had systemic lupus erythematosus (SLE). Demographic, epidemiological, clinical and morbid outcome and lethality variables were observed. **Methods:** This study is a post-hoc evaluation of the ReumaCoV-Brazil project database, focusing exclusively on 144 patients with SLE admitted to the state of Amazonas, with the primary outcome being the effect of comorbidities on disease activity, as measured by SLEDAI-2K and patient global assessment (PGA), in patients affected by COVID-19 (n=93) and unaffected controls (n=57). Immunosuppressants for other causes (cancer, HIV) were excluded. The following variables were taken into account gender, age, length of disease (SLE), form of COVID-19 acquisition, systemic arterial hypertension (SAH), diabetes mellitus, body mass index (obesity), kidney involvement (GFR<25ml/s), hyperlipidemia, smoking, alcohol consumption, medications in use (corticosteroids, hydroxychloroquine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil), SLEDAI, PGA and COVID-19 severity indicators (hospitalization, mechanical ventilation and death). **Results:** None of the demographic, epidemiological or nosological variables (comorbidities) showed an association with COVID-19 severity. Systemic arterial hypertension showed a tendency towards severe COVID-19, but without statistical significance. When comparing lupus patients with COVID-19 to those without COVID-19, there were no clinical elements that indicated susceptibility and poor prognosis to COVID-19. **Conclusions:** Comorbidities had no influence on severity (hospitalization, mechanical ventilation and death) in patients with SLE and COVID-19 in the state of Amazonas. It should be noted that the low sample size and low sensitivity methods for diagnosing COVID-19 weaken the results of the study.

Keywords: COVID-19; Systemic Lupus Erythematosus; Comorbidities; Lupus Activity.

LISTA DE FIGURA

Figura 1 – Fluxograma para definição de infecção pelo COVID-19	16
Figura 2 – Mapa de identificação dos Estados participantes do estudo multicêntrico	25
Figura 3 – Fluxograma da seleção dos 144 pacientes com LES do banco de dados do Registro ReumaCoV-Brasil	28
Figura 4 – Atividade de Doença avaliada entre a inclusão e primeira (4 a 6 semanas após inclusão) visita nos pacientes com e sem COVID-19	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas, profissionais, comorbidades e atividade de doença dos 144 pacientes portadores de LES com e sem COVID-19	31
Tabela 2 – Tratamento Imunossupressor Utilizado na População Estudada	32
Tabela 3 – Manifestações Clínicas e Laboratoriais em Pacientes portadores de Lúpus com e Sem COVID-19	33
Tabela 4 – Medidas-Resumo do PGA e SLEDAI 2K e resultados do modelo linear com efeitos aleatórios por momento de avaliação, COVID-19	34
Tabela 5 – Resultados dos modelos lineares com efeitos aleatórios para grau de atividade	35
Tabela 6 – Características e resultados de alguns estudos incluídos	35
Tabela 7 – Estudos incluídos de Lúpus e COVID-19	38

LISTA DE ABREVIATURAS

AAL: Ambulatório Araújo Lima;
AAV: Vasculite Associada a ANCA;
ACE2: Enzima Conversora de Angiotensina;
ACR: American College of Rheumatology;
AIRD: Doenças Reumáticas Inflamatórias Autoimunes;
Anti-BLYSS: Fator Estimulante de Linfócitos B;
aPL: Anticorpos Antifosfolipídeos;
APs: Artrite Psoriática;
AR: Artrite Reumatoide;
ARD: Doenças Reumáticas Autoimunes;
aRR: Risco Relativo Ajustado;
AVCi: Eventos Adversos Cardiovasculares;
AZA: Azatioprina;
bDMARDs: Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (Medicamentos Anti-Reumáticos Modificadores de Doenças Biológicas);
BRA: Bloqueadores do Receptor da Angiotensina;
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa;
CoV: Coronavírus;
COVID-19: Doença do Coronavírus 2019;
CQ: Cloroquina;
CTDs: Doenças do Tecido Conjuntivo;
CYC: Ciclofosfamida;
DM: Diabetes Mellitus;
DMCD: Drogas Modificadoras de Atividade da Doença;
DMTC: Doença Mista do Tecido Conjuntivo;
DNA: Ácido DesoxiriboNucleico;
DP: Desvio Padrão;
DRIM: Doença Reumática Imunomediada;
EA: Espondilite Anquilosante;
ES: Esclerose sistêmica;
EUA: Estados Unidos da América.

EULAR: European League Against Rheumatism;
FiO2: Fração Inspirada de Oxigênio;
GCs: Glicocorticóides;
HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica;
HCQ: Hidroxicloroquina;
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana;
HR: Razão de Risco;
IA: Artrite Inflamatória;
IECA: Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina;
IES-R: Escala de Impacto de Eventos Revisada;
IFN: Interferon tipo I;
IgA: Imunoglobulina A;
IgG: Imunoglobulina G;
IgM: Imunoglobulina M;
IIM: Miopatias Inflamatórias Idiopáticas;
IMRD: Doença Reumática Imunomediada;
LE: Lúpus eritematoso;
LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico;
MERS: Síndrome Respiratória do Oriente Médio;
MII: Miopatias Inflamatórias Idiopáticas;
MMF: Micofenolato de Mofetila/Ácido Micofenólico (Medicamentos Imunossupressores);
MMF: Micofenolato de Mofetila;
MPA: Ácido micofenólico;
MS: Ministério da Saúde;
MTX: Metotrexato;
OMS: Organização Mundial da Saúde;
OR: Razão de Chances;
PaO2: Pressão Parcial de Oxigênio no Plasma Arterial;
PGA: Patient Global Assessment;
PTI: Trombocitopenia Imune;
RMDs: Doenças Reumáticas e Musculoesqueléticas;
RNA: Ácido Ribonucleico;
RP: Razão de Prevalência;

RT – PCR: Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa;

RTX: Rituximabe;

SAF: Síndrome Antifosfolípida;

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2;

SjS ou SS: Síndrome de Sjögren;

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index;

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics;

SpA: Espondiloartrite;

SPSS: Programa Estatístico Robusto;

TCLE: Termo de Consentimento Informado (Livre e Esclarecido);

UFAM: Universidade Federal do Amazonas;

uRR: Risco Relativo não ajustado;

UTI: Unidade de Terapia Intensiva;

VS: Vasculite Sistêmica;

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Pandemia de COVID-19	14
1.2 Clínica e Diagnóstico do SARS-CoV-2	15
1.3 Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIMs) e COVID	17
1.4 DRIM e Infecção por COVID-19	18
1.5 Lupus Eritematoso Sistêmico	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 Lúpus e COVID-19	21
2.2. Amazonas e COVID-19	24
2.3 ReumaCoV Brasil	24
3. JUSTIFICATIVA	25
4.OBJETIVOS	26
4.1 Objetivo Geral	26
4.2 Objetivos Específicos	26
5. METODOLOGIA	27
5.1 Tipo de estudo	27
5.2 População de Estudo	27
5.3 Desenho do Estudo	28
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
7. ASPECTOS ÉTICOS	29
8. RESULTADOS	30
9. DISCUSSÕES	41
10. CONCLUSÃO	44
11. REFERÊNCIAS	45
APÊNDICES E ANEXOS	54

1. INTRODUÇÃO

1.1 PANDEMIA DE COVID-19

O coronavírus (CoV) é derivado da palavra “corona”, que significa “coroa” em latim. Ele causa uma série de infecções do trato respiratório humano, variando de um resfriado leve a uma síndrome de desconforto respiratório grave. A doença CoV, também chamada de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) e doença do coronavírus 2019 (COVID-19), são uma ameaça emergente à saúde global (YANG et al., 2023).

A epidemia de COVID-19 começou em dezembro de 2019, o SARS-CoV-2 surgiu em Wuhan, província de Hubei na China, onde foram relatados casos de pneumonia grave, desde então, se espalhou rapidamente para a Tailândia, Japão, Coreia do Sul, Cingapura e Irã nos meses iniciais. Isso foi seguido por ampla disseminação viral em todo o mundo, incluindo Espanha, Itália, Estados Unidos da América, Emirados Árabes Unidos e Reino Unido (BASSO et al., 2021). Em 11 de março de 2020, o SARS-CoV-2 foi declarado como a primeira pandemia de coronavírus (CHO et al., 2021).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto de COVID-19 como uma pandemia. Em 06 de maio de 2020, surtos e infecções humanas esporádicas resultaram em 3.732.046 casos confirmados e 261.517 mortes (BERGHÖFER et al., 2022).

O coronavírus apresentou desafios frequentes durante seu curso, desde o isolamento do vírus, detecção, prevenção até o desenvolvimento de vacinas e pertence à ordem *Nidovirales* e tem o maior genoma de RNA. É conhecido por ser adquirido de uma fonte zoonótica e normalmente se espalha por contato e transmissão por gotículas. O indivíduo infectado apresenta características clínicas não específicas que requerem detecção virológica e confirmação por técnicas moleculares (KOHLI et al., 2023).

As doenças causadas pelo coronavírus podem apresentar sintomas de intensidade variadas, sendo as mais graves associadas a duas grandes pandemias Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em 2002 e 2003, e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), em 2012 (PARK et al., 2021).

O relatório recente sobre um cluster de casos com doença respiratória em Wuhan, China Central, foi seguido por uma disseminação global da doença em um período de tempo muito curto. As amostras (*swabs* orais e anais, sangue e lavagem de fluido broncoalveolar) de pacientes internados na unidade de terapia intensiva do Hospital Wuhan Jinyintan foram enviadas ao Instituto de Virologia de Wuhan (WANG et al., 2021).

A transmissão de pessoa para pessoa ocorre por meio de rotas comuns, como a transmissão direta, a transmissão por contato e a transmissão aérea por meio de aerossóis e durante procedimentos médicos. Tosse, espirro, inalação de gotículas, contato com mucosas orais, nasais e oculares são os modos comuns de disseminação (MAURIN *et al.*, 2021). O período de incubação da COVID-19 é de três a 14 dias e depende do estado imunológico (LEE *et al.*, 2022).

A presença de correceptores, em particular, permite que o SARS-CoV-2 infecte células com baixa expressão de enzima conversora de angiotensina (ACE2) nas membranas. A proteína SPIKE em sua membrana é a responsável por ligar-se à enzima ECA-2 da célula humana e adentrar na mesma, levando ao mecanismo da tempestade de citocinas que forma uma espécie de coroa ao redor dos coronavírus, liga-se à proteína ACE2 na membrana das células do trato respiratório humano (YU *et al.*, 2021).

1.2 CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DO SARS-COV-2

Com base em vários estudos publicados, a idade média foi de cinquenta e seis anos (variação de cinquenta e cinco a sessenta e cinco anos) e os homens foram predominantemente afetados devido às altas concentrações de ACE2 neles (FRASER *et al.*, 2023).

O início médio da doença foi de oito dias (variação de cinco a treze dias). Devido à disponibilidade limitada de dados comórbidos, é importante correlacionar com fatores suscetíveis previamente comprovados à infecção por SARS e MERS-CoV, que incluem tabagismo, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e/ou doença crônica (BERTRAN *et al.*, 2022).

A função imunológica reduzida tem sido associada à síndrome da tempestade de citocinas (citocinas inflamatórias circulantes elevadas) e à síndrome da hiperinflamação. Essas síndromes são desencadeadas por infecções virais e também são preditores de fatalidade em pacientes com COVID-19. As crianças são menos afetadas devido a anticorpos mais elevados, menor exposição prévia ao vírus e níveis relativamente baixos de citocinas inflamatórias em seus sistemas (GHIO *et al.*, 2022).

As características clínicas variam de doença leve a doença grave ou fatal. Os sintomas mais frequentes da COVID-19 são inespecíficos e incluem principalmente febre, tosse e mialgia, e outros sintomas menores como dor de garganta, dor de cabeça, calafrios, náusea ou vômito, diarreia, ageusia e congestão conjuntival (NAZARIO-TOOLE *et al.*, 2022). Sendo classificada em doença leve a moderada (não pneumonia e pneumonia), doença grave (dispneia,

frequência respiratória acima de 30/min, saturação de oxigênio menor que 93%, razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 300 e/ou infiltrados pulmonares em mais de 50% do campo pulmonar em 24–48 horas) e crítica como insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção/insuficiência de múltiplos órgãos (HAN et al., 2021).

A definição de caso de COVID-19 mostra paciente com quadro respiratório agudo caracterizado por pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre, dispneia, tosse, dor de garganta, cefaleia, coriza, distúrbios do olfato ou paladar e/ou resultado detectável de SARS-CoV-2 por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) e/ou resultado reagente para imunoglobulina (IgM, IgA e/ou IgG) (CASCELLA et al., 2022).

Os pacientes foram diagnosticados com COVID-19 leve se necessitasse apenas de atendimento ambulatorial ou atendimento de emergência por menos de 24 horas; moderado em casos de internação hospitalar; e grave se o paciente necessitasse de cuidados em unidade de terapia intensiva, ventilação mecânica invasiva ou em caso de morte.

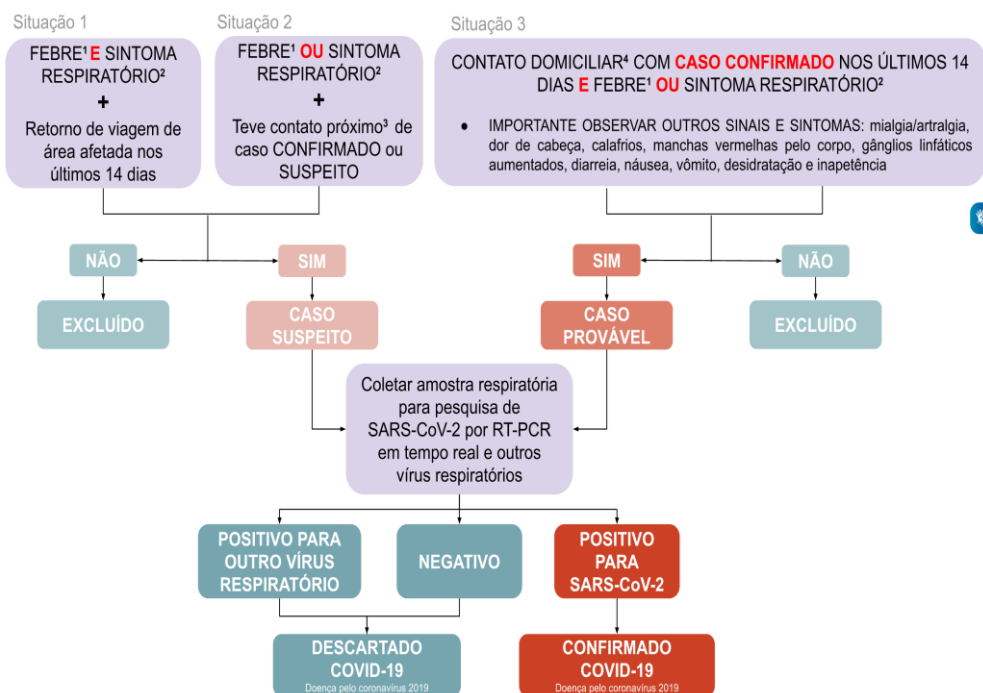


Figura 1: Fluxograma para definição de infecção pelo COVID-19.

