

**ISABELA MARIA BERTOGLIO**

**Pior prognóstico da síndrome respiratória aguda grave da COVID-19 no  
lúpus eritematoso: Estudo Nacional Populacional Transversal de 252.119  
pacientes**

**SÃO PAULO**

**2024**

**ISABELA MARIA BERTOGLIO**

**Pior prognóstico da síndrome respiratória aguda grave da COVID-19 no  
lúpus eritematoso: Estudo Nacional Populacional Transversal de 252.119  
pacientes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de  
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema Músculoesquelético

Orientadora: Profa. Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

**SÃO PAULO**

**2024**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bertoglio, Isabela Maria  
Pior prognóstico da síndrome respiratória aguda  
grave da COVID-19 no lúpus eritematoso : Estudo  
Nacional Populacional Transversal de 252.119  
pacientes / Isabela Maria Bertoglio. -- São Paulo,  
2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências do Sistema  
Musculoesquelético.  
Orientadora: Eloisa Silva Dutra de Oliveira  
Bonfá.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico  
2.COVID-19 3.SARS-CoV-2 4.Síndrome respiratória aguda  
grave

USF/FM/DBD-005/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da minha vida e por possibilitar todos os caminhos que já trilhei até aqui, me guiando e sustentando em todos os momentos.

Agradeço à minha querida e amada família – Moacir, Antonia, Fábio, Deivisson, Eveline, Matheus, Luiz Emmanuel, João Antônio e Davi – por serem meu refúgio, minha fortaleza, minha base e minha inspiração, sempre me sustentando e encorajando a ir em frente e alcançar todos os meus sonhos, quaisquer que eles fossem.

De forma incondicional ao meu marido, Fernando, que me encorajou a trilhar novos caminhos que eu mesma não acreditava ser capaz. Que me auxilia em todos os momentos com seu suporte, carinho, amor e alegria. E agora, ao nosso (a) filho (a) que Deus nos confiou, que tanto sonhamos, e que estará conosco nesse momento tão especial da minha vida.

À minha orientadora, Professora Eloisa Bonfá, que com tanto carinho me acolheu desde o início da residência nos nossos projetos de pesquisa, sendo exemplo admirável de mulher, profissional e pesquisadora.

À minha co-orientadora, Dra. Michelle Lopes, e seu esposo Alex – que tanto nos ajudou no nosso trabalho com sua expertise – por ser uma mulher tão inspiradora para mim. Professora, profissional, exemplo e cuidado em tantos momentos, me guiando e me ensinando tanto nesse caminho da pesquisa científica.

Agradeço também a todos os meus amigos e especialmente os que me auxiliaram na elaboração desse trabalho.

E por fim, aos queridos pacientes – com especial lembrança a todos que se foram durante o período da pandemia, que mesmo não sabendo quem são, doam sua vida e seus caminhos para que possamos embasar nosso trabalho em ciência, trazendo novas perspectivas ao futuro da medicina.

*“Quando se sonha sozinho é apenas um sonho. Quando se sonha juntos é o começo da realidade”. (Dom Quixote - Miguel de Cervantes).*

## SUMÁRIO

Pág.

Lista de abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de figuras

Resumo

*Abstract*

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>6</b>
3.1 Fontes de dados e coortes de estudo.....	6
3.2 Diagnóstico de SRAG.....	7
3.3 Diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2.....	8
3.4 Covariáveis.....	8
3.5 Resultados.....	9
3.6 Análise estatística.....	9
3.6.1 Escore de propensão.....	9
3.6.2 <i>Confounder Summary Score</i> .....	11
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>26</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>27</b>
<b>8. APÊNDICE.....</b>	<b>34</b>

<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>36</b>
-----------------------	-----------

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19	Doença pelo Coronavírus 2019
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
DAI	Doenças reumáticas autoimunes
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina 2
EP	Escore de Propensão
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
HCoV	Coronavírus humanos
IC	Intervalo de confiança
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
NETs	Armadilhas extracelulares de neutrófilos
OMS	Organização Mundial da Saúde
RR	Risco Relativo
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real
SARA/SDRA	Síndrome da angústia respiratória aguda
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SIVEP	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica
SRAG/SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação mecânica

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA	Página
1. Riscos relativos (RR) de 95% e intervalos de confiança (IC) de óbito e pior desfecho combinado de cada comorbidade em comparação com pacientes sem LES sem comorbidades .....	20
2. Riscos relativos (RR) Intervalos de confiança (IC) de 95% comparando o risco de pior desfecho combinado de cada comorbidade em comparação com pacientes não lúpicos sem comorbidades.....	21

## LISTA DE TABELAS

TABELA	Página
1. Características demográficas e clínicas de pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 em 2020.....	13
2. Distribuição de desfechos por região brasileira em pacientes com LES e pacientes não LES sem comorbidades em pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 em 2020 com RT-PCR positivo .....	15
3. Riscos relativos (RR) Intervalos de confiança (IC) de 95% comparando o risco de morte e o pior desfecho combinado em pacientes com LES com RT-PCR para COVID-19 positivo.....	17
4. Riscos relativos (RR) de 95% e intervalos de confiança (IC) de óbito e pior desfecho combinado de cada comorbidade em comparação com pacientes sem LES sem comorbidades.....	19
5. Coeficientes beta do modelo de regressão logística múltipla antes e após o pareamento.....	34
6. Riscos relativos (RR) Intervalos de confiança (IC) de 95% comparando o risco de morte e o pior desfecho combinado em pacientes com LES com RT-PCR COVID-19 positivo usando a técnica de correspondência para o <i>Confounder Summary Score</i> .....	35

## RESUMO

Bertoglio IM. Pior prognóstico da síndrome respiratória aguda grave da COVID-19 no lúpus eritematoso: Estudo Nacional Populacional Transversal de 252.119 pacientes [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução:** A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) progrediu rapidamente em todo o mundo entre 2020 e 2023, atingindo letalidade de até 20% devido à síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Esta última condição é uma preocupação relevante para o lúpus eritematoso sistêmico (LES), no entanto, os dados sobre este tópico são limitados a poucas séries de casos.