Fonte: ReumaCoV-Brasil

1.3 DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS (DRIMS) E COVID

Doenças reumáticas imunomediadas (DRIMs) são distúrbios crônicos, inflamatórios e autoimunes com a presença de autoanticorpos que podem afetar qualquer órgão ou sistema; incluem lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren (SS), esclerose sistêmica (ES), artrite reumatoide (AR), miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), vasculite sistêmica (VS), entre outros (SANTOS et al., 2020). E apresenta um risco aumentado de infecções virais e bacterianas, tanto relacionadas ao risco intrínseco associado à sua doença quanto, aos tratamentos utilizados como imunossupressores e imunomoduladores, constituindo uma das principais causas de mortalidade (YAMAMOTO et al., 2022).

Os pacientes com doenças reumatológicas apresentam prevalência da COVID-19 de 0,011% de uma amostra de 319.025 pacientes (AKIYAMA et al., 2020). A artrite reumatoide (33,9%), artrite psoriática e espondiloartrite (14,7%), LES (13,1%) têm sido as doenças com maior frequência de infecção por COVID-19 (KALUNIAN et al., 2023). A Idade avançada, etnia, sexo masculino e comorbidades como hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes predis põem à infecção grave por COVID-19 (HYRICH & MACHADO, 2021; WANG et al., 2021). E as drogas modificadoras das doenças (DMARDs) podem reduzir a mortalidade e o curso clínico, pois os diferentes mecanismos de ação farmacológica suprimem o processo infeccioso e inflamatório (reação de tempestade de citocinas) causado pelo vírus SARS-CoV-2 (ROMMASI et al., 2022; MOLAEI et al., 2020). Nessa população houve menor admissão em terapia intensiva devido ao uso de imunossupressores que ajudam a controlar as citocinas pró-inflamatórias e minimizar as complicações sistêmicas (WANG et al., 2020).

O impacto da COVID-19 foi particularmente pronunciado na América Latina e no Caribe, respondendo por 25% das infecções por SARS-CoV-2 globalmente (The Lancet, 2021) e a grande variabilidade no efeito da pandemia foi observada em toda esta região devido às diferenças na infraestrutura de saúde, liderança política, pobreza e desigualdade, bem como à variabilidade nas estratégias do país para enfrentar a pandemia e o acesso às vacinas (La Rotta et al., 2023).

1.4 DRIM E INFEÇÃO POR COVID-19

Nas doenças reumatológicas e COVID-19, os dados do registro COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA), mostram que aqueles com atividade moderada ou alta da doença, bem como aqueles recebendo medicamentos específicos, em doses moderadas ou altas de prednisona, rituximabe (RTX), medicamentos imunossupressores (ou seja, micofenolato de mofetila/ácido micofenólico (MMF), tacrolimus, azatioprina (AZA) e ciclofosfamida (CYC) em comparação com um grupo de referência de indivíduos recebendo metotrexato (MTX) apresentaram resultados piores (STRANGFELD et al., 2020; UGARTE-GIL et al., 2022; ESATOGLU et al., 2021).

1.5 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela atividade desordenada do sistema imunológico como produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos, dano tecidual e várias manifestações clínicas e fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. Com predomínio em mulheres jovens em idade fértil, tem apresentação clínica heterogênea e variável. As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. E pode apresentar sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. (SCHUR et al., 2011; CHARRAS et al., 2021).

A fisiopatogenia ocorre pelas interações entre os genes de suscetibilidade e os fatores ambientais que levam a respostas imunes anormais, perda de tolerância imunológica ao antígeno nuclear celular, produção de autoanticorpos e deposição de complexos imunes levando à ativação do complemento, inflamação do tecido e apoptose celular. Ativação alterada de células B e T, depuração de material apoptótico anômalo e ativação do interferon tipo I (IFN) são características proeminentes envolvidas na patogênese. (FANOURLAKIS et al., 2021; KIRIAKIDOU, 2020). E fatores ambientais como luz ultravioleta, drogas, suplementos e infecções. As respostas imunes adaptativas e inatas contra o autoantígeno induzem a produção de autoanticorpo e deposição de complexos imunológicos nos tecidos. O linfócito B produz resposta imune adaptativa com a produção de autoanticorpos, ativação de células T autorreativas e apresentação de autoantígenos. As células dendríticas produzem interferon tipo

1 e detectam ácidos nucleicos, estímulos antigênicos (FAVA & PETRI, 2019; PAN et al., 2019; ZUCCHI et al., 2022).

As manifestações clínicas mais frequentes são as mucocutâneas e articulares, como fotossensibilidade, úlceras orais e nasais, em geral indolores, fenômeno de Raynaud, alopecia, vasculite, livedo reticular, telangiectasias periungueais, dermatite com inflamação perivascular e perianexial, e a poliartralgia e poliartrite simétrica e aditiva (TRENTIN et al., 2021; LAZAR & KAHLENBERG, 2022; ZUCCHI et al., 2022). E o acometimento musculoesquelético, como poliartralgia e poliartrite simétrica e aditiva (GLADMAN, 2017).

No acometimento pulmonar, pleurite e derrame pleural geralmente bilateral que está presente em 50% dos casos, podem ocorrer hipertensão arterial pulmonar e pneumonite lúpica (ORENS et al., 1994). Síndrome do pulmão encolhido e hemorragia alveolar aguda são manifestações raras (BADSHA et al., 2004, KARIM et al., 2002). E episódios tromboembólicos que podem estar associados à presença de anticorpos antifosfolípidos (aFL) e ao uso crônico de glicocorticoide ou de anticoncepcional oral (KHAMASHTA, 1996). A doença renal ocorre em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais frequentes. Pode ocorrer nefrite tubulointersticial, microangiopatia trombótica, vasculite ou aterosclerose e esclerose glomerular em colapso (TRENTIN et al., 2021; LAZAR & KAHLENBERG, 2022; ZUCCHI et al., 2022). Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positividade do anti-DNA nativo e, nas formas mais graves, trombocitopenia (SCHUR, 2017).

As manifestações neuropsiquiátricas e subdivididas em sistema nervoso central (crises convulsivas, meningite asséptica, cefaleia, doença cérebro vascular, síndromes desmielinizantes, mielopatia, distúrbios do movimento, estado confusional agudo, distúrbios de ansiedade, disfunção cognitiva, alterações do humor e psicose) e periférico: poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda, distúrbios autonômicos, neuropatia craniana, polineuropatia (ZARDI et al., 2018).

O diagnóstico do LES é baseado na apresentação clínica e alterações laboratoriais. Embora não existam critérios diagnósticos específicos, os critérios de classificação, ainda são amplamente adotados por muitos serviços de reumatologia. Apesar de recentemente terem sido atualizados pela European League Against Rheumatism (EULAR) e pelo American College of Rheumatology (ACR), muitos serviços de reumatologia ainda utilizam os critérios do ACR de 1982 revisados em 1997 e o do grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) que fez uma nova revisão dos critérios de 1997 em 2012 (ARINGER et al., 2019; HOCHBERG, 1997; PETRI et al., 2012; TAN et al., 1982).

Para avaliar a atividade de LES foram aplicadas as seguintes métricas: Avaliação Global do Paciente (Patient Global Assessment - PGA), escala visual de 0 a 10, com 0 indicando nenhuma percepção de atividade da doença e 10, percepção de atividade intensa. (ROGERS et al., 2021; Eudy et al., 2022) e SLEDAI-2K modificado (URIBE et al., 2004) que avalia a atividade da doença nos últimos 10 dias e considera alterações crônicas, como alopecia, úlceras orais e proteinúria, sendo maior que três e a exacerbação a acima de três pontos (GLADMAN et al., 2015). O SLEDAI é um forte preditor de mortalidade no LES (GLADMAN et al., 2002).

O tratamento medicamentoso inclui o uso de antimaláricos, a HCQ na dose inferior a 5mg/kg do peso corporal real, é o medicamentoso de escolha em relação a cloroquina devido aos seus efeitos benéficos e possivelmente menor risco de toxicidade retinal. Os GCs devem ser reduzidos para menos de 7,5 mg/dia (equivalente a prednisona) e, sempre que possível, suspensos. Além disso, diversos imunossupressores (MTX, AZA e MMF), podem ser utilizados conforme o órgão ou sistema afetado pela doença. Em casos de doença extra-renal persistente ou em crise, podem se beneficiar com belimumabe; mais propensos a responder são os pacientes com alta atividade da doença (SLEDAI>10), dose de prednisona >7,6 mg/dia e atividade sorológica (baixo C3/C4, altos títulos de anti-DNA nativo), com envolvimento cutâneos, musculoesqueléticos e sorológicas. Para pacientes com doenças graves, que apresentam risco de comprometimento de órgãos ou que são refratárias ao tratamento convencional, o uso de RTX ou CYC pode ser indicado (FANOURIKIS et al., 2019).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LÚPUS E COVID-19

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é caracterizado pelo envolvimento de múltiplos sistemas e órgãos, episódios de recidivas e remissões frequentes, além da presença de uma variedade de autoanticorpos no organismo (Crow, 2023). De acordo com Allison P. Spihlman et al. (2020), doenças autoimunes como o lúpus têm sido identificadas como fatores de risco para o desenvolvimento de infecção grave por COVID-19. Os autores sugerem que a imunidade hiperativa, característica dessas doenças, está associada à tempestade de citocinas e aos danos teciduais observados na COVID-19. Além disso, apontamos que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode atuar como um gatilho para o desenvolvimento do LES. Ruth Fernández-Ruiz et al. (2020) reforçam essa ideia, apresentando evidências de que a COVID-19 pode desencadear a autoimunidade, seja por se manifestar concomitantemente ao LES, seja por mimetizar a doença.

Estudo de coorte observacional não selecionada de 2.533 pacientes dinamarqueses com LES, sendo 88,5% mulheres com idade média de 55,4 anos, investigou o impacto do LES na incidência de hospitalização com infecção por COVID-19, no período de 1º de março de 2020 e 2 de fevereiro de 2021, através da avaliação do Sistema de Registro Civil Dinamarquês. A incidência ajustada de hospitalização por COVID-19 foi estimada para pacientes com LES em comparação com a população geral e mostrando resultados de incidência três vezes maior de hospitalização com COVID-19 em comparação com controles pareados por idade e sexo da população em geral. Não houve impacto óbvio no risco de hospitalização associado ao tratamento com glicocorticoide ou HCQ nesta coorte (CORDTZ et al., 2021)

Há vários estudos em pacientes com LES e COVID-19, que mostraram maior risco de infecção por SARS-CoV2 e evolução para as formas mais graves da doença, devido à exacerbação das respostas imunológicas e o uso de imunossupressores podem aumentar o risco de infecções, porém sendo necessário seu uso para atenuar respostas imunológicas exacerbadas na COVID-19 (MEHTA et al., 2022; RAMIREZ et al., 2020; FU et al., 2022).

No estudo de Gendebien et al., 2020 avaliou 225 paciente com LES, 92,9% mulheres. Idade média de 51,7 (DP, 14,9) anos. A infecção foi confirmada ou suspeita em 18 (8,0%) pacientes. Não houve correlação entre medicamentos imunossupressores e infecção ou sintomas de COVID-19, mas a dose de GC foi positivamente relacionada à infecção (OR = 1,57, p = 0,025). A HCQ foi ineficaz na prevenção de infecção ou suspeita de COVID-19 (7,9% para usuários de HCQ, 8,2% para não usuários de HCQ, p = 0,93).

Magder et al., 2023 descreveu uma coorte de centro único com 24.614 de pessoas meses de acompanhamento de 1.052 pacientes diferentes que foram atendidos trimestralmente de março de 2020 a agosto de 2022 e 339 casos incidentes de COVID-19. O Resultado do risco de infecção por pessoa-mês de acompanhamento foi semelhante entre aqueles que não estavam em uso de prednisona (1,37%), em doses moderadas de prednisona ($<7\text{mg/dia}$) (1,44%) e aqueles em doses maiores (1,52%) ($p=0,87$ para diferença). Observou-se um risco elevado entre aqueles tomando belimumabe, no entanto, após ajuste para potencial variável de confusão, o risco aumentado não foi estatisticamente significativo (taxa de taxa 1,4, IC 95% 0,88 a 2,24, $p = 0,16$), não houve evidência de um risco aumentado entre aqueles que usaram MMF, MTX ou AZA, e não houve evidências de que a hidroxicloroquina tenha influenciado o risco de infecção por COVID-19.

Ugarte-Gil, et al. (2023) descreveram 536 pacientes com LES e COVID-19 nos EUA foram inseridos no registro da COVID-19 Global Rheumatology Alliance entre 24 de março de 2020 e 27 de agosto de 2021. As variáveis incluíram idade, sexo, raça e etnia (branco, negro, hispânico, outro), comorbidades, atividade da doença, período de pandemia, dose de glicocorticoide, antimaláricos e uso de medicamentos imunossupressores. As categorias de resultados ordinais foram: não hospitalizado, hospitalizado sem oxigenação, hospitalizado com qualquer ventilação ou oxigenação e morte. Foi avaliada a relação entre raça/etnia e gravidade da COVID-19 nos modelos de regressão logística ordinal e os dados sobre os resultados finais da COVID-19 foram disponíveis em 469 indivíduos e sobre o status de hospitalização em 497 indivíduos e em relação aos resultados, havia 351 indivíduos (74,8%) não hospitalizados, 38 (8,1%) hospitalizados sem oxigenação, 62 (13,2%) hospitalizados com qualquer ventilação ou oxigenação e 18 (3,8%) que morreram. Pacientes negros e hispânicos tinham mais probabilidade do que pacientes brancos de serem hospitalizados sem oxigênio ou hospitalizados com qualquer ventilação ou oxigenação. Comparados a outros grupos raciais/étnicos, pacientes negros tinham mais probabilidade de morrer. Em conclusão, os pacientes afro-americanos e hispânicos com LES tiveram piores desfechos da COVID-19 em comparação com população geral dos Estados Unidos. Esses resultados provavelmente são indicativos de desigualdades socioeconômicas e de saúde.

Dados da Aliança Global de Reumatologia COVID-19 (C19-GRA) e 1606 pacientes com LES e infecção por COVID-19 no período de 03/2020 a 06/2021, incluíram características demográficas (idade e sexo) e região geográfica (Europa, o EUA e Canadá, América Latina e outras regiões), características clínicas, incluindo comorbidades (doenças pulmonares, hepáticas, neurológicas, câncer, diabetes e obesidade, entre outras), foram analisadas

comorbidades específicas (insuficiência renal crônica ou doença renal terminal e HAS ou doenças cardiovasculares), também atividade da doença pela (avaliação global do médico caracterizada em remissão, baixa, moderada ou alta), dose de GCs e o uso de medicamentos imunossupressores ou imunomoduladores. Em conclusão a maioria (70%) dos pacientes não precisou de internação, os subconjuntos de doenças de LES e medicamento como glicocorticoides, imunossupressores e hidroxicloroquina, não influenciaram o risco de COVID-19, mas houve pior desfecho com os portadores de diabetes e gênero masculino. (UGARTE-GIL et al., 2022).

Carvalho et al. (2023), em uma análise transversal de coorte prospectivo denominado "ReumaCoV Brasil", em 1000 pacientes com DRIM durante a pandemia de SARS-CoV-2 em 2020, foram avaliados 604 pacientes com diagnóstico de LES sendo 317 (52,4%) com e 287 (47,6%) sem COVID-19. Na avaliação de atividade foi aplicada a avaliação da PGA e do SLEDAI-2K. Os pacientes com LES e COVID-19 relataram uma menor frequência de isolamento social, devido ser profissionais de saúde. Na avaliação pelo índice SLEDAI-2K não houve diferença atividade da doença entre os dois grupos. Entretanto, pacientes infectados relataram aumento da atividade do LES de acordo com a PGA durante esse período (2,9 [2,9] vs. 2,3 [2,6]; $p = 0,031$. Em conclusão, aqueles pacientes LES e COVID-19, com HAS e o uso de CYC tiveram pior desfechos da COVID-19, como admissão hospitalar (20,8%), tratamento em unidade de terapia intensiva (28,7%), ventilação mecânica invasiva (20,8%) e mortalidade geral (2,3%), também foram semelhantes aos relatados na população em geral.

Patil e colaboradores em 2023, na Índia em estudo multicêntrico, longitudinal, no período de abril a dezembro/ 2020, na pandemia de COVID-19, foram incluídos 9212 pacientes portadores de DRIM, destes 1379 com LES e 36 (2,9%) desenvolveram COVID-19, avaliaram dados demográficos, características da doença, uso medicamentos como imunossupressores, anti-hipertensivos, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), agentes antiplaquetários e anticoagulantes, comorbidades como diabetes, HAS, doenças pulmonares preexistentes(intersticial e/ou obstrutiva crônica, asma). Somente 1/36 (2,8%) foi a óbito os pacientes com LES devido à COVID-19. Na análise, o gênero masculino e diabetes foram os fatores de risco mais frequentes para COVID-19. Não houve influência significativa do envolvimento de órgãos (rim e sistema nervoso), HCQ, dosagem de GC (prednisolona $< 7,5$ mg ou $\geq 7,5$ mg/dia) ou imunossupressor no risco de COVID-19. Descrevem o risco e reafirmam que os fatores de risco tradicionais, como diabetes e gênero masculino, influenciam a ocorrência de COVID-19 em pacientes com LES. E que a

extensão de sua doença, os tratamentos empregados, incluindo glicocorticoide e hidroxicloroquina, não têm nenhum impacto significativo.

2.2. AMAZONAS E COVID-19

Na região do Amazonas, a pandemia de COVID-19 teve um impacto significativo sobre os povos indígenas exacerbando desigualdades socioeconômicas preexistentes e apresentando desafios únicos devido à vulnerabilidade epidemiológica e imunológica dessas populações. Estudos indicam que a disseminação do SARS-CoV-2 entre os indígenas foi rápida, com altas taxas de infecção, mas com uma mortalidade relativamente baixa em comparação com a população geral (PONTES et al., Scientific Reports. 2021, LIMA et al., BMJ Open. 2022).

A vulnerabilidade dos povos indígenas à COVID-19 é agravada por fatores como a falta de acesso adequado a cuidados de saúde, a subnotificação de casos e a presença de atividades econômicas ilegais, como mineração e desmatamento, que aumentam o risco de transmissão do vírus (FELLOWS et al., Frontiers in Psychiatry. 2021). E devido ao deslocamento de recursos médicos para áreas urbanas, a pandemia afetou a saúde infantil, pois os bebês indígenas apresentaram maior probabilidade de nascerem com baixo peso durante a pandemia (WICHMANN et al., Economic Modelling. 2022). A pandemia também teve implicações na saúde mental e cognitiva dos indígenas, especialmente entre os adultos mais velhos, embora alguns estudos tenham encontrado associações inesperadas entre a infecção por COVID-19 e melhorias em certos aspectos da função cognitiva (BEZERRA et al., Psychological Sciences and Social Sciences. 2024). No entanto, a pandemia não parece ter impactado significativamente a identidade cultural dos povos indígenas, como observado entre os Waorani, onde a maioria dos aspectos culturais permaneceu inalterada, exceto por uma diminuição nas pontuações relacionadas a ideologia, religião e espiritualidade (ESPÍN-LEÓN et al., Heliyon. 2025).

2.3 REUMACOV BRASIL

O protocolo do Registro ReumaCoV-Brasil, no período de abril a setembro de 2020, um estudo prospectivo e observacional que investiga os efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes brasileiros com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. O objetivo principal é avaliar o impacto da COVID-19 nesse grupo, incluindo estudos clínicos, gravidade da

infecção e fatores de risco. Sendo a metodologia um estudo de coorte prospectiva, observacional multicêntrica com a participação de 43 centros distribuídos pelas cinco regiões do Brasil, todos os pacientes leram e assinaram o termo de consentimento informado (TCLE) antes da inclusão. A população do estudo é composta pelas doenças como artrite reumatóide, lúpus, vasculite, miopatias, doença de Sjogren e espondiloartrite detectadas com COVID-19. E na coleta de dados foram incluídas características clínicas, tratamentos utilizados antes e durante a infecção, avanços hospitalares e evolução da doença. Objetivos do estudo foram avaliar a gravidade da COVID-19 nesses pacientes, investigar o impacto na evolução da infecção e identificação fatores de risco para desfechos graves (Marques et al.,2020).

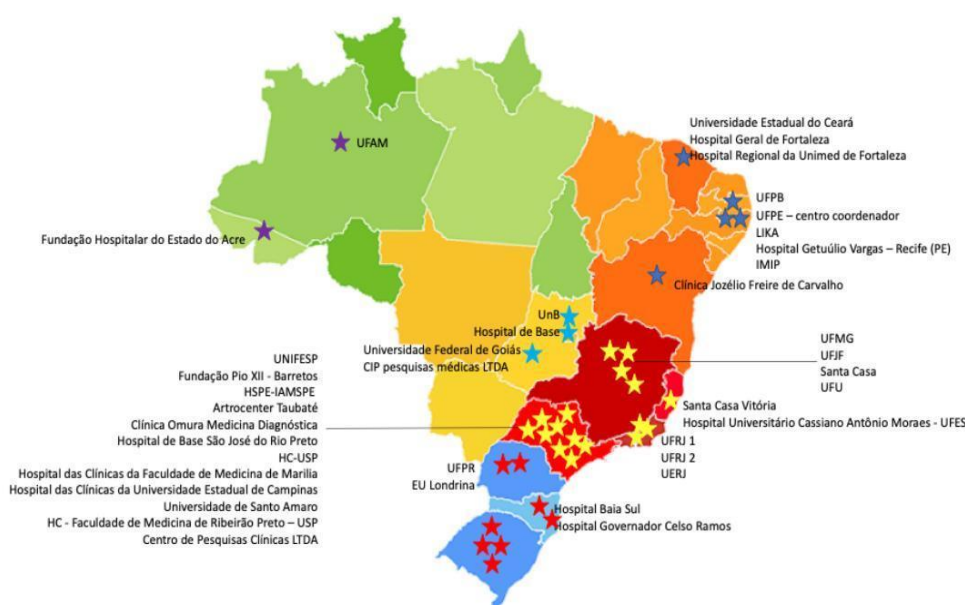


Figura 2 - Mapa de identificação dos Estados participantes do estudo multicêntrico. Registro ReumaCoV-Brasil e número de incluídos com DRIM por centro de pesquisa.

Fonte: ReumaCoV-Brasil

3. JUSTIFICATIVA

A Amazônia, o maior bioma brasileiro, não foi poupada da tragédia que assolou o mundo, impactando em toda a sua extensão e atingindo populações originárias, comunidades rurais, ribeirinhas e florestais. A pandemia avançou sobre essas situações, caracterizada por uma grande diversidade étnica e cultural, em uma região de logística territorial complexa, com acesso precário ao sistema de saúde e já afetado por doenças negligenciadas, como malária, dengue e desidratação. Esse cenário contribuiu para um dos momentos mais devastadores da história da saúde pública brasileira.

Manaus foi a primeira capital gravemente atingida pela pandemia em 2020 e os dias de terror em janeiro de 2021. O colapso do sistema de saúde do Amazonas, a chegada de uma nova variante da Covid-19 e a extrema desigualdade social, resultaram em uma grave emergência sanitária. Com a falta de leitos comuns e de UTI, inúmeras pessoas perderam a vida por falta de oxigênio.

Do banco de dados do ReumaCoV-Brasil foi retirado para análise, um subgrupo amazonense, pois a ancestralidade da população do Amazonas apresenta grande carga ameríndia, moderada europeia e leve africana, sendo diferente do perfil genético de outras regiões do Brasil.

A vulnerabilidade e a gravidade da infecção causada pela COVID-19 são exacerbadas por comorbidades como hipertensão, diabetes, obesidade, doenças renais, pulmonares, dislipidemia, tabagismo e resposta imune desregulada. As comorbidades que se associam ao lúpus são frequentemente associadas aos quadros graves da doença. No estudo de PATIL e colaboradores em 2023, o gênero masculino e diabetes foram os fatores de risco mais frequentes para COVID-19, em contrapartida, na pesquisa de Ugarte-Gil et al., 2022, os pacientes mais graves foram os que tiveram comorbidades por doença renal, cardiovascular e hipertensão.

4.OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Em pacientes do Amazonas, avaliar o impacto de comorbidades na atividade de doença em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico infectados pelo coronavírus (SARS-Cov-2), no período de abril a setembro de 2020.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes com LES.
- Avaliar as comorbidades dos pacientes com LES com e sem COVID -19.
- Avaliar o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 na atividade de doença pelos escores SLEDAI-2K e PGA.

5. METODOLOGIA

5.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional longitudinal. Usou-se os dados do ReumaCoV Brasil com foco nos pacientes do estado do Amazonas.

5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Neste estudo foram avaliados 144 pacientes com les: 93 com COVID-19 (grupo 1) e 51 sem COVID-19 (grupo 2), os pacientes que foram atendidos no serviço de reumatologia do ambulatório Araújo Lima da UFAM e foi realizada uma análise com grupo de comparação, selecionados os pacientes que procuraram espontaneamente o serviço e busca ativa por telefone. Foram incluídos pacientes portadores de LES segundo critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) ou Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) de 2012, maior ou igual a 18 anos com quadro suspeito ou confirmado de covid-19 pelo teste do pcr de mucosa nasal e sorologia igm de adultos. Excluíram-se do estudo pacientes considerados imunossuprimidos por outras causas como infecção pelo HIV, transplante de órgãos, neoplasias, história de doenças do timo, pacientes que não apresentaram nenhum sintoma do vírus. Foi feita avaliação transversal nos aspectos demográficos, epidemiológicos e clínicos no momento da inclusão no estudo.

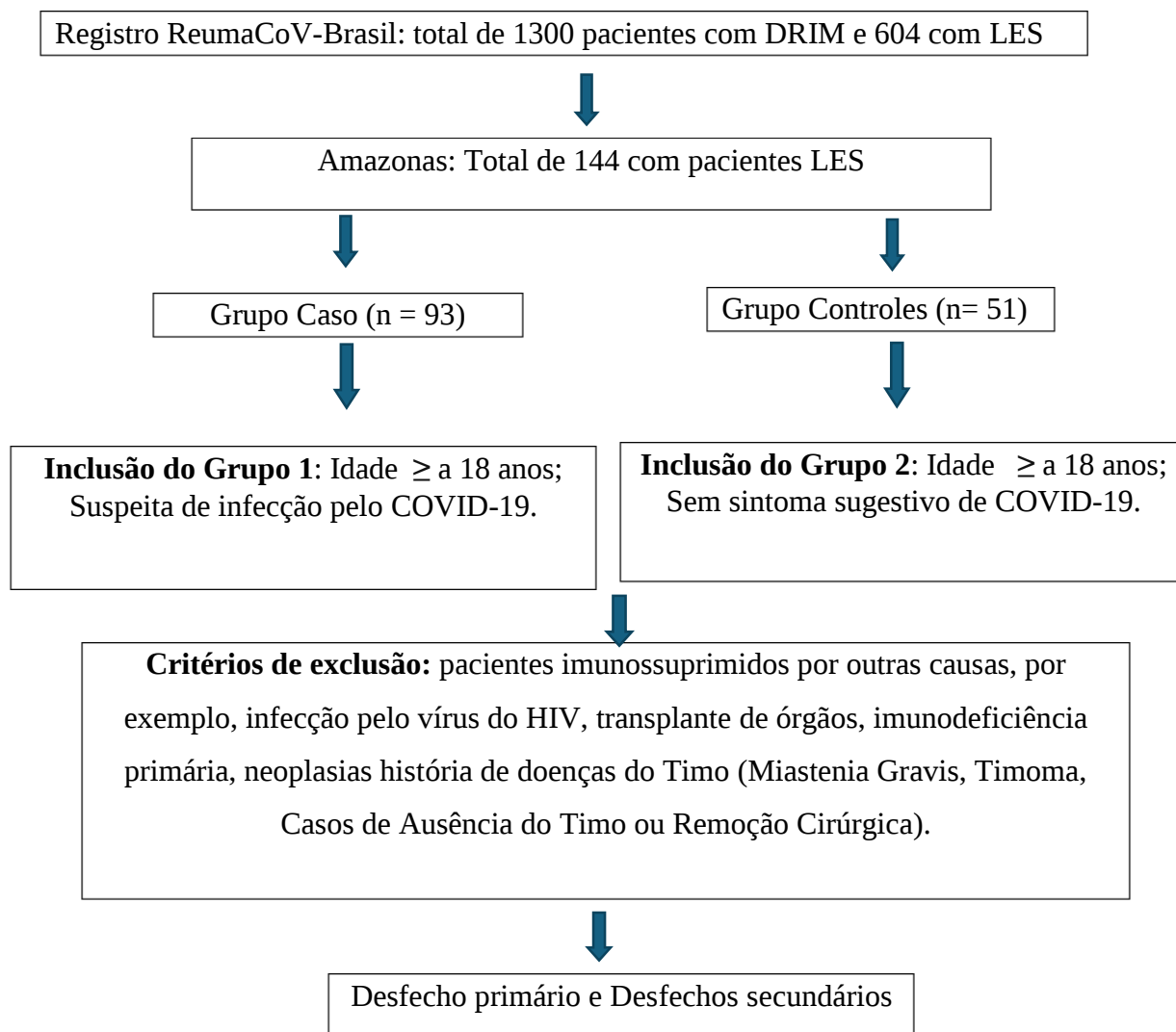


Figura 3 - Fluxograma da seleção dos 144 pacientes com LES do banco de dados do Registro ReumaCoV-Brasil
Fonte: autora (dados do ReumaCoV-Brasil e da pesquisa).