**Objetivo:** Avaliar em pacientes com LES hospitalizados com SRAG associada à SARS-CoV-2 (confirmada por RT-PCR) o risco de mortalidade e piores desfechos combinados (óbito, internação em unidade de terapia intensiva [UTI] e/ou uso de ventilação mecânica [VM]) e comparar com pacientes sem LES, de 27 de fevereiro a 17 de agosto de 2020. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal de abrangência nacional de pacientes com COVID-19 notificados no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-gripe). Foram calculadas as taxas de mortalidade, as frequências de internações na UTI e o uso de VM para 319 pacientes com LES e 251.800 pacientes sem LES, bem como os riscos relativos. Uma regressão logística múltipla totalmente ajustada foi realizada para ajustar fatores que poderiam impactar piores desfechos, como idade e comorbidades conhecidas. **Resultados:** Os pacientes com LES apresentaram um risco aumentado de morte e pior desfecho combinado em comparação com pacientes sem LES (RR=1,738 IC95% 1,557-1,914 e RR=1,391 IC95% 1,282-1,492, respectivamente). Dentre todas as comorbidades investigadas, o LES apresentou maior risco de morte e pior desfecho combinado (RR=2,205 IC95% 1,780-2,633 e RR=1,654 IC95% 1,410-1,88, respectivamente). **Conclusão:** Este estudo fornece evidências de que pacientes hospitalizados com LES devido à COVID-19 têm riscos significativamente maiores de morte e

piores desfechos em comparação com pacientes sem comorbidades e pacientes com outras comorbidades em um período pré-vacina.

**Palavras-chave:** Lúpus eritematoso sistêmico. COVID-19. SARS-CoV-2. Síndrome respiratória aguda grave.

## ABSTRACT

Bertoglio IM. Poor prognosis of COVID-19 severe acute respiratory syndrome in lupus erythematosus: Nationwide Cross-Sectional Population Study of 252.119 Patients [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

**Background:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has progressed rapidly around the world between 2020 and 2023 reaching lethality up to 20% due to severe acute respiratory syndrome (SARS). This latter condition is a relevant concern for systemic lupus erythematosus (SLE), however data on this topic is limited to few case series. **Objective:** To evaluate in hospitalized SLE patients with SARS-CoV-2 associated SARS (confirmed by RT-PCR) the risk of mortality and combined poor outcomes (death, intensive care unit [ICU] admission and/or mechanical ventilation [MV] use) and to compare with non-SLE patients from February 27<sup>th</sup> to August 17<sup>th</sup>, 2020. **Methods:** This is a nationwide cross-sectional study of COVID-19 patients nested in the national Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-gripe). Mortality rates, frequencies of ICU admissions and MV use for 319 SLE and 251,800 non-SLE were calculated as well as relative risks. A multiple logistic regression fully adjusted was performed to adjust factors that might impact worse outcomes such as age and well-known comorbidities. **Results:** SLE patients had an increased risk of death and combined poor outcome compared with non-SLE patients (RR=1.738 95%CI 1.557-1.914 and RR=1.391 95% CI 1.282-1.492, respectively). Among all investigated comorbidities SLE yielded the higher risk of death and combined poor outcome (RR=2.205 95%CI 1.780-2.633 and RR=1.654 95%CI 1.410-1.88, respectively). **Conclusions:** This study provides evidence that SLE hospitalized patients due to COVID-19 have significant higher risks of death and poor outcomes compared to patients without comorbidities and with other comorbidities, in a pre-vaccine period.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus. COVID-19. SARS-CoV-2. Severe acute respiratory syndrome.

## 1. INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Tratava-se de uma nova cepa de coronavírus que não havia sido identificada antes em seres humanos. Uma semana depois, em 07 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram que haviam identificado um novo tipo de coronavírus, que até então raramente causava doenças mais graves em seres humanos do que o resfriado comum.

Ao todo, sete coronavírus humanos (HCoV) já foram identificados: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (que causa a síndrome respiratória aguda grave - SRAG ou SARS), MERS-COV (que causa a síndrome respiratória do Oriente Médio) e o mais recente SARS-CoV-2 que recebeu esse nome em 11 de fevereiro de 2020. Este último é o responsável por causar a doença COVID-19.

Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou que o surto de novo coronavírus constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia [1].

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 e tem como principais sintomas febre, cansaço e tosse seca. Outros sintomas comuns são: perda de paladar e/ou olfato, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, cefaleia, mialgia, artralgia, diferentes tipos de erupções cutâneas, náuseas ou vômitos, diarreia, calafrios ou tonturas [2].

A pandemia da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) causada pela infecção pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) progrediu rapidamente em todo o mundo, atingindo letalidade de até 20% em diferentes regiões devido à síndrome respiratória aguda grave (SRAG ou SARS) [3].

O Brasil teve mais de 8 milhões de casos de COVID-19 desde seu primeiro caso confirmado em 27 de fevereiro de 2020 (primeira notificação realizada em 21/02/2020), com mais de 215 mil mortes até janeiro de 2021, com uma taxa de letalidade de 2,5% [4,5] - período em que foi realizado esse trabalho. Até 21 de maio de 2023, foram notificados 30.945.384 casos de COVID-19 no Brasil, com total de 666.391 óbitos, com letalidade de 2.15% em toda a pandemia no Brasil. Comparativamente tivemos uma letalidade de 1.2% nos EUA (total de 82.820.000 casos e 995.338 óbitos) e uma letalidade de 0,95% na Europa (total de 195.410.000 casos e 1.870.000 óbitos), no mesmo período avaliado. Lembrando que o fim da pandemia foi decretado em 05 de maio de 2023, quando a OMS declarou o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional [6,7].