5.3 DESENHO DO ESTUDO

A coleta de dados ocorreu no período de abril a setembro de 2020, por meio da verificação das fichas clínicas de cadastro e acompanhamento dos pacientes incluídos no projeto ReumaCoV-Amazonas. Os dados foram analisados individualmente e registrados em na plataforma REDcap. As variáveis examinadas incluem: data de nascimento; gênero; cor da pele; presença de comorbidades tais como Hipertensão Arterial Sistêmica, Doença Renal, Diabetes Mellitus, Obesidade, Dislipidemia, Tabagismo. Sobre a COVID-19 registramos as formas de contágio, sintomas, data de início e duração dos sintomas, achados laboratoriais, hospitalização e ventilação mecânica.

Os pacientes foram entrevistados sob a utilização de telemedicina durante a infecção por COVID-19, a fim de monitorar e tratar sintomas, ou para receber orientações sobre sinais de alerta. A atividade do lupus foi mensurada pelo SLEDAI e do PGA sendo realizada utilizando uma escala num dura à utilização de telemedicina durante a infecção por COVID-19, a fim de monitorar e tratar sintomas, ou para recebera percepção de atividade intensa pela avaliação do paciente.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatísticas descritivas foram relatadas como média e DP para variáveis contínuas, número e porcentagens para variáveis categóricas. A associação de COVID-19 e mortalidade com várias características da população do estudo foi avaliada usando o teste qui-quadrado/exato de Fisher e o teste-teste de Student. Análise de regressão log binomial (logaritmo da probabilidade) bivariada e multivariável foi realizada para avaliar os preditores de positividade e mortalidade do SARS CoV2, considerando o desenho do estudo de um estudo prospectivo (estudo de coorte). Variáveis que tiveram um valor *de p* menor que 0,10 na análise bivariada foram submetidas à análise multivariável. Valor *de p* menor que 5% foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas usando o SPSS versão 25.0.

7. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê Ética em Pesquisa do Registro ReumaCoV-Brasil, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), com nºCAAE 30186820.2.2016.5020 e nº de parecer: 4.068.202.

8. RESULTADOS

No ReumaCoV-Brasil foram incluídos 604 pacientes com LES, 317 (52,4%) com COVID-19 e 287 (47,6%) no grupo controle, sendo 91,6% do sexo feminino com uma idade média de 39,7 (12,3) anos.

No presente estudo no Amazonas, foram avaliados 144 pacientes com LES, com média de idade $39,2 \pm 10,7$ anos, sendo 134 (93,1%) do sexo feminino e 10 (6,9%) masculino, observamos que a maioria era do sexo feminino, alinhando-se a uma tendência global (UGARTE-GIL et al., 2022). Quando consideramos a variável idade, a análise não revelou diferenças significativas entre os grupos com e sem COVID-19. Em relação às profissões, 30,8% eram donas de casa, 21,7% estavam envolvidos em atividades de atendimento ao público e 28,7% desempenhavam outras profissões ou ocupações. Sendo que 61,0% estavam ativos profissionalmente. Em relação ao distanciamento social, 52,1% não seguiram práticas de distanciamento e 47,9% adotaram essas medidas (Tabela 1). E nos achados do ReumaCoV-Brasil houve também menor frequência de isolamento social semelhante aos dados do nosso estudo, porem no ReumaCoV-Brasil os que não fizeram isolamento social eram profissionais da área da saúde (CARVALHO et al., 2023), enquanto no Amazonas, a maioria eram da área de educação.

Quanto à situação clínica dos pacientes é importante ressaltar que a totalidade, ou seja, 100%, afirmou não ser tabagista. Esse dado é relevante para a avaliação de fatores de risco e hábitos de vida que podem influenciar a saúde respiratória e, consequentemente, a evolução de condições clínicas subjacentes. Em relação às comorbidades, maioria dos pacientes 97/144 apresentavam alguma comorbidade, sendo HAS (38,9%) a mais frequente, seguido da obesidade (11,1%), doença renal (11,1%) e 33/144 (22,9%) com outras comorbidades como hipotireoidismo, dislipidemia, fibromialgia, glaucoma, osteoporose, mioma, hipertensão pulmonar. E também possível a coexistência de mais de uma condição. E 33,3% destes pacientes não apresentavam comorbidade (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas, profissionais, comorbidades e atividade de doença dos 144 pacientes portadores de LES com e sem COVID-19.

Características	Total (N=144)	COVID-19 (N= 93)	Sem COVID-19 (N= 51)	p-valor
Sexo feminino, N (%)	134/144 (93,1)	87/93 (93,5)	47/51 (92,2)	0,743 ^b
Idade (anos), Média (D)	39,2 ± 10,7	38,5 ± 10,6	40,5 ± 11,1	0,296 ^c
Profissão, N (%)				
Atendimento ao público	31/143 (21,7)	20/93 (21,5)	11/50 (22,0)	0,791 ^b
Saúde	10/143 (7,0)	8/93 (8,6)	2/50 (4,0)	
Segurança	5/143 (3,5)	4/93 (4,3)	1/50 (2,0)	
Educação	12/143 (8,4)	7/93 (7,5)	5/50 (10,0)	
Dona de Casa	44/143 (30,8)	30/93 (32,3)	14/50 (28,0)	
Outra	41/143 (28,7)	24/93 (25,8)	17/50 (34,0)	
Situação de trabalho - ativo, N (%)	86/141 (61,0)	58/92 (63,0)	28/49 (57,1)	0,494 ^a
Realização de distanciamento, N (%)	69/144 (47,9)	40/93 (43,0)	29/51 (56,9)	0,112 ^a
Tabagismo, N (%)	0/144 (0,0)	0/93 (0,0)	0/51 (0,0)	–
Comorbidades, N (%)				0,213 ^a
Nenhuma comorbidade	47/144 (32,6)	27/93 (29,0)	20/51 (39,2)	0,213 ^a
Cardiopatias	5/144 (3,5)	3/93 (3,2)	2/51 (3,9)	1,000 ^b
Diabetes mellitus	12/144 (8,3)	8/93 (8,6)	4/51 (7,8)	1,000 ^b
Doença pulmonar	10/144 (6,9)	6/93 (6,5)	4/51 (7,8)	0,743 ^b
Doença renal	16/144 (11,1)	10/93 (10,8)	6/51 (11,8)	1,000 ^b
Hipertensão Arterial Sistêmica	56/144 (38,9)	32/93 (34,4)	24/51 (47,1)	0,136 ^a
Obesidade	16/144 (11,1)	13/93 (14,0)	3/51 (5,9)	0,139 ^a
Outras	33/144 (22,9)	26/93 (28,0)	7/51 (13,7)	0,052 ^a
IMC (kg/m²), Média (DP)¹	29,3 ± 6,2	29,6 ± 6,4	28,3 ± 5,8	0,360 ^c
Número de comorbidades, N (%)				
Nenhum	48/144 (33,3)	28/93 (30,1)	20/51 (39,2)	0,540 ^a
1 comorbidade	56/144 (38,9)	38/93 (40,9)	18/51 (35,3)	
2 ou mais comorbidades	40/144 (27,8)	27/93 (29,0)	13/51 (25,5)	
Avaliação Global Pelo Paciente	3,3 ± 2,8	3,3 ± 2,8	3,3 ± 2,9	0,871 ^d
Ausculat. respiratória, N (%)				
Estertores finos	4/91 (4,4)	4/68 (5,9)	0/23 (0,0)	0,731 ^b
MV abolido	1/91 (1,1)	1/68 (1,5)	0/23 (0,0)	
Normal	83/91 (91,2)	61/68 (89,7)	22/23 (95,7)	

Legenda: p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado (^a), exato de Fisher(^b), t de Student (^c) e Mann-Whitney(^d). IIQ - Intervalo Interquartil (P25 a P75). A soma das porcentagens dos níveis de uma variável pode não totalizar 100% devido a arredondamentos. Intervalo Interquartil (P25 a P75). A soma das porcentagens dos níveis de uma variável pode não totalizar 100% devido a arredondamentos.

FONTE: DADOS DO REUMACOV (2020)

Na Tabela 2, a maioria dos pacientes com LES usaram antimalárico 127/144 (88%) e corticoides orais 107/144 (74%) na dose de até 10 mg/dia e não foi observada diferença de doses entre os grupos com/sem COVID-19, e 79 pacientes em uso de imunossupressores, sendo o mais usados AZA em 41/144(28,5%), seguido de MMF, MTX, sendo que 16/93 (17,2) dos pacientes com COVID-19 tiveram mudança na dose dos medicamentos, 1 recomeçou o corticoide e outro fez uso em dias alternados da HCQ.

Tabela 2 – Tratamento Imunossupressor Utilizado na População Estudada.

Características	Total (N= 144)	Com COVID-19 (N=93)	Sem COVID-19 (N= 51)	p-valor
Medicação, N(%)				
Azatioprina	41/144 (28,5)	26/93 (28,0)	15/51 (29,4)	0,853 ^a
Belimumabe	1/144 (0,7)	1/93 (1,1)	0/51 (0,0)	1,000 ^b
Ciclofosfamida oral	1/144 (0,7)	1/93 (1,1)	0/51 (0,0)	1,000 ^b
Ciclosporina	2/144 (1,4)	1/93 (1,1)	1/51 (2,0)	1,000 ^b
Corticoide oral	107/144 (74,3)	71/93 (76,3)	36/51 (70,6)	0,450 ^a
Antimalárico	127/144 (88,2)	82/93 (88,2)	45/51 (88,2)	0,991 ^a
Leflunomida	1/144 (0,7)	0/93 (0,0)	1/51 (2,0)	0,354 ^b
Metotrexato	11/144 (7,6)	9/93 (9,7)	2/51 (3,9)	0,328 ^b
MMF (Microfenolato de Mofetil)	17/144 (11,8)	10/93 (10,8)	7/51 (13,7)	0,597 ^a
Pulsoterapia com ciclofosfamida	2/144 (1,4)	2/93 (2,2)	0/51 (0,0)	0,539 ^b
Pulsoterapia com metilprednisolona	0/144 (0,0)	0/93 (0,0)	0/51 (0,0)	–
Rituximabe (considere uso regular)	2/144 (1,4)	0/93 (0,0)	2/51 (3,9)	0,124 ^b
Sulfassalazina	1/144 (0,7)	0/93 (0,0)	1/51 (2,0)	0,354 ^b
Outros	80/144 (55,6)	53/93 (57,0)	27/51 (52,9)	0,640 ^a
Dose do corticoide oral ¹, N(%)				
até 10 mg/dia	75/107 (70,1)	50/71 (70,4)	25/36 (69,4)	0,657 ^a
≥ 11 a 20 mg/dia	23/107 (21,5)	14/71 (19,7)	9/36 (25,0)	
≥ 21 mg/dia	9/107 (8,4)	7/71 (9,9)	2/36 (5,6)	
Mudança no tratamento ², N(%)	16/93 (17,2)	16/93 (17,2)	–	–
Tipo de mudança³, N(%)				
Dose medicamento	14/16 (87,5)	14/16 (87,5)	–	–
Suspensão do medicamento	0/16 (0,0)	0/16 (0,0)	–	–
Esquema terapêutico	0/16 (0,0)	0/16 (0,0)	–	–
Outra mudança ⁸	2/16 (12,5)	2/16 (12,5)	–	–

Legenda: p – nível descritivo do teste Exato de Fisher (^a) e Kruskal-Wallis(^b). A soma das porcentagens dos níveis de uma variável pode não totalizar 100% devido a arredondamentos. ¹para casos com contato (N=32). ²Somente para casos com alteração na tomografia. ³ Somente para pacientes que não apresentavam mais sintomas.⁴Somente para pacientes com diagnóstico confirmado laboratorialmente. ⁵Somente para pacientes com atendimento hospitalar. ⁶Somente para pacientes internados.⁷Somente para pacientes que fizeram uso de corticoide. ⁸Passou a usar prednisona novamente ou hidroxicloroquina em dias alternados.

FONTE: DADOS DO REUMACOV (2020)

Nosso estudo mostrou que não houve aumento de risco para o COVID-19 com o uso dos corticoides orais e imunossupressores nos pacientes com LES, sendo que nossos achados também são consistentes com Patil et al., 2023 quem observaram taxas semelhantes de uso de corticosteróides entre pacientes com e sem teste positivo para COVID-19 em uma grande coorte prospectiva de pacientes com doenças reumáticas autoimunes na Índia.

Na tabela 3, as manifestações clínicas do LES antes e após o COVID-19 foram mais frequentes: envolvimento articular (p=0,003) e cutâneo (p=0,036). No envolvimento cutâneo estava presente no grupo com COVID-19 (49,5%) e no grupo sem COVID-19 (31,4%).

A atividade do LES foi avaliada pelas métricas: SLEDAI 2K e PGA. Observamos que nos pacientes antes e após a infecção por COVID-19 não foi encontrado piora da atividade da

doença, sendo que a média foi com COVID-19, de $7,0 \pm 9,4$, e os sem COVID-19 de $7,0 \pm 8,1$ (Tabela 3).

Tabela 3 – Manifestações Clínicas e Laboratoriais em Pacientes com e Sem Covid-19.

	Total (N= 144)	COVID-19 (N=93)	Sem COVID-19 (N= 51)	p
Manifestação Clínica pré COVID, N(%)				
Nenhuma	14/144 (9,7)	12/93 (12,9)	2/51 (3,9)	0,139 ^b
Articular	69/144 (47,9)	53/93 (57,0)	16/51 (31,4)	0,003^a
Cardíaco	7/144 (4,9)	2/93 (2,2)	5/51 (9,8)	0,097 ^b
Cutânea	62/144 (43,1)	46/93 (49,5)	16/51 (31,4)	0,036^a
Hematológica	27/144 (18,8)	19/93 (20,4)	8/51 (15,7)	0,485 ^a
Pulmonar	7/144 (4,9)	4/93 (4,3)	3/51 (5,9)	0,698 ^b
Renal	25/144 (17,4)	21/93 (22,6)	4/51 (7,8)	0,026^a
SNC	20/144 (13,9)	14/93 (15,1)	6/51 (11,8)	0,585 ^a
SNP	1/144 (0,7)	1/93 (1,1)	0/51 (0,0)	1,000 ^b
Vasculite	3/144 (2,1)	3/93 (3,2)	0/51 (0,0)	0,552 ^b
Outros	4/144 (2,8)	2/93 (2,2)	2/51 (3,9)	0,615 ^b
SAF associada, N(%)	11/102 (10,8)	8/78 (10,3)	3/24 (12,5)	0,717 ^b
Já teve evento trombótico, N(%)	19/102 (18,6)	16/78 (20,5)	3/24 (12,5)	0,551 ^b
ACO/Heparina pré-COVID, N(%)	9/100 (9,0)	8/77 (10,4)	1/23 (4,3)	0,680 ^b
FAN, N(%)				1,000 ^b
Negativo	2/73 (2,7)	2/55 (3,6)	0/18 (0,0)	
Positivo	71/73 (97,3)	53/55 (96,4)	18/18 (100,0)	
Anti-DNA, N(%)				0,734 ^a
Negativo	23/59 (39,0)	17/45 (37,8)	6/14 (42,9)	
Positivo	36/59 (61,0)	28/45 (62,2)	8/14 (57,1)	
Coombs direto, N(%)				1,000 ^b
Negativo	11/19 (57,9)	7/13 (53,8)	4/6 (66,7)	
Positivo	8/19 (42,1)	6/13 (46,2)	2/6 (33,3)	
Manifestação trombótica, N(%)	2/98 (2,0)	1/75 (1,3)	1/23 (4,3)	0,416 ^b
Qual manifestação trombótica ⁴, N(%)				1,000 ^b
Arterial	0/2 (0,0)	0/1 (0,0)	0/1 (0,0)	
Obstétrica	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)	
Venosa	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	
Aparecimento de outras manifestações autoimunes², N(%)	8/75 (10,7)	8/75 (10,7)	-	-

Legenda: p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado (^a), Exato de Fisher(^b), t de Student (^c) e de Mann-Whitney(^d). A soma das porcentagens dos níveis de uma variável pode não totalizar 100% devido a arredondamentos. ¹Somente para pacientes com uso de corticoide. ²Somente para pacientes com COVID. ³Somente para pacientes com COVID e mudança. ⁴Somente para pacientes com manifestação trombótica.

Fonte: Dados do ReumaCoV (2020)

A Tabela 4 e Figura 4A a 4B apresentam as médias do PGA e SLEDAI e não se observaram efeitos de interação tanto para o grau de atividade PGA (p=0,116) e SLEDAI 2K (p=0,796). Assim, não se verificaram diferenças de médias entre as variações do grau de atividade da doença e SLEDAI 2K entre os grupos de pacientes com COVID-19 e sem COVID-19. Além disso, não se verificaram diferenças de médias do PGA (p=0,958) e SLEDAI (p=0,830) por COVID-19 nos dois momentos de avaliação. Não houve diferença na pontuação

média do SLEDAI-2K entre os grupos no período pós COVID-19. Entretanto, pacientes infectados relataram aumento da atividade do LES de acordo com a PGA durante esse período.

Tabela 4 – Medidas-Resumo do PGA e SLEDAI 2K e resultados do modelo linear com efeitos aleatórios por momento de avaliação, COVID-19

	Antes	Depois	Modelo linear com efeitos aleatórios				N _{antes}	N _{depois}
			□□□Depois - Antes)		□Sem COVID-19 - □COVID-19	p		
			Estimativa (IC95%)	Estimativa (IC95%)				
Grau de atividade da doença, Média ± DP								
COVID-19	3,3 ± 2,8	4,0 ± 2,9	0,68 (0,17 a 1,19)	-0,85 (-1,90 a 0,21)	0,116	77	76	
Sem COVID-19	3,3 ± 2,9	3,2 ± 2,6	-0,16 (-1,09 a 0,76)			23	24	
SLEDAI 2K, Média ± DP								
COVID-19	7,0 ± 9,4	9,2 ± 10,4	1,86 (0,48 a 3,23)	-0,35 (-3,02 a 2,31)	0,796	65	73	
Sem COVID-19	7,0 ± 8,1	8,2 ± 8,5	1,50 (0,16 a 2,85)			23	24	

Legenda: Grau de atividade da doença: efeito de tempo (p=0,030) e grupo (p=0,958). SLEDAI 2K: efeito de tempo (p=0,013) e grupo (p=0,830).

Fonte: Dados do ReumaCoV (2020)

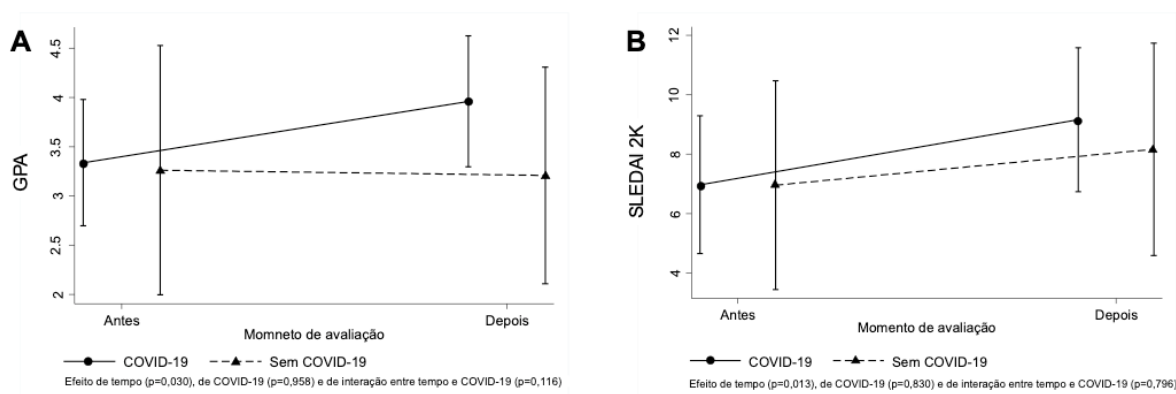


Figura 4 – Atividade de Doença avaliada entre a inclusão e primeira (4 a 6 semanas após inclusão) visita nos pacientes com e sem COVID-19.

FONTE: DADOS DO REUMACOV (2020)

A Tabela 5 apresentam os efeitos do COVID-19 sobre o grau de atividade da doença e SLEDAI 2K entre as duas avaliações ajustados por comorbidades.

Tabela 5 – Resultados dos modelos lineares com efeitos aleatórios para GPA

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4			Modelo 5		
	Coeficiente (IC95%)		p	Coeficiente (IC95%)		p	Coeficiente (IC95%)		p	Coeficiente (IC95%)		p	Coeficiente (IC95%)		p
COVID-19 (ref. Sem COVID-19)	0,04 (-1,27 a 1,34)	0,9	58	0,14 (-1,17 a 1,45)	0,8	30	0,19 (-1,12 a 1,51)	0,7	74	0,04 (-1,27 a 1,35)	0,9	52	0,09 (-1,22 a 1,40)	0,8	90
Tempo - depois (ref.=antes)	0,68 (0,17 a 1,19)	0,0	09	0,68 (0,17 a 1,19)	0,0	09	0,68 (0,17 a 1,19)	0,0	09	0,68 (0,17 a 1,19)	0,0	09	0,68 (0,17 a 1,19)	0,0	09
Interação entre COVID-19 e tempo	-0,85 (-0,21 a 0,1)	0,1	16	-0,84 (-0,22 a 0,1)	0,1	19	-0,84 (-1,9 a 0,21)	0,1	18	-0,84 (-1,9 a 0,21)	0,1	17	-0,84 (-1,9 a 0,21)	0,1	17
Presença de comorbidades (ref.=não) - inclui outros ¹	-	-	-	0,72 (-0,35 a 1,79)	0,1	89	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Número de comorbidades (ref.=nenhum) - inclui outros	-	-	-	-	-	-	0,3	24	-	-	-	-	-	-	-
1 comorbidade	-	-	-	-	-	-	0,55 (-0,62 a 1,72)	0,3	55	-	-	-	-	-	-
2 ou mais comorbidades	-	-	-	-	-	-	1,02 (-0,33 a 2,37)	0,1	38	-	-	-	-	-	-
Presença de comorbidades (ref.=não) - exclui outros	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,42 (-0,59 a 1,43)	0,4	12	-	-	-
Número de comorbidades (ref.=nenhum) - exclui outros	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5
1 comorbidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,25 (-0,86 a 1,36)	0,6	60
2 ou mais comorbidades	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,81 (-0,65 a 2,28)	0,2	76

Legenda: N=200 observações relativas a 101 pacientes. ¹Comorbidades classificadas como *outros* são hipotireoidismo, fibromialgia, artrite reumatoide, dislipidemia, osteonecrose, osteoporose, ansiedade, depressão.

Fonte: Dados do ReumaCoV (2020)

Tabela 6 – Resultados dos modelos lineares com efeitos aleatórios para SLEDAI – 2K

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4			Modelo 5		
	Coeficiente (IC95%)		p	Coeficiente (IC95%)		p	Coeficiente (IC95%)		p	Coeficiente (IC95%)		p	Coeficiente (IC95%)		p
COVID-19 (ref. Sem COVID-19)	-0,48 (-4,90 a 3,93)	0,8	30	-0,31 (-4,76 a 4,13)	0,8	90	-0,10 (-4,55 a 4,36)	0,9	66	-0,48 (-4,88 a 3,93)	0,8	32	-0,08 (-4,48 a 4,32)	0,9	71
Tempo - depois (ref.=antes)	1,86 (0,48 a 3,23)	0,0	08	1,85 (0,48 a 3,23)	0,0	08	1,86 (0,49 a 3,24)	0,0	08	1,86 (0,48 a 3,23)	0,0	08	1,86 (0,49 a 3,24)	0,0	08
Interação entre COVID-19 e tempo	-0,35 (-3,02 a 2,31)	0,7	96	-0,35 (-3,01 a 2,32)	0,7	99	-0,36 (-3,02 a 2,31)	0,7	93	-0,35 (-3,01 a 2,32)	0,7	98	-0,36 (-3,02 a 2,31)	0,7	92
Presença de comorbidades (ref.=não) - inclui outros ¹	-	-	-	1,16 (-2,66 a 4,98)	0,5	51	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Número de comorbidades (ref.=nenhum) - inclui outros	-	-	-	-	-	-	0,5	76	-	-	-	-	-	-	-
1 comorbidade	-	-	-	-	-	-	0,43 (-3,71 a 4,58)	0,8	37	-	-	-	-	-	-
2 ou mais comorbidades	-	-	-	-	-	-	2,46 (-2,35 a 7,27)	0,3	17	-	-	-	-	-	-
Presença de comorbidades (ref.=não) - exclui outros	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,36 (-2,23 a 4,95)	0,4	57	-	-	-
Número de comorbidades (ref.=nenhum) - exclui outros	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2
1 comorbidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,15 (-3,80 a 4,10)	0,9	42
2 ou mais comorbidades	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,94 (-1,16 a 9,05)	0,1	30

Legenda: N=185 observações relativas a 99 pacientes. ¹Comorbidades classificadas como *outros* são hipotireoidismo, fibromialgia, artrite reumatoide, dislipidemia, osteonecrose, osteoporose, ansiedade, depressão.

Fonte: Dados do ReumaCoV

Na Tabela 5 e 6, têm-se a análise da influência da infecção por COVID-19 comparados aos controles ajustada para a presença de comorbidades. Observou-se que mesmo após ajuste por comorbidades os desfechos de atividade de doença GPA ou SLEDAI-2K não mostraram associação estatística para interação entre tempo de observação e a infecção por COVID-19, indicando que a infecção por COVID-19 não influenciou a atividade de doença (desfecho primário) avaliada pelos escores GPA e SLEDAI-2K. No estudo de Marques et al., (2021), de coorte prospectivo multicêntrico observacional (Registro ReumaCoV Brasil) 334 de pacientes com DRIM e COVID-19 foram avaliados fatores de risco associados a internação na emergência ou hospitalar, UTI, ventilação mecânica e morte. O estudo mostrou que a infecção por COVID-19 em pacientes com mais de 50 anos e imunossupressão com GC e CYC foram fatores associados a um pior desfecho, sendo necessário atendimento de emergência 160 pacientes, 33% foram hospitalizados, 15% foram admitidos na UTI e 10,5% ventilação mecânica e 8,4% evoluíram para óbito. Carvalho et al. (2023), em uma análise transversal de coorte prospectivo denominado "ReumaCoV Brasil", em 1000 pacientes com DRIM durante a pandemia de SARS-CoV-2 em 2020, foram avaliados 604 pacientes com diagnóstico de LES sendo 317 (52,4%) com e 287 (47,6%) sem COVID-19. Na avaliação de atividade foi aplicada a avaliação da PGA e do SLEDAI-2K. Na avaliação pelo índice SLEDAI-2K não houve diferença atividade da doença entre os dois grupos, porém, pacientes infectados relataram aumento da atividade do LES de acordo com a PGA durante esse período $p = 0,031$ e nos pacientes portadores de LES e COVID-19, com HAS e o uso de CYC tiveram pior desfechos da COVID-19, como admissão hospitalar (20,8%), tratamento em unidade de terapia intensiva (28,7%), ventilação mecânica invasiva (20,8%) e mortalidade geral (2,3%), também foram semelhantes aos relatados na população em geral. Neste presente estudo, apesar de ter sido observado a elevação do GPA e SLEDAI-2K no grupo COVID-19, não houve diferença estatística significativa comparada ao grupo controle. Porém parece haver tendência estatística com curva ascendente de associação entre GPA e infecção por COVID-19 ($p=0,119$). Estas diferenças podem ser explicadas por diferentes regiões, além do pequeno tamanho amostral dos pacientes em seguimento (follow-up), ou mesmo, variações subjetivas no preenchimento dos critérios de atividade para GPA ou SLEDAI-2K entre o presente estudo e os citados anteriormente.