Nos primeiros anos de pandemia, os casos mais graves e as altas taxas de mortalidade foram relatados em idosos e pacientes com comorbidades, particularmente naqueles com doenças cardiovasculares ou respiratórias crônicas, diabetes mellitus e hipertensão arterial [8]. Até o momento da realização deste trabalho, ainda não haviam dados suficientes sobre o risco de infecção e taxas de mortalidade em paciente com doenças reumáticas, particularmente o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença inflamatória crônica autoimune devido desregulação do sistema imune inato e adaptativo [9], caracterizada pela produção de autoanticorpos que se depositam nos tecidos e fixam complemento levando a uma inflamação sistêmica. Normalmente acomete mulheres jovens em idade fértil e é mais comum em certas etnias como asiáticos, hispânicos e afro-americanos. Suas manifestações podem acometer diversos órgãos e variar de doença cutânea e articular, até disfunção orgânica e falência renal e seu prognóstico pode variar dependendo do grau de envolvimento do órgão e o dano causado [10]. É uma doença pleomórfica com ampla variabilidade de apresentação, gravidade e curso clínico e evoluiu habitualmente com períodos de atividade e remissão. A maioria dos pacientes têm um curso relativamente benigno de doença, porém a sobrevida global é menor quando

comparada à da população geral. As principais causas de morte são: infecção, atividade de doença, doença cardiovascular, lesão renal e neoplasia [11].

Sendo assim, a COVID-19 levantou uma preocupação particular para as pessoas com doenças reumáticas autoimunes (DAI) [12,13], particularmente o LES, devido ao conhecido risco aumentado da suscetibilidade a infecções para esses pacientes [13,14]. Associado a isso, está a desregulação autoimune inflamatória crônica da doença e o uso de medicamentos imunossupressores [15]. Esses fatores podem estar associados ao alto risco de infecção por SARS-CoV-2 e seu pior prognóstico [15,16]. Reforçando essa possibilidade, *Mathian et al* [16] observaram uma alta taxa de hospitalização (82%) em uma pequena série de casos com 17 pacientes com LES em 2020, incluindo 7 (41%) pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), 5 (29%) com necessidade de ventilação mecânica (VM) e 2 óbitos (14%). Uma metanálise, incluindo dados de LES [17], mostrou números mais baixos, com 33% de hospitalização e 6,9% de taxas de mortalidade em pacientes com lúpus.

Com relação à incidência de COVID-19 em pacientes com LES, os dados ainda eram controversos, com alguns relatos sugerindo incidências comparáveis, [14,18,19,20], e outros com frequências mais elevadas do que a população em geral [21,22,23]. Uma metanálise mostrou que o risco de COVID-19 em doenças reumáticas autoimunes (DAI) foi maior em comparação com controles de pacientes sem DAI (OR: 2,19). Um risco aumentado de COVID-19 no LES também foi observado em comparação com outros pacientes com DAI (3,4% vs. 0,9%) [17], no entanto, os pacientes com LES foram categorizados no mesmo grupo de pacientes com Sjögren e esclerodermia, impedindo uma conclusão definitiva.

Poucos estudos avaliaram especificamente o prognóstico de pacientes com LES com COVID-19 [15,16,17]. *Fernandez-Ruiz et al* [15] observaram que pacientes com LES com COVID-19 apresentaram altas taxas de hospitalização e encontraram que as comorbidades eram preditores independentes de hospitalização nesses pacientes. A pequena representação de pacientes (n=41) com teste por método de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa

positiva em tempo real (RT-PCR) em sua análise e a falta de comparação com o grupo sem LES dificultaram uma interpretação precisa de seus achados.

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo primário deste estudo foi analisar o risco de morte, admissão em UTI e uso de VM em uma grande população de pacientes hospitalizados com LES que desenvolveram SRAG devido à infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR e compará-los com pacientes sem LES, no período de 27 de fevereiro de 2020 a 17 de agosto de 2020, após a primeira onda de COVID-19 no país (que durou de 23 de fevereiro de 2020 a 25 de julho de 2020), onde ainda não havia disponível nenhuma vacina contra a SARS-CoV-2.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Fontes de dados e coortes de estudo

Realizou-se um estudo transversal de abrangência nacional da infecção por SARS-CoV-2 com pacientes registrados no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP gripe). No Brasil, a SRAG é uma doença de notificação compulsória e um banco de dados eletrônico padronizado (SIVEP gripe) capta informações relevantes, como dados demográficos, características clínicas e laboratoriais dos pacientes hospitalizados do sistema público e privado. É uma amostra nacionalmente representativa de casos de SRAG no país e uma importante ferramenta para reconhecer surtos e pandemias.

A ficha de notificação fica disponível no site do governo brasileiro e é obrigatória a todos os serviços de saúde do país (públicos ou privados).

Essa ficha apresenta diversos campos de preenchimento de dados tais como: dados da notificação, data dos primeiros sintomas, município e unidade de saúde do atendimento, dados do paciente, dados de residência, dados clínicos e epidemiológicos, dados de atendimento, dados laboratoriais e conclusão da notificação (**Anexo 1**).

Os dados clínicos e epidemiológicos englobam os sinais e sintomas do paciente (febre, tosse, dor de garganta, dispneia, desconforto respiratório, saturação O<sub>2</sub> < 95%, diarreia, vômito, dor abdominal, fadiga, perda do olfato, perda do paladar, outros); os fatores de risco/comorbidades (puerpério, síndrome de Down, diabetes mellitus, imunodeficiência/imunodepressão, doença cardiovascular crônica, doença hepática crônica, doença neurológica crônica, doença renal crônica, doença hematológica crônica, asma, outra pneumopatia crônica, obesidade, outros); e dados vacinais. Neste campo de fatores de risco/comorbidades é onde se encontram as outras doenças relatadas pelos pacientes na hora da admissão hospitalar que não estavam previamente descritas nos campos da ficha de notificação, sendo assim o diagnóstico de LES do nosso estudo foi descritivo e não tivemos acesso a critérios diagnósticos, medicamentos em uso e/ou dados de atividade de doença/dano. Dessa maneira, os

dados de notificação de pacientes com LES podem estar subnotificados caso não tenham sido incluídos corretamente na ficha pela grande quantidade de notificações realizadas nas ondas de COVID-19 ao longo dos meses de pandemia.