Um ponto importante diz respeito à sensibilidade dos escores de atividade de doença em detectar piora, recaída ou mesmo melhora ou remissão. Jesus et al (2019a; 2019b) avaliando uma coorte de 344 pacientes de lupus observou que a sensibilidade do SLEDAI-2K é baixa em detectar mudanças clinicamente significativas para atividade de doença: apenas 28,8% para

melhora de 4 pontos e 35% para detectar piora clinicamente importante. Portanto, os resultados do presente estudo também podem ser explicados pela baixa sensibilidade do escore para detectar mudanças na atividade de doença. Não há dados semelhantes de sensibilidade para o escore GPA, embora a avaliação global do médico seja um instrumento válido, responsivo e viável, dada sua confiabilidade abaixo do ideal, não é ideal apenas avaliá-la, excluindo a avaliação do paciente ou outras medidas de atividade da doença.

Finalmente, cabe destacar que não se detectou morte ou alto número de internações no estudo que conduzimos. Isto inviabilizou a validação de desfechos (secundários) clínicos duros como morte ou internação hospitalar.

Tabela 7: Estudos incluídos sobre Lúpus e COVID-19

AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	PONTOS FORTES E FRACOS
Carvalho <i>et al.</i> , 2023	Estudo transversal de dados de base de um estudo de coorte prospectivo e "the reumacov brazil" - avaliados 604 pacientes com com les, 317 (52,4%) com covid-19 e 287 (47,6%) no grupo controle	A atividade doLES foi avaliada pela avaliação global do paciente (pga) e pelo sle disease activity index 2000 (sle dai-2k). Não houve diferença SLEDAI-2k e relato de aumento da atividade do les com a pga. Hipertensão arterial, CYC durante a infecção foram associados a uma maior hospitalização por COVID-19.	O delineamento transversal limitação, impossibilidade de realizar o RT-PCR e/ou a dosagem de imunoglobulina (IgM, IgA e/ou IgG) em todos os pacientes com sintomas gripais.
Ugarte-Gil, <i>et al.</i> , 2023	523 pacientes com LES e covid-19 nos EUA inseridos no registro da COVID-19 GLOBAL RHEUMATOLOGY ALLIANCE entre 24 de março de 2020 e 27 de agosto de 2021	358 pacientes (74,6%) não foram hospitalizados; 40 (8,3%) hospitalizados sem oxigênio, 64(13,3%)foram hospitalizados com oxigenação e 18 (3,8%) morreram. Indivíduos negros e hispânicos com LES: resultados mais graves de COVID-19, refletem disparidades socioeconômicas e de saúde.	Um registro relatado por médicos e, portanto, poderia ter sido distorcido para incluir casos mais graves, vieses de seleção.
Ugarte-Gil <i>et al.</i> , 2022.	1606 LES e COVID-19 de 03/2020 a 06/2021, características demográficas (idade e sexo) e região geográfica (europa, o eua e canadá, américa latina e outras regiões). Dados da aliança global de reumatologia COVID-19 (c19-gra).	MMF, RTX e CYC associadas a resultados piores em comparação com hcq; os resultados mais favoráveis com MTX e belimumabe. Resultados mais graves: comorbidades (por doença renal, cardiovascular/hipertensão), atividade moderada ou alta do les, uso gc dose maior ou igual 10mgdia.	Um registro relatado por médicos e, portanto, poderia ter sido distorcido para incluir casos mais graves, vieses de seleção.

AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	PONTOS FORTES E FRACOS
Marques <i>et al.</i> , 2021	DRIM e COVID-19 (n = 334) entre 20 de maio de 2020 e 24 de julho de 2020 Análise das primeiras 8 semanas (registro ReumaCoV Brasil)	LES (32,9%) e AR (28,4%) doenças reumáticas mais comuns. 28 pc morreram (11 tinham les , 4 tinham ar). Desfechos desfavoráveis da COVID-19: Idade >50 anos e imunossupressão com GC e CYC	Uma coorte prospectiva multicêntrica observacional
Gendebien <i>et al.</i> , 2020	225 paciente com LES e COVID-19	92,9% mulheres. Idade média de 51,7 (dp, 14,9) anos. A infecção foi confirmada ou suspeita em 18 (8,0%) pacientes. Não houve correlação entre medicamentos imunossupressores e infecção ou sintomas de covid- 19.	
Zucchi <i>et al.</i> , 2021	Pacientes com LES (n = 332) de um único centro italiano entre fevereiro e julho de 2020	91,3% mulheres. Idade média, 47 anos. Duração média da doença, 17 anos. 6 pacientes (1,8%) tiveram infecção confirmada por COVID-19, 3 deles (50,0%) precisaram de hospitalização, mas nenhum foi enviado para a uti. Houve uma relação significativa entre bDMARDs e COVID-19 (or = 7,35, ic 95% 1,42 a 37,87, p = 0,02). 36 pacientes (11,0%) descontinuaram a medicação para les devido a sugestões do médico ou escolha pessoal, e o surto da doença ocorreu em 8,1% (n = 27) dos casos durante a pandemia de covid-19, todos os quais não foram graves. Houve uma relação entre o surto da doença e a descontinuação do tratamento.	Um único centro italiano

AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	PONTOS FORTES E FRACOS
Patil e colaboradores em 2023	Na Índia, multicêntrico, longitudinal, no período de abril a dezembro/ 2020, incluídos 9212 pacientes portadores de DRIM, destes 1379 com les e 36 (2,9%) covid-19	Somente 1/36(2,8%) foi a óbito os pacientes com les devido à COVID-19. Na análise, o gênero masculino e diabetes foram os fatores de risco mais frequentes para covid-19. Não houve influência significativa do envolvimento de órgãos (rim e sistema nervoso), hcq, dosagem de gc (prednisolona < 7,5 mg ou ≥ 7,5 mg/dia) ou imunossupressor no risco de COVID-19.	Os pontos fortes: amostra e a inclusão de apenas casos confirmados por RT-PCR as limitações são viés de relato

Fonte: Elaborado pela autora (2025)

9. DISCUSSÕES

Em relação ao sexo e a idade:

Dados do ReumaCoV-Brasil, estudo análise transversal de dados de 604 pacientes com les, 317 (52,4%) com covid-19 e 287 (47,6%) no grupo controle, sendo 91,6% do sexo feminino com uma idade média de 39,7 (12,3) anos. Não houve diferenças entre grupos quanto à idade, sexo, antes da infecção pelo sars-cov-2 (CARVALHO *et al.*, LÚPUS. 2023).

Na Índia, em estudo multicêntrico, longitudinal, no período de abril a dezembro/2020, foram incluídos 9212 pacientes portadores de drim, destes 1379 com les e 36 (2,9%) COVID-19. Na análise, o sexo masculino foi fator de risco mais frequentes para covid-19 (PATIL *et al.*, LÚPUS. 2023).

LES e COVID-19 relatadas no registro da covid-19 global Rheumatology Alliance de março de 2020 a junho de 2021, com 1606 pacientes com les: resultados mais graves (internação com oxigênio e mortalidade) da COVID-19 nas mulheres (90,4%) e com a idade média era de 44,4 anos,dp = 14,1 (ugarte et,al., ann. Rheum. Dis.2022).

No presente estudo, a idade e o sexo não revelaram diferenças significativas entre os grupos com e sem COVID-19, a média de idade $39,2 \pm 10,7$ anos, sendo 134 (93,1%) do sexo feminino.

Em relação ao distanciamento social e profissão:

Dados do ReumaCoV-Brasil, estudo análise transversal de dados de 604 pacientes com LES, 317 (52,4%) com COVID-19 e 287 (47,6%) no grupo controle. Pacientes com LES e COVID-19: menor frequência de isolamento social (49,5% vs. 61,9%; $p = 0,002$), trabalharam com mais frequência como profissionais de saúde, 10,4% vs. 3,5%; $p = 0,002$ (CARVALHO *et al.*, LÚPUS, 2023).

Neste estudo, houve também menor frequência de isolamento social semelhante ao ReumaCoV Brasil, porém no Amazonas, a maioria era da área de educação.

Em relação à comorbidades

Dados do ReumaCoV-Brasil, estudo análise transversal de dados de 604 pacientes com LES, 317 (52,4%) com COVID-19 e 287 (47,6%) no grupo controle, 226 (37,7%) pacientes com uma comorbidade e 160 (26,7%) com duas ou mais. Hipertensão arterial $p = 0,041$ foi associada a uma maior hospitalização relacionada à COVID-19 (CARVALHO *et al.*, LÚPUS, 2023).

Na Índia, em estudo multicêntrico, longitudinal, no período de abril a dezembro/2020, foram incluídos 9212 pacientes portadores de drim, destes 1379 com les e 36 (2,9%) COVID-19. Na análise, o diabetes mellitus foi fator de risco mais frequentes para COVID-19 (PATIL *et al.*, LÚPUS, 2023).

Na minha pesquisa, houve predomínio da comorbidade HAS, nos pacientes com LES com e sem COVID-19, porém não houve pior desfecho de atividade do les, nem piora do COVID-19.

Em relação ao tratamento medicamentoso do LES

Dados do ReumaCoV-Brasil, estudo análise transversal de dados de 604 pacientes com LES, 317 (52,4%) com COVID-19 e 287 (47,6%) no grupo controle. Pacientes com LES com COVID-19 em uso de pulsoterapia com CYC $p = 0,006$, tiveram a maior chance de hospitalização (desfecho grave) relacionada à COVID-19 (CARVALHO *et al.*, LÚPUS, 2023).

LES e COVID-19 relatadas no registro da COVID-19 Global Rheumatology Alliance de março de 2020 a junho de 2021, com 1606 pacientes com LES: resultados mais graves (internação com oxigênio e mortalidade) da COVID-19 em uso de GC ≥ 10 mg/dia (UGARTE *et al.*, ann. RHEUM. DIS., jul. 2022).

Nossa análise, não houve aumento de risco para o COVID-19 com o uso dos corticoides orais e imunossupressores nos pacientes com LES.

Em relação à atividade do LES

Dados do ReumaCoV-Brasil, estudo análise transversal de dados de 604 pacientes com les, 317 (52,4%) com COVID-19 e 287 (47,6%) no grupo controle. Não houve diferença na pontuação média do SLEDAI-2k entre os grupos no período pós-COVID-19 $p = 0,190$. Entretanto, pacientes infectados relataram aumento da atividade do les de acordo com a pga durante esse período $p = 0,031$ (CARVALHO *et al.*, LÚPUS, 2023).

Na Índia, em estudo multicêntrico, longitudinal, no período de abril a dezembro/2020, foram incluídos 9212 pacientes portadores de DRIM, destes 1379 com LES e 36 (2,9%) COVID-19. Não houve influência significativa da atividade de doença e dos tratamentos empregados no Lúpus (PATIL *et al.*, LÚPUS, 2023).

A atividade do LES foi avaliada pelas métricas: SLEDAI 2k e PGA pelo paciente. Observamos que nos pacientes antes e após a infecção por COVID-19 não foi encontrado piora da atividade da doença.

O ponto forte do nosso estudo inclui uma coleta prospectiva de dados de uma coorte bem definida, um grande tamanho de amostra de mais de 604 pacientes com LES de centros especializados em reumatologia, porém um ponto fraco é que grande parte do diagnóstico de COVID-19 foi realizado sem RT-PCR e sorologia, pois esses exames eram indisponíveis nessa época e que os pacientes controles, ou seja, LES e sem COVID-19, não fizeram sorologia para certificar o não contato com o vírus, pois era da mesma forma indisponível nesse período de estudo, já que o trabalho refletia “vida real” das unidades do SUS. As limitações incluem viés de relato, pois pacientes com lúpus são intuitivamente mais propensos a testar para COVID-19 em comparação com a população em geral, o que pode ter sido o motivo do aumento da incidência. Além disso, não conseguimos avaliar com precisão a atividade da doença do lúpus devido ao uso de teleconsultas para captura de dados.

10. CONCLUSÃO

As comorbidades não demonstraram influência na gravidade (hospitalização, ventilação mecânica e óbito) em pacientes com LES e COVID-19 no estado do Amazonas. Ressalta-se que o baixo número amostral e métodos de baixa sensibilidade para o diagnóstico da COVID-19 fragilizam os resultados da pesquisa.

11. REFERÊNCIAS

- AKIYAMA S, HAMDEH S, MICIC D, et al. Prevalência e resultados clínicos da COVID-19 em pacientes com doenças autoimunes: uma revisão sistemática e meta-análise. *Ann Rheum Dis* ; 80: 384–391. 2020.
- ARINGER,M.; JOHNSON, S. R. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century.*Rheumatology*, v. 59, n. Supplement_5, p. v4–v11, dez. 2020.
- BADSHA H, TEH CL, KONG KO, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. Jun;33(6):414-21. 2004.
- BASSO, D. et al. Detecção rápida do antígeno salivar SARS-CoV-2: um estudo de coorte prospectivo. *Clínica Química Acta; revista internacional de química clínica*, v. 517, p. 54–59, 2021.
- BERGHÖFER, A. et al. Infecções por SARS-CoV-2 em músicos profissionais de orquestra e coro – um estudo de coorte prospectivo. *Revista Europeia de Epidemiologia*, v. 37, n. 10, pág. 1061–1070, 2022.
- BERTRAN, Marta; AMIN-CHOWDHURY, Zahin; DAVIES, Hannah G; ALLEN, Hester. Mortes por COVID-19 em crianças e jovens na Inglaterra, março de 2020 a dezembro de 2021: Um estudo de vigilância nacional prospectivo ativo. *PLoS Med.*, Reino Unido, v. 19, n. 11, p. 1004 – 1018, nov. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9642873/>. Acesso em: 18 Jun. 2024.
- BEZERRA CC, Toledo NDN, Brucki SMD, Souza-Talarico JN.COVID-19 and Cognitive and Mental Health During Post-Infection Phase: A Study Among Middle-Aged and Older Indigenous Adults From Brazilian Amazons. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*. 2024;79(3):gbad197. doi:10.1093/geronb/gbad197.
- CARVALHO JS, DOS REIS NETO ET, KAKEHASI AM, et al. Factors Associated With Poor Outcomes in SLE Patients With COVID-19: Data From ReumaCoV-Brazil register. *Lupus*.;32(1):42-53. doi:10.1177/09612033221135884. 2023.
- CASCELLA M, RAJNIK M, ALEEM A, DULEBOHN SC, DI NAPOLI R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (Covid-19). 2022 Oct 13. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32150360. 2022.
- CHARRAS, A.; SMITH, E.; HEDRICH, C. M. Systemic lupus erythematosus in children and young people. *Current rheumatology reports*, v. 23, n. 3, 2021.

CHO, Hansam; JANG, Yuyeon; PARK, Ki-Hoon; CHOI, Hanul. Vacinas de DNA baculoviral envelopadas com retrovírus endógeno humano contra MERS-CoV e SARS-CoV2. *Npj vaccines*, Coreia do Sul, v. 6, n. 1, p. 37 – 54. 2021.

CORDTZ R, Kristensen S, Dalgaard LPH, et al. Incidência de hospitalização por COVID-19 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: um estudo de coorte nacional da Dinamarca. *Revista de Medicina Clínica*. 2021;10(17):3842.

CROW MK. *Ann Rheum Dis* 2023;82:999–1014. doi:10.1136/ard-2022-223741

DUARTE, P. L.; SILVA, M. N.; BARBOSA, C. Impacto das comorbidades em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e COVID-19. *Journal of Autoimmune Diseases*, v. 12, n. 2, p. 89-95, 2022.

ESPÍN-LEÓN A, Pertegal-Felices ML, Jimeno-Morenilla A, Guzmán-Montalvo J. Effect of COVID-19 on the Cultural Identity of the Amazonian Indigenous Waorani. *Heliyon*. 2025;11(2):e41988. doi:10.1016/j.heliyon.2025.e41988.

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>.

ESATOGLU, Sinem Nihal; TASCILAR, Koray; BABAOĞLU, Hakan; BES, Cemal; YURTA, Berna. COVID-19 entre pacientes com doenças reumáticas inflamatórias. *Imunol. Frontal*, Alemanha, v. 16, n. 12, p. 651 – 688, abr. 2021.

FANOURIKIS, A. et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 79, n. 6, p. 713–723, 2020.

FANOURIKIS, A. et al. Update On the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 80, n. 1, p. annrheumdis-2020-218272, 13 out. 2021.

FAVA, A.; PETRI, M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity*, v. 96, n. 1, p. 1–13, jan. 2019.

FELLOWS M, Paye V, Alencar A, et al. Under-Reporting of COVID-19 Cases Among Indigenous Peoples in Brazil: A New Expression of Old Inequalities. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:638359. doi:10.3389/fpsyt.2021.638359.

FERNANDEZ-RUIZ R, MASSON M, KIM MY, MYERS B, HABERMAN RH, CASTILLO R, et al. Aproveitando o epicentro dos Estados Unidos para fornecer insights sobre COVID-19 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Arthritis Rheumatol.* <https://doi.org/10.1002/art.41450>. Estudo de coorte prospectivo de pacientes coletados sistematicamente com LES e COVID-19 confirmado ou suspeito da cidade de Nova York. 2020

FRASER, Rupsha; ORTA-RESENDIZ, Aurelio; DOCKRELL, David; MÜLLER-TRUTWIN, Michaela. COVID-19 grave versus síndrome inflamatória multissistêmica: comparação de dois desfechos críticos da infecção por SARS-CoV-2. *Eur Respir Rev.*, França, v. 32, n. 167, p. 220 – 237, mar. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10032586/>. Acesso em: 18 Jun. 2024.

FU XL, QIAN Y, JIN XH, et al. COVID-19 in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Lupus.*;31(6):684-696. 2022

GENDEBIEN Z, VON FRENCKELL C, RIBBENS C, ANDRE B, THYS M, GANGOLF M, et al. Análise sistemática da infecção e sintomas de COVID-19 em uma população com lúpus eritematoso sistêmico: correlação com características da doença, uso de hidroxicloroquina e tratamentos imunossupressores. *Ann Rheum Dis.*:annrheumdis-2020-218244. 2020

GHIO, Daniela; ASSCHE, Simona Bignami-Van; STILIANAKIS, Nikolaos I. Demografia das hospitalizações por COVID-19 e padrões de risco de mortalidade relacionados. *Health Policy*, Canadá, v. 126, n. 10, p. 945 – 955, out. 2022.

GIANFRANCESCO M, HYRICH KL, AL-ADELY S, CARMONA L, DANILA MI, GOSSEC L, IZADI Z, JACOBSON L, KATZ P, LAWSON-TOVEY S, MATEUS EF, RUSH S, SCHMAJUK G, SIMARD J, STRANGFELD A, TRUPIN L, WYSHAM KD, BHANA S, COSTELLO W, GRAINGER R, HAUSMANN JS, LIEW JW, SIROTICH E, SUFKA P, WALLACE ZS, YAZDANY J, MACHADO PM, ROBINSON PC; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29. PMID: 32471903; PMCID: PMC7299648.

GLADMAN DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. UpToDate [Internet]. 2017 (atualizado em 25/08/2017).

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.

GLADMAN DD, IBANEZ D, UROWITZ MB. Índice de atividade da doença do lúpus eritematoso sistêmico 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288–91

GOLDMAN JD, ROBINSON PC, ULDRICK TS, LJUNGMAN P. COVID-19 in immunocompromised populations: implications for prognosis and repurposing of immunotherapies. *J Immunother Cancer.* 2021 Jun;9(6):e002630. doi: 10.1136/jitc-2021-002630. PMID: 34117116; PMCID: PMC8206176.

GRACIA-RAMOS, AE; MARTIN-NARES, E.; HERNÁNDEZ-MOLINA, G. Novo início de doenças autoimunes após diagnóstico de COVID-19. *Células* **2021** , 10 , 3592. <https://doi.org/10.3390/cells10123592>

HAN, Ying; YUAN, Kai; WANG, Zhe; LIU, Wei-Jian. Manifestações neuropsiquiátricas da COVID-19, potenciais mecanismos neurotrópicos e intervenções terapêuticas. *Transl Psychiatry.*, China, v. 11, n. 1, p. 499 – 507, set. 2021.

HOCHBERG MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928. PMID: 9324032.

HYRICH, K. L., & MACHADO, P. M. Rheumatic disease and COVID-19: Epidemiology and outcomes. *Nature Reviews. Rheumatology*, 17(2), 71-72.

JESUS et al (2019a; 2019b)

JESUS D, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:365–371. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214502

JESUS D, et al. Performance of SLEDAI-2K to detect a clinically meaningful change in SLE disease activity: a 36-month prospective cohort study of 334 patients. *Lupus*, 2019 Apr;28(5):607-612.

JUNG, JH, RHA, MS., SA, M. et al. A memória de células T específicas do SARS-CoV-2 é mantida em pacientes convalescentes de COVID-19 por 10 meses com desenvolvimento bem-sucedido de células T de memória semelhantes a células-tronco. *Nat Commun* 12 , 4043 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24377-1>

KALUNIAN, K. C. et al. A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatology*, v. 75, n. 2, p. 253–265, 2023.

KARIM MY, MIRANDA LC, TENCH CM, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* Apr;31(5):289-98. 2002.

KHAMASHTA MA. Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*.

Oct;5(5):463-6. 1996.

KIRIAKIDOU M, CHING CL: Lúpus eritematoso sistêmico . Ann Intern Med., 172:ITC81-96. 10.7326/AITC202006020. 2020.

KOHLI, Aneesha; SAUERHERING, Lucie; FEHLING, Sarah K; KLANN, Kevin. Paisagem proteômica de células epiteliais renais humanas primárias infectadas por SARS-CoV-2 e MERS-CoV. Life Science Alliance , v. 5, n. 5, p. 137 – 151.2023.

LA ROTTA J, ESCOBAR O, ÁVILA-AGUERO ML, TORRES JP, SINI DE ALMEIDA R, MORALES GDC, et al. COVID-19 in Latin America: a snapshot in Time and the Road ahead. Infect Dis Ther.;12:389–410, 2023.

LAZAR, S.; KAHLENBERG, J. M. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. Annual Review of Medicine, v. 74, n. 1, 8 jul. 2022.

LEE, Jeffrey Y; PETER, Ala; GALA, Dalia S; NOERENBEEG, Marko. A quantificação absoluta de moléculas individuais de RNA do SARS-CoV-2 fornece um novo paradigma para a dinâmica da infecção e diferenças de variantes. eLife, Reino Unido, v. 11, n. 8, p. 99 – 108, Jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8776252/>. Acesso em: 18 Jun. 2024.

LIMA CNC, Abreu IN, Rodrigues EPS, et al. Anti-Sars-CoV-2 Antibodies Among Indigenous Populations of the Brazilian Amazon: A Cross-Sectional Study. BMJ Open. 2022;12(2):e054271. doi:10.1136/bmjopen-2021-054271.

MAGDER LS, FAVA A, GOLDMAN DW. A incidência de infecção por COVID-19 em uma coorte de LES e sua associação com imunossupressores, atividade da doença de LES, estado de vacinação e anticorpos contra COVID-19 [resumo]. Arthritis Rheumatol 2022; 74 Supl 9. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/the-incidence-of-covid-19-infection-in-an-sle-cohort-and-its-association-with-immunosuppressants-sle-disease-activity-vaccination-status-and-covid-19-antibodies/>.

MARQUES C, KAKEHASI AM, GOMIDES APM, PAIVA EDS, DOS REIS NETO ET, PILEGGI GCS, PROVENZA JR, MOTA L, XAVIER RM, FERREIRA GA, PINHEIRO MM. Uma coorte brasileira de pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas infectadas por SARS-CoV-2 (ReumaCoV-Brasil Registry): Protocolo para um estudo prospectivo e observacional. JMIR Res Protoc. 15 de dezembro de 2020; 9(12):e24357. DOI: 10.2196/24357. PMID: 33156812; PMCID: PMC7744142.

MARQUES CDL, KAKEHASI AM, PINHEIRO MM, MOTA LMH, ALBUQUERQUE CP, SILVA CR, 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*. jan.;7(1): 1461-73. 2021.

MAURIN, Max; FENOLLAR, Florence; MEDIANNIKOV, Oleg; DAVOUST, Bernard. Situação atual das supostas fontes animais de infecção por SARS-CoV-2 em humanos: vida selvagem, animais domésticos e animais de estimação. *Microrganismos*, França, v. 9, n. 4, p. 868 – 878, Abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8072559/>. Acesso em: 18 Jun. 2024.

MEHTA et al., 2022. Inibição do sistema renina-angiotensina na doença renal crônica avançada. <https://orcid.org/0000-0002-0996-9622>, <https://orcid.org/0000-0003-0635-6852>, *N Engl J Med* 2022 ; 387 : 2021 – 2032 DOI: 10.1056/NEJMoa2210639. VOL. 387 Nº 22

MENDEL A , BERNATSKY S , ASKANASE A , e outros. Escassez de hidroxiclороquina entre pacientes com lúpus eritematoso sistêmico durante a pandemia de COVID-19: experiência das Clínicas Colaboradoras Internacionais de Lúpus Sistêmico *Anais de Doenças Reumáticas* 2021; 80: 1-2.

MOLAEI, S. et al. The immune response and immune evasion characteristics in SARSCoV, MERS-CoV, and SARS-CoV:Vaccine design strategies. *International immunofarmacology*. 2021. Vº 92. Mar. 2021.

NAZARIO-TOOLE, Ashley; NGUYEN, Holly M; XIA, Hui; FRANKEL, Dianne N. Sequenciamento do SARS-CoV-2 a partir de testes de antígeno. *PLoS One*, Estados Unidos, v. 17, n. 2, p. 263 – 277, fev. 2022.

ORENS JB, MARTINEZ FJ, LYNCH JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. Feb;20(1):159-93. 1994.

PAN, L. et al. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World Journal of Pediatrics*, v. 16, n. 1, p. 19–30, 22 fev. 2019.

PARK, Byoung Kwon; KIM, Jinsoo; PARK, Sangkyu; KIM, Dongbum. A replicação do MERS-CoV e do SARS-CoV-2 pode ser inibida ao direcionar a interação entre a proteína spike viral e a proteína do nucleocapsídeo. *Theranostics*, Coreia do Sul, v. 11, n. 8, p. 3853–3867. 2021.

PATIL A, SHOBHA V, SHENOY P, et al. Risk Factors Associated With COVID-19 in Systemic Lupus Erythematosus: Results From a Longitudinal Prospective Cohort. *Lupus*;32(4):560-564. doi:10.1177/09612033231155837. 2023

PETRI M, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86.

PONTES GS, de Melo Silva J, Pinheiro-Silva R, et al. Increased Vulnerability to SARS-CoV-2 Infection Among Indigenous People Living in the Urban Area of Manaus. *Scientific Reports*. 2021;11(1):17534. doi:10.1038/s41598-021-96843-1.

RAMIREZ GA, GEROSA M, BERETTA L, et al. COVID-19 in Systemic Lupus Erythematosus: Data From a Survey on 417 Patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*.;50(5):1150-1157. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.06.012. 2020

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.

ROMMASI, F., NASIRI, M. J., & MIRSAEIDI, M. Immunomodulatory agents for COVID-19 treatment: Possible mechanism of action and immunopathology features. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 477(3), 711-726, 2022.

SANTOS CS, MORALES CM, ÁLVAREZ ED, CASTRO CÁ, ROBLES AL, SANDOVAL TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clinical Rheumatology*. 27 jul.; 39(9): 2789-96. 2020

SCHUR PH, GLADMAN DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate* [Internet]. [cited 2012 Nov 21]; 19(2). Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinicalmanifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>. 2011

STRANGFELD A, SCHÄFER M, GIANFRANCESCO MA, et al.. Fatores associados à morte relacionada à COVID-19 em pessoas com doenças reumáticas: resultados do registro relatado por médicos da aliança global de reumatologia da COVID-19 . *Ann Rheum Dis* 2021; 80 :930–42. 10.1136/annrheumdis-2020-219498

SPIHLMAN AP, GADI N, WU SC AND MOULTON VR (2020) COVID-19 and SystemicLupus Erythematosus: Focus on Immune Response and Therapeutics. *Front. Immunol*.11:589474. doi: 10.3389/fimmu.2020.589474

TAN EM, COHEN AS, FRIES JF, MASI AT, MCSHANE DJ, ROTHFIELD NF, SCHALLER JG, TALAL N, WINCHESTER RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7.