Os dados de atendimento englobam uso de antiviral para gripe, se houve internação em enfermaria ou em UTI, uso de suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo), dados do raio-X de tórax ou aspecto da tomografia de tórax e amostra coletada para diagnóstico do vírus respiratório. Os dados laboratoriais incluem dados da coleta, tipo de teste realizado, resultado do teste, agente etiológico identificado, dados do laboratório da coleta e dados sorológicos para SARS-CoV-2. Já na conclusão da ficha encontram-se a classificação final do caso em relação ao agente etiológico, evolução do caso (cura ou óbito) e data do encerramento, além dos dados do profissional responsável pela notificação.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Local do nosso Hospital Universitário (#CAE: 33118820.0.0000.0068).

### **3.2 Diagnóstico de SRAG**

Para termos de definição, a Síndrome Respiratório Aguda Grave (SRAG ou SARS) é definida, conforme a ficha de notificação compulsória do SIVEP-Gripe no Brasil [24,25] como o paciente que apresenta quadro de síndrome gripal associado a dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto; sendo que síndrome gripal se refere ao indivíduo com quadro respiratório agudo caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos.

Diferentemente, a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é definida, de acordo com a Conferência de Consenso

Européia-Americana [26], como uma síndrome de insuficiência respiratória aguda caracterizada por infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax, compatível com edema pulmonar; hipoxemia grave, definida como relação  $PaO_2/FiO_2 < 200$ ; pressão de oclusão de artéria pulmonar  $< 18\text{mmHg}$  ou ausência de sinais clínicos ou ecocardiográficos de hipertensão arterial esquerda; e presença de um fator de risco para lesão pulmonar. Também é orientação do mesmo consenso o uso dos termos SARA ou SDRA de forma indistinta.

Como foram utilizados os casos notificados pelo sistema do SIVEP-Gripe, optamos por utilizar a definição SRAG para este estudo que caracteriza pacientes hospitalizados com síndrome gripal causada pela infecção por SARS-Cov-2.

### **3.3 Diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2**

Para este estudo, utilizou-se a definição de diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 estabelecida no banco de dados SIVEP gripe [24]. O diagnóstico definitivo foi considerado quando um paciente apresentava síndrome gripal, além de dispneia/desconforto respiratório e/ou dessaturação inferior a 95% em ar ambiente e/ou cor azulada dos lábios e confirmação laboratorial do SARS-CoV-2 pelo método RT-PCR [24]. Parâmetros clínicos e epidemiológicos adicionais (como anosmia, ageusia, achados tomográficos e contato nos últimos 14 dias com caso confirmado de COVID-19) também foram avaliados, mas não considerados obrigatórios para critérios diagnósticos definitivos.

### **3.4 Covariáveis**

Informações basais referentes a dados demográficos (idade, sexo, região do Brasil) e comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, cardiopatia, doença hepática, pneumopatia, doença renal, doença neurológica, doença oncológica, transplantes, tabagismo, alcoolismo, obesidade/sobrepeso, gravidez) foram sistematicamente capturadas. Potenciais

fatores de confusão incluíram os fatores de risco já conhecidos para mau prognóstico na COVID-19, como idade, sexo e comorbidades. A região do Brasil também foi considerada como um potencial confundidor.

### **3.5 Resultados**

Os desfechos de interesse foram mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19 (óbito por infecção por SARS-Cov-2 ou óbito por complicações causadas por SARS-Cov-2) e piores desfechos combinados que foram internação em UTI e/ou uso de ventilação mecânica e/ou óbito em pacientes hospitalizados por COVID-19.

### **3.6 Análise estatística**

#### **3.6.1 Escore de propensão**

Comparamos o risco de mortalidade e o pior desfecho combinado entre os grupos de pacientes com LES e pacientes sem LES usando riscos relativos e seus correspondentes intervalos de confiança de 95% a partir de equações de estimativas generalizadas. Os modelos foram totalmente ajustados usando o método de estratificação do Escore de Propensão (EP) para potenciais fatores de confusão (todas as covariáveis demográficas e de comorbidades). O EP totalmente ajustado foi estimado por meio de um modelo de regressão logística que incluiu todas as covariáveis pré-especificadas (todas as demográficas e comorbidades). O método de pareamento realizado foi a técnica de estratificação.

Para o controle das variáveis de confusão, que incluíram dados demográficos (faixa etária, sexo, região) e comorbidades (doenças cardíacas, hepáticas, pulmonares, hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças neurológicas, renais, neoplasias, dislipidemia e obesidade, gravidez, tabagismo e etilismo), foi utilizado um instrumento de ajuste para o Escore de Propensão (EP). Assim, um modelo de regressão logística foi desenvolvido para a predição do LES usando todas

as variáveis entendidas como possíveis confundidores como explicado. O modelo foi aplicado para toda a amostra e a estratificação foi realizada em 10 grupos diferentes (método de estratificação). Esses 10 grupos foram mais homogêneos em relação à probabilidade de diagnóstico de LES, neutralizando o efeito dos fatores de confusão, e então permitindo a comparação ajustada. Os riscos de morte foram ponderados de acordo com a probabilidade de cada grupo, permitindo o cálculo do risco final ajustado.

Para ajustar as comorbidades, foram desenvolvidos modelos de regressão logística para cada comorbidade como variável resposta (ter a doença ou não) e variáveis demográficas como variáveis preditoras. A probabilidade resultante do modelo foi utilizada para estratificar os pacientes em 10 grupos diferentes (estratificação do método). É importante mencionar que cada comorbidade foi avaliada isoladamente (o paciente tinha apenas uma doença) e os casos de sobreposição foram excluídos desta análise para evitar viés.