THE LANCET. COVID-19 in Latin America-emergency and opportunity. Lancet.;398(10295):93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01551-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01551-8). 2021

TRENTIN, F. et al. One year in review 2021: systemic lupus erythematosus. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 39, n. 2, p. 231–241, 1 mar. 2021.

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. Annals of the Rheumatic Diseases.;81(7):970-978. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221636. 2022

UGARTE-GIL, Manuel Francisco et al., SLE Patients and the Association Between Covid-19 and Race/Ethnicity. Arthritis Care & Research. Vol. 75, No. 1, January, pp 53–60 2023.

UGARTE-GIL, Manuel Francisco; ALARCÓN, Graciela S; IZADI, Zara; GARCIA, Ali Duarte; REATEGUI-SOKOLOVA, Cristina; CLARKE, Ann Elaine Clarke. Características asociadas a resultados ruins de COVID-19 em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico: dados da COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Ann. Rheum. Dis. Lima, Peru, v. 81, n. 7, p. 970 – 988, Jul. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35172961/>. Acesso em: 18 fev. 2024.

URIBE AG, VILÁ LM, MCGWIN G JR, SANCHEZ ML, REVEILLE JD, ALARCÓN 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 Oct;31(10):1934-40. PMID: 15468356.

WANG, D., HU, B., HU,C., ZHU, F., LIU, X., ZHANG, J., WANG, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 323(11),1061-1069.

WANG, Jingwei; MEI, Siqing; TONG, Yongqing; XIONG, Liang. Uma análise retrospectiva de 12.400 testes de RNA do SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 em Wuhan. Medicina (Baltimore), China, v. 100, n. 20, p. 987 – 1000, mai. 2021.

WICHMANN B, Wichmann R.COVID-19 and Indigenous Health in the Brazilian Amazon.Economic Modelling. 2022;115:105962. doi:10.1016/j.econmod.2022.105962.

YAMAMOTO, Mizuki; GOHDA, Jin; KOBAYASHI, Ayako; TOMITA, Keiko. Via de entrada na superfície celular dependente de metaloproteinase e independente de TMPRSS2 do SARS-CoV-2 requer o sítio de clivagem da furina e o domínio S2 da proteína Spike. mBio., Japão, v. 13, n. 4, p. 519 – 532, ago. 2022.

YANG, Fei Xiang; ZHANG, Ning; MENG, Ruogang; WANG, Kun; LIU, Tian Rui. Associação não causal de COVID-19 com lúpus eritematoso sistêmico: evidências de uma randomização mendeliana bidirecional. *J. Infectar.*, China, v. 86, n. 4, p. 187 – 201, abr. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36822407/>. Acesso em: 18 fev. 2024.

YU, H.; NAGAFUCHI, Y.; FUJIO, K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, v. 11, n. 7, p. 928, 22 jun. 2021.

ZARDI EM, GIORGI C, ZARDI DM: Abordagem diagnóstica para lúpus eritematoso neuropsiquiátrico: o que devemos fazer? . *Pós-graduação Med.* 2018, 130:536-47.

ZUCCHI D, TANI C, ELEFANTE E, STAGNARO C, CARLI L, et al. Impact of first wave of SARS-CoV-2 infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus: Weighting the risk of infection and flare. *PLOS ONE* 16(1): 2021. e0245274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245274>

ZUCCHI, D. et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 40, n. 1, p. 4–14, 28 Jan. 2022.

APÊNDICES

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – APÊNDICE A)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1



**Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Medicina**



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) : Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro, CARGO/FUNÇÃO: Professora Associada da FM/UFAM. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA Nº. 2203 AM., UNIDADE: FM/UFAM/HUGV: Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Reumatologia, telefone: (092) 3305-4950. E-mail: fmedicinadiretoria@hotmail.com, Rua Afonso Pena número 1053, Bairro: Praça 14 de janeiro, CEP: 69.029-170, Manaus, Amazonas, ou pelos telefones (092) 3305-4955 e Colaboradores: Helena Alves Pereira, Rosana Barros de Souza, Anne Christine Neves Garcia

SUB- Investigadoras:

1- Helena Lúcia Alves Pereira
CEP- 34374442200
Telefone: 92 988024539

2- Anne Christine Neves Garcia
CPF - 337212382-49
Telefone: 991527036

3- Rosana Barros de Souza.
CPF - 4344252220
Telefone: 98829336

4-Juliana Alves Scrignoli
CPF 63445964220

CARGO/FUNÇÃO: Professora Auxiliar da FM/UFAM.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA Nº. 2744 AM.
UNIDADE: FM/UFAM-HUGV: Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Propedêutica Médica, telefone: (092) 33054950. E-mail: fmedicinadiretoria@hotmail.com

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

Rua Afonso Pena número 1053, Bairro: Praça 14 de janeiro, CEP: 69.029-170, Manaus, Amazonas.

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 Sjogren, 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 20 ml de sangue (o equivalente a 2 colher de sopa) em uma veia do seu braço, para estudar melhor como a doença reage no seu organismo e para confirmar se você teve COVID-19. 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. Pode ser que você já tenha fornecido seu consentimento verbal para realização da primeira entrevista por telefone, realizada pelo seu médico. Caso isso tenha acontecido, e você ainda deseje continuar participando desta pesquisa, ao assinar este documento você concorda que os dados coletados durante a entrevista por telefone também sejam utilizados na pesquisa. Caso contrário, você será excluído da pesquisa e seus dados não serão utilizados, não havendo nenhum tipo de penalidade para o seu acompanhamento neste ambulatório.

- **Período de participação no estudo:** após a primeira avaliação, que pode ser presencialmente ou ter sido realizada por telefone, você deverá retornar para nova consulta após 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

3

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, para avaliar a presença de autoanticorpos e dosagem de imunoglobulinas. Em alguns centros onde seja possível o envio do sangue em até 24h, também será realizada um estudo de como se comportam os linfócitos (células de defesa). Após a realização do exame, o sangue que sobrar não será utilizado em nenhuma outra pesquisa.

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 Localização e ~~contato~~: Escola de Enfermagem de Manaus – Sala 07 Rua Teresina, 495 – Adrianópolis – Manaus – AM Fone: (92) 3305-1181 Ramal 2004 / (92) . 9171-2496 E-mail: cep@ufam.edu.br - cep.ufam@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 VIRUS 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).



Rua Afonso Pena número 1053, Bairro: Praça 14 de janeiro, CEP: 69.029-170, Manaus, Amazonas.

Local e data

4

Assinatura do participante: _____

Impressão
digital
(opcional)
Ao lado

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:

Ficha clínica (APÊNDICE B)

DATA: ____/____/____		VISITA 0		ID: _____	Centro: _____
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. Miopatiasinflamatórias ()		2.1.9. Vasculites ()	
2.1.10. Outras					
2.2. Comorbidades					
2.2.1 HAS Sim () Não ()		2.2.1 DM 1. Sim () 2. Não ()		2.2.3 DIP 1. Sim () 2. Não ()	
2.2.4. Cardiopatia Sim () Não ()		2.2.5. Obesidade 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. IBRUPROFENOS () 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 ()		2.3.12. Azatioprina 1. Sim () 2. Não ()	
2.3.2. MTX 1. Sim () 2. Não ()		2.3.13. Hidroxicloroquina 1. Sim () 2. Não ()		2.3.14. Ciclofosfamida 1. Sim () 2. Não ()	
2.3.3. Leflunomida 1. Sim () 2. Não ()		2.3.15. Ciclosporina 1. Sim () 2. Não ()		2.3.16. MMF 1. Sim () 2. Não ()	
2.3.4. Anti-TNF 1. Sim () 2. Não ()		2.3.17. Belimumabe 1. Sim () 2. Não ()		2.3.18. Sulfassalazina 1. Sim () 2. Não ()	
2.3.5. Rituximabe 1. Sim () 2. Não ()		2.3.19 AINE 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()	
2.3.6. Tocilizumabe 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()	
2.3.7. Abatacepte 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()	
2.3.8. Inibidor de JAK 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()	
2.3.9. Anti-IL17 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()	
2.3.10 Pulsoterapia GLIC 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()		2.3.20 IG IV 1. Sim () 2. Não ()	
2.4 Dose corticoide		2.5. Dose MTX		2.5. Dose MTX	
1. ≤ 5mg/dia ()		1. ≤ 5mg/dia ()		1. ≤ 5mg/dia ()	
2. 6 a 10 mg/dia ()		2. 6 a 10 mg/dia ()		2. 6 a 10 mg/dia ()	
3. > 10 a 20 mg/dia ()		3. > 10 a 20 mg/dia ()		3. > 10 a 20 mg/dia ()	
4. > 20 mg/dia ()		4. > 20 mg/dia ()		4. > 20 mg/dia ()	
99. Não toma ()		99. Não toma ()		99. Não toma ()	
3. Características da COVID-19					
3.1. Forma de contágio					
3.1. Viagem para área endêmica ()		3.2. Contato com pessoa sabidamente infectada ou suspeita ()		3.3 Comunitário () 3.4 Desconhecido ()	
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:			
3.2.1 Febre	1. Sim () 2. Não ()	3.2.6 Cefaleia	1. Sim () 2. Não ()
3.2.2 Tosse	1. Sim () 2. Não ()	3.2.7 Tonturas	1. Sim () 2. Não ()
3.2.3 Dispneia	1. Sim () 2. Não ()	3.2.8 Diarreia	1. Sim () 2. Não ()
3.2.4 Coriza	1. Sim () 2. Não ()	3.2.9 Náuseas	1. Sim () 2. Não ()
3.2.5 Astenia	1. Sim () 2. Não ()	3.2.10 Vômitos	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 ()		

ANEXOS

ANEXO A – CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DE 1982 REVISADOS EM 1997 DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA

Tabela A.1. Critérios de Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico de 1982 revisados em 1997 do Colégio americano de Reumatologia

Critério	Definição
Rash/Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, tendendo a poupar os sulcos nasolabiais.
Rash/Eritema discóide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas ceratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
Fotossensibilidade	Exantema cutâneo, como reação não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
Úlceras orais/nasais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
Artrite	Artrite não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
Serosite	Pleurite (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).
Comprometimento renal	Proteinúria persistente ($> 0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal (hemáticos, granulosos ou mistos).
Alterações neurológicas	Convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
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).
Alterações imunológicas	Anticorpo anti-DNA dupla hélice ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anti-cardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
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.

Fonte: Adaptado de Borba et al., 2008

ANEXO B – SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACTIVITY

Descritores e pontuações SLEDAI-2K

Peso	Descrição	Definição
8	Convulsão	Início recente, exclui causas metabólicas, infecciosas ou medicamentosas
8	Psicose	Capacidade alterada de funcionar em atividades normais causada por distúrbios graves na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, associação mental acentuada, conteúdo de pensamento empobrecido, perda acentuada de pensamento lógico ou catatonia. Uremia e sintomas induzidos por drogas devem ser excluídos
8	Síndrome cerebral orgânica	Função mental alterada com orientação, memória ou outras funções intelectuais prejudicadas, com início rápido e flutuações na gravidade dos sintomas clínicos; inclui eclipse da consciência com capacidade diminuída de focar a atenção e incapacidade de manter a atenção e pelo menos dois dos seguintes sintomas: percepção prejudicada, fala incoerente, insônia ou sonolência diurna, aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Sintomas causados por distúrbios metabólicos, infecção ou medicação devem ser excluídos
8	Perturbação visual	Alterações retinianas do LES. Estas incluem corpos citoides, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorrágico na coróide ou neurite óptica. Hipertensão, infecção ou efeitos de drogas devem ser excluídos
8	Distúrbio do nervo craniano	Início recente de neuropatia sensorial ou motora envolvendo os nervos cranianos
8	Dor de cabeça de lúpus	Dor de cabeça intensa e persistente, que pode ser enxaqueca, mas não desaparece após analgesia narcótica
8	Acidente vascular cerebral	Início recente de acidentes cerebrovasculares. Aterosclerose deve ser excluída
8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos sensíveis nos dedos, infartos periungueais, hemorragia em estilhaços ou vasculite confirmada por biópsia ou angiograma
4	Artrite	≥ 2 articulações – dor e características de inflamação (sensibilidade, inchaço ou derrame)
4	Miosite	Dor/fraqueza muscular proximal associada à atividade elevada da creatina quinase/aldolase ou a alterações no eletromiograma ou resultado de biópsia indicando miosite
4	Moldes urinários	Cilindros hemegranulares ou de glóbulos vermelhos
4	Hematúria	> 5 eritrócitos no campo de visão ao avaliar sedimento urinário; excluir cálculos, infecção e outras causas
4	Proteinúria	> 0,5 g/24 horas
4	Piúria	> 5 leucócitos no campo de visão, ao avaliar sedimento urinário; excluir infecção

Peso	Descrição	Definição
2	Irritação na pele	Erupção cutânea do tipo inflamatório
2	Alopecia	Perda de cabelo anormal, irregular ou difusa
2	Úlceras mucosas	Ulcerações orais ou nasais
2	Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito pleural ou derrame pleural ou espessamento pleural
2	Pericardite	Dor acompanhada de pelo menos um dos seguintes: fricção, derrame, confirmação de pericardite no eletrocardiograma ou ultrassom
2	Complemento baixo	Níveis diminuídos dos componentes do complemento C3, C4 ou atividade hemolítica CH50 prejudicada
2	Aumento da ligação ao DNA	Aumento da ligação ao DNA no teste de Farr acima do padrão para testes de laboratório
1	Febre	> 38°C; excluir infecções
1	Trombocitopenia	< 100.000/mm ³ ; exclui causas medicamentosas
1	Leucopenia	< 3.000/mm ³ ; exclui causas medicamentosas

Com base no SLEDAI-2K, foi estabelecida a definição de remissão, baixa atividade da doença (LDA) e alta atividade da doença (HDA). A remissão é considerada a ausência de sintomas clínicos de LES (com ou sem sinais sorológicos), em pacientes sem tratamento ou tomando medicamentos antimaláricos. A baixa atividade da doença é considerada SLEDAI-2K < 3 (com testes sorológicos positivos ou negativos) com apenas um sinal clínico presente, com intervalo de pontuação de 1 a 2, em pacientes tomando antimaláricos (sem glicocorticosteroides [GCs] e outros imunossupressores). A alta atividade da doença é uma pontuação SLEDAI 2K > 6