Nosso banco de dados apresentou no máximo 2% de dados faltantes. Por exemplo, para as comorbidades não há dados faltantes, pois a ausência de fatores de risco também foi notificada na ficha de notificação. Em relação aos sintomas, não chegam a 1,5% de dados faltantes na amostra. Para todas as covariáveis binárias, a falta de dados foi tratada como negativa/não presente. Para a covariável contínua ou categórica, os pacientes foram excluídos da análise estatística (não usamos imputação de dados).

A avaliação dos dados de distribuição normal foi realizada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As comparações entre as variáveis categóricas foram realizadas utilizando-se o teste exato de Fisher ou o teste Qui-quadrado, quando apropriado. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste T-Student ou Mann Whitney, quando apropriado. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%. Os softwares IBM SPSS (versão 20) e Microsoft Excel 365 foram utilizados para a realização dessas análises.

### **3.6.2 Confounder Summary Score**

A fim de melhor controlar o viés de fatores de confusão, uma segunda análise foi realizada para avaliar o escore de risco de exposição usando o método de correspondência *confounder summary score* [27]. Utilizou-se uma metodologia de 3 etapas: 1) foi realizada regressão logística múltipla para avaliar o escore de desfecho em todo o banco de dados, excluindo a população com LES; 2) foi realizada uma técnica de correspondência de escore para garantir o ajuste adequado de fatores de confusão importantes (como idade e comorbidades) e para garantir que ambas as populações com e sem LES entrassem no escore com o mesmo risco a priori; 3) uma segunda regressão logística múltipla, agora incluindo a população LES, foi realizada permitindo avaliar o incremento de risco causado pelo LES

#### 4. RESULTADOS

De 27 de fevereiro a 17 de agosto de 2020, foram notificados 607.326 casos de SRAG no Brasil, dos quais 312.419 (51,4%) foram devidos à COVID-19. Dentre esses pacientes, 252.119 (80,7%) apresentaram confirmação de infecção por RT-PCR SARS-CoV-2. Na coorte geral encontramos 382 pacientes com LES, e no grupo com RT-PCR positivo houve 319 pacientes com LES. A **Tabela 1** mostra a distribuição dos dados demográficos, características clínicas e desfechos de ambas as coortes comparando pacientes com LES e não LES.

Foram incluídos pacientes de 0 a 114 anos, conforme ficha de notificação.

A análise de coorte RT-PCR positiva revelou que os pacientes com LES eram pacientes mais jovens ( $45,5 \pm 16,5$  anos vs.  $58,7 \pm 18,9$  anos,  $p < 0,0001$ ) com maior predomínio do sexo feminino (85,9% vs. 43,8%  $p < 0,001$ ) do que em pacientes sem LES. A internação na UTI e o uso de VM foram mais frequentes no grupo LES do que no grupo sem LES [132 (41,4%) vs. 77.572 (30,8%),  $p < 0,001$  e 83 (26%) vs. 44.028 (17,5%),  $p < 0,001$ ; respectivamente]. A taxa de mortalidade também foi significativamente maior no primeiro grupo [126 (39,5%) vs. 82.895 (32,9%),  $p = 0,015$ ] (**Tabela 1**). Sobre apresentação dos sintomas, dispneia [240 (75,2%) vs. 172.859 (68,6%),  $p = 0,013$ ], dessaturação de oxigênio [188 (58,9%) vs. 139.003 (55,2%),  $p = 0,016$ ] e vômitos [39 (12,2%) vs. 19.653 (7,8%),  $p = 0,016$ ] foram mais frequentemente observados em pacientes com LES do que em pacientes sem LES (**Tabela 1**). Para ambos os grupos, LES e não LES, os três sintomas mais frequentes foram dispneia, tosse e febre (**Tabela 1**).

Foram notificados 1.088 pacientes com obesidade/sobrepeso e 16.366 pacientes como tabagistas (0,4% e 6%, respectivamente, do total de 252.119 pacientes com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2) (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas de pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 em 2020

	Coorte SARS-CoV-2			Coorte de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2		
	LES n = 382	Não-LES N = 312047	P	LES n = 319	Não-LES N = 251800	P
<b>Demográfico</b>						
Idade em anos, média (DP)	45,1 (16,6)	58,6 (19,1)	<0,0001	45,5 (16,5)	58,7 (18,9)	<0,0001
Feminino, n (%)	327 (85,6)	136593 (43,8)	<0,001	274 (85,9)	110309 (43,8)	<0,001
<b>Comorbidades</b>						
Qualquer comorbidade, n (%)	236 (61,8)	179205 (57,4)	0,086	198 (62,1)	147815 (58,7)	0,245
Hipertensão arterial, n (%)	60 (15,7)	37799 (12,1)	<b>0,032</b>	50 (15,7)	30846 (12,3)	0,075
Diabetes mellitus, n (%)	74 (19,4)	76689 (24,6)	<b>0,018</b>	59 (18,5)	63010 (25,0)	<b>0,009</b>
Doença cardíaca, n (%)	110 (28,8)	99909 (32,0)	0,177	92 (28,8)	82987 (33,0)	0,133
Doença hepática, n (%)	10 (2,6)	2900 (0,9)	<b>0,001</b>	10 (3,1)	2425 (1,0)	<0,001
Doença pulmonar, n (%)	24 (6,3)	21184 (6,8)	0,694	20 (6,3)	17919 (7,1)	0,632
Doença renal n (%)	66 (17,3)	15658 (5,0)	<0,001	50 (15,7)	13291(5,3)	<0,001
Doença neurológica, n (%)	16 (4,2)	12854 (4,1)	0,946	10 (3,1)	11028 (4,4)	0,343
Doença oncológica, n (%)	8 (2,1)	7608 (2,4)	0,663	6 (1,9)	6631 (2,6)	0,507
Pacientes transplantados, n (%)	3 (0,8)	548 (0,2)	<b>0,031</b>	3 (0,9)	510 (0,2)	<b>0,021</b>
Tabagismo, n (%)	3 (0,8)	19053 (6,1)	<0,001	3 (0,9)	16363 (6,5)	<0,001
Alcoolismo, n (%)	1 (0,3)	3224 (1,0)	0,1982	1 (0,3)	2577 (1,0)	0,327
Obesidade/Sobrepeso, n (%)	27 (7,1)	1374 (0,4)	<0,001	23 (7,2)	1065 (0,4)	<0,001
<b>COVID-19</b>						
<b>Sintomas</b>						
Febre, n (%)	245 (64,1)	207738 (66,6)	0,313	203 (63,6)	169270 (67,2)	0,192
Tosse, n (%)	259 (67,8)	225449 (72,2)	0,052	218 (68,3)	184013 (73,1)	0,065
Dor de garganta, n (%)	68 (17,8)	61970 (19,9)	0,314	49 (15,4)	48698 (19,3)	0,084
Dispneia, n (%)	287 (75,1)	212359 (68,1)	<b>0,003</b>	240 (75,2)	172859 (68,6)	<b>0,013</b>
Desconforto respiratório, n (%)	232 (60,7)	169922 (54,5)	<b>0,014</b>	185 (58,0)	138125 (54,9)	0,285

Dessaturação, n (%)	229 (59,9)	168426 (54,0)	<b>0,019</b>	188 (58,9)	139003 (55,2)	<b>0,016</b>
Diarreia, n (%)	69 (18,1)	42077 (13,5)	<b>0,009</b>	55 (17,2)	34329 (13,6)	0,073
Vômitos, n (%)	50 (13,1)	24217 (7,8)	<b>&lt;0,001</b>	39 (12,2)	19653 (7,8)	<b>0,005</b>
Dor abdominal, n (%)	8 (2,1)	4694 (1,5)	0,344	7 (2,2)	3485 (1,4)	0,318
Fadiga, n (%)	31 (8,1)	26610 (8,5)	0,773	23 (7,2)	21087 (8,4)	0,516
Anosmia, n (%)	26 (6,8)	17099 (5,5)	0,255	24 (7,5)	13164 (5,2)	<b>0,086</b>
Ageusia, n (%)	10 (2,6)	12416 (4,0)	0,174	9 (2,8)	9317 (3,7)	0,495
Internação em UTI, n (%)	159 (41,6)	90999 (29,2)	<b>&lt;0,001</b>	132 (41,4)	77572 (30,8)	<b>&lt;0,001</b>
Suporte ventilatório, n (%)	251 (65,7)	172318 (55,2)	<b>&lt;0,001</b>	206 (64,6)	141512 (56,2)	<b>0,003</b>
Ventilação invasiva, n (%)	105 (27,5)	53014 (17,0)	<b>&lt;0,001</b>	83 (26,0)	44028 (17,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ventilação não invasiva, n (%)	146 (38,2)	119304 (38,2)	0,996	123 (38,6)	97484 (38,7)	1,000
Tempo de permanência na UTI em dias, média (DP)	10,1 (9,9)	10,3 (10,5)	0,734	10,7 (10,3)	10,5 (10,6)	0,734
Tempo de internação hospitalar em dias, média (DP)	11,7 (13,7)	11,1 (12,1)	0,376	12,0 (14,3)	11,4 (12,1)	0,376
<b>Resultado</b>						
Óbitos, n (%)	154 (40,3)	103039 (33,0)	<b>0,003</b>	126 (39,5)	82895 (32,9)	<b>0,015</b>
Piores Resultados Combinados: Internação em UTI + necessidade de VM + óbito, n (%)	210 (54,9)	148459 (47,5)	<b>&lt;0,001</b>	173 (54,2)	122341 (48,5)	<b>&lt;0,001</b>

Legenda: LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; UTI – Unidade de terapia intensiva; VM (Ventilação mecânica).

A **Tabela 2** mostra a distribuição de desfechos por região do Brasil nos pacientes da coorte de LES e da coorte de pacientes sem LES e sem comorbidades. A análise de coorte RT-PCR positiva revelou que as regiões com maior número de pacientes notificados para todos os desfechos (cura, óbitos, uso de ventilação mecânica e internação em UTI) foram a região sudeste e a região nordeste, sendo as regiões sul, norte e centro-oeste com as menores concentrações de pacientes notificados para todos os desfechos analisados.

**Tabela 2.** Distribuição de desfechos por região brasileira em pacientes com LES e pacientes não LES sem comorbidades em pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 em 2020 com RT-PCR positivo

Região	Distribuição desfechos por Região em pacientes com LES				Distribuição desfechos por região em pacientes sem comorbidades			
	Cura, n (%)	Óbito, n (%)	VM, n (%)	UTI, n (%)	Cura, n (%)	Óbitos, n (%)	VM, n (%)	UTI, n (%)
Norte	7 (5,1)	11 (8,7)	8 (9,6)	8 (6,1)	3528 (5,9)	2579 (11,5)	990 (8,8)	1219 (5,5)
Nordeste	24 (17,4)	34 (27,0)	22 (26,5)	33 (25,0)	10116 (17,0)	7979 (35,7)	3005 (26,7)	4448 (20,2)
Sudeste	78 (56,5)	62 (49,2)	38 (45,8)	67 (50,8)	31767 (53,5)	9718 (43,4)	5360 (47,7)	12386 (56,1)
Sul	16 (11,6)	9 (7,1)	8 (9,6)	13 (9,8)	6085 (10,2)	970 (4,3)	1001 (8,9)	2034 (9,2)
Centro-Oeste	13 (9,4)	10 (7,9)	7 (8,4)	11 (8,3)	7904 (13,3)	1132 (5,1)	887 (7,9)	1974 (8,9)
<b>Total</b>	138	126	83	132	59400	22378	11234	22061

Legenda: LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; VM (Ventilação mecânica); UTI – Unidade de terapia intensiva

A **Tabela 3** compara o risco relativo (RR) de morte e os piores resultados combinados entre os diferentes grupos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR. Após o ajuste para potenciais fatores de confusão adicionais através da análise do EP, os pacientes com LES tiveram um risco aumentado de morte e combinaram piores desfechos em comparação com pacientes sem LES (RR=1,738 IC 95% 1,557-1,914 e RR=1,391 IC 95% 1,282-1,492, respectivamente). Em comparação com pacientes sem LES sem comorbidades, os pacientes com LES também tiveram um risco aumentado de morte e combinaram piores desfechos (RR=2,249 IC 95% 1,987-2,511 e RR=1,697 IC 95% 1,549-1,837, respectivamente). Os pacientes com LES também apresentaram um risco aumentado de morte e piores desfechos combinados em comparação com pacientes sem LES com outra comorbidade qualquer (RR=1,397 IC 95% 1,254-1,536 e RR=1,174 IC 95% 1,084-1,258, respectivamente).

**Tabela 3.** Riscos relativos (RR) Intervalos de confiança (IC) de 95% comparando o risco de morte e o pior desfecho combinado em pacientes com LES com RT-PCR para COVID-19 positivo

	RR (IC 95%)			
	Numerador	Denominador	Análise Não Ajustada	Análise EP totalmente ajustada
<b>Morte</b>				
LES vs. não LES	0,395	0,329	1,200 (1,047-1,374)	1,738 (1,557-1,914)
LES vs. não LES sem comorbidades	0,395	0,226	1,749 (1,527-2,005)	2,249 (1,987-2,511)
LES vs. não LES com comorbidades	0,395	0,396	0,998 (0,871-1,143)	1,397 (1,254-1,536)
<b>Pior desfecho combinado</b>				
LES vs. não LES	0,542	0,486	1,116 (1,009-1,235)	1,391 (1,282-1,492)
LES vs. não LES sem comorbidades	0,542	0,365	1,486 (1,343-1,644)	1,697 (1,549-1,837)
LES vs. não LES com comorbidades	0,542	0,564	0,962 (0,870-1,064)	1,174 (1,084-1,258)

Legenda: EP: *escore de propensão*, LES: *Lúpus Eritematoso Sistêmico*

*Pior desfecho combinado: óbito, internação em unidade de terapia intensiva e/ou uso de ventilação mecânica*

As comparações dos riscos de morte e os piores desfechos combinados de todas as comorbidades com pacientes sem LES sem comorbidades são apresentadas na **Tabela 4**. Após ajuste para potenciais fatores de confusão adicionais através da análise do EP, o diagnóstico de LES teve um risco de mortalidade aumentado de 2,21 vezes (IC 95% 1,178-2,633), seguido por doença oncológica [RR 1,926 (1,846-2,008)], alcoolismo [1,897 (1,314-2,531)], doença hepática [1,865 (1,659-2,077)], transplante [1,783 (1,065-2,612)], doença renal [1,750 (1,621-1,882)] e obesidade/sobrepeso [1,704 (1,618-1,792)], doença neurológica [1,470 (1,396-1,547)], pulmonar [1,220 (1,152-1,290)], e diabetes mellitus [1,192 (1,151-1,234)] (**Tabela 4 e Figura 1**). O diagnóstico de LES também foi associado ao maior risco de piores desfechos combinados, com RR de 1,654 (1,410-1,881) (**Tabela 4**). O alcoolismo produziu um aumento de risco de 1,61 vezes (1,214-1,976), seguido por obesidade/sobrepeso [1,613 (1,567-1,659)], doença oncológica [1,558 (1,507-1,609)], transplante [1,519 (1,011-1,990)], doença renal [1,482 (1,400-1,564)],

neurológica [1,468 (1,414-1,522)], tabagismo [1,442 (1,156-1,722)] e doença hepática [1,438 (1,307-1,568)]. Doença pulmonar e diabetes mellitus resultaram em aumento menos significativo no risco de desfechos mais desfavoráveis com RR de 1,218 (1,170-1,266) e 1,205 (1,175-1,235), respectivamente (**Tabela 4 e Figura 2**).

A análise do *Confounder Summary Score* confirmou o achado na análise do EP de que o LES aumenta significativamente o risco de morte (RR=1,893; IC 95%: 1,652-2,169) e o pior desfecho combinado (RR=1,425 IC95%: 1,289-1,577) em pacientes hospitalizados com SRAG devido à COVID-19. (**Apêndice 1**) No modelo pareado, ter diagnóstico de LES é responsável por um risco comparável a um aumento de 20 anos na idade do paciente.

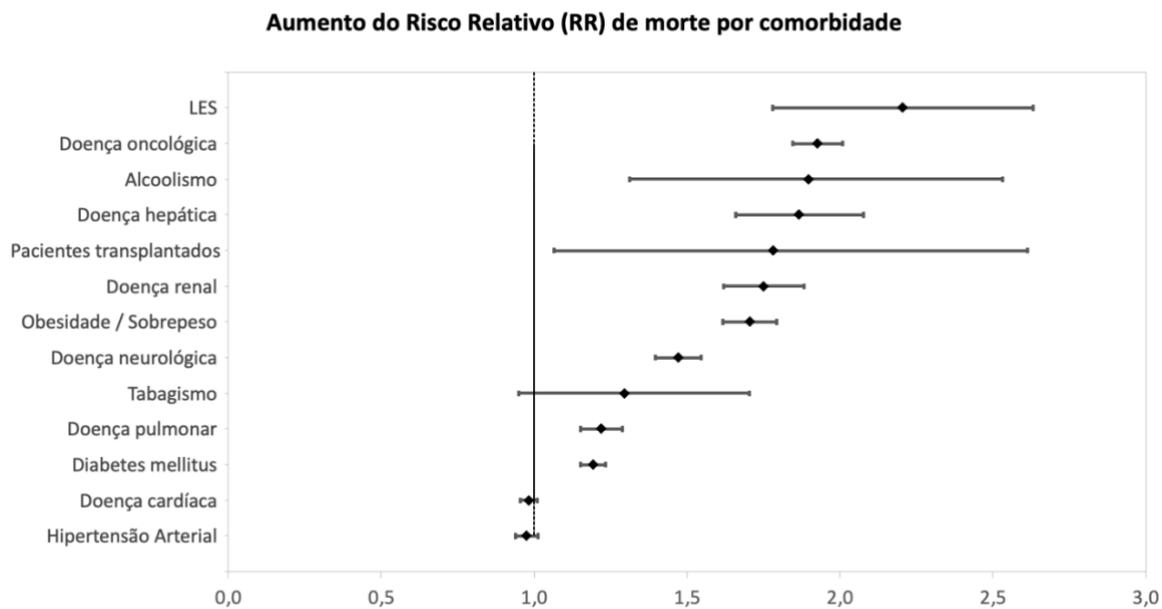
**Tabela 4.** Riscos relativos (RR) de 95% e intervalos de confiança (IC) de óbito e pior desfecho combinado de cada comorbidade em comparação com pacientes sem LES sem comorbidades

<b>Análise EP totalmente ajustada RR (IC 95%)</b>		
	<b>Morte</b>	<b>Pior resultado combinado</b>
LES	2,205 (1,780-2,633)	1,654 (1,410-1,881)
Doença cardíaca	0,982 (0,955-1,010)	1,079 (1,057-1,101)
Doença hepática	1,865 (1,659-2,077)	1,438 (1,307 -1,568)
Doença pulmonar	1,220 (1,152-1,290)	1,218 (1,170-1,266)
Hipertensão arterial	0,976 (0,940-1,013)	1,082 (1,053-1,111)
Diabetes mellitus	1,192 (1,151-1,234)	1,205 (1,175-1,235)
Doença neurológica	1,470 (1,396-1,547)	1,468 (1,414-1,522)
Doença renal	1,750 (1,621-1,882)	1,482 (1,400-1,564)
Doença oncológica	1,926 (1,846-2,008)	1,558 (1,507-1,609)
Pacientes transplantados	1,783 (1,065-2,612)	1,519 (1,011-1,990)
Obesidade/sobrepeso	1,704 (1,618-1,792)	1,613 (1,567-1,659)
Tabagismo	1,294 (0,949-1,704)	1,442 (1,156 -1,722)
Alcoolismo	1,897 (1,314-2,531)	1,614 (1,214-1,976)

*Legenda: EP: Escore de propensão, LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico*

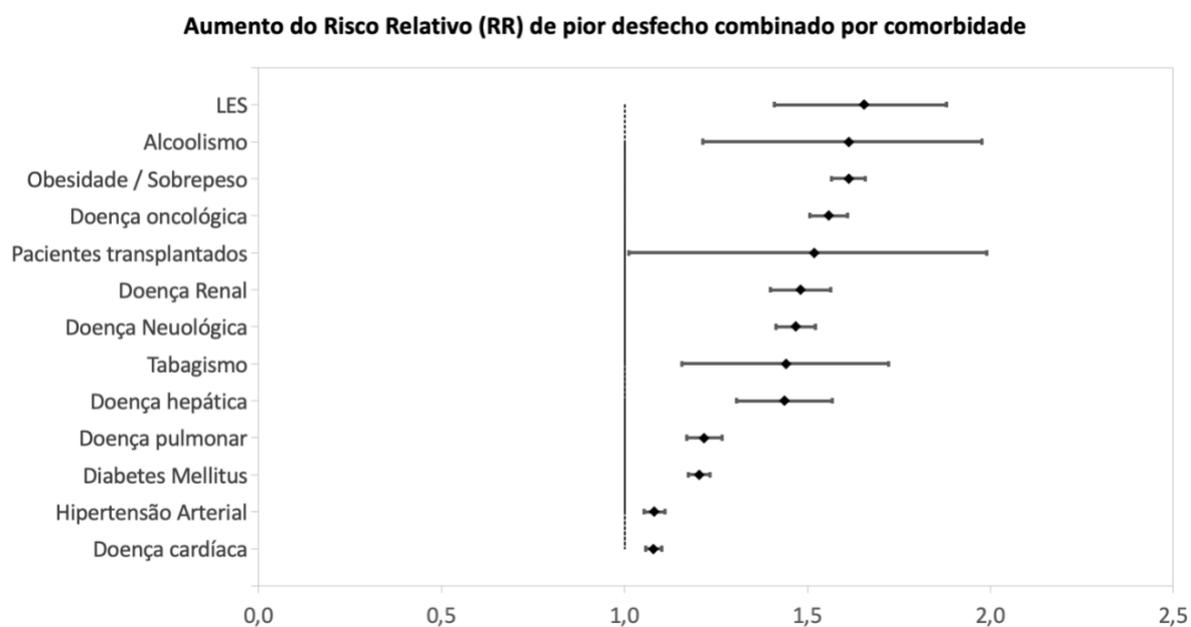
*Pior desfecho combinado: óbito, internação em unidade de terapia intensiva e/ou uso de ventilação mecânica*

**Figura 1.** Riscos relativos (RR) Intervalos de confiança (IC) de 95% comparando o risco de morte de todas as comorbidades em comparação com pacientes sem LES sem comorbidades



Legenda: LES: *Lupus Eritematoso Sistêmico*

**Figura 2.** Riscos relativos (RR) Intervalos de confiança (IC) de 95% comparando o risco de pior desfecho combinado de cada comorbidade em comparação com pacientes não lúpicos sem comorbidades



Legenda: LES: *Lupus Eritematoso Sistêmico*

## 5. DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo a avaliar o prognóstico da COVID-19 em uma grande população hospitalizada por LES devido à SRAG, e mostrou claramente alto risco de morte e pior desfecho combinado. Dentre as comorbidades investigadas, o LES permaneceu como uma das doenças com pior prognóstico.

A grande vantagem deste estudo é o grande tamanho amostral fornecido pelo banco de dados nacional com avaliação de 382 pacientes hospitalizados com LES e 312.047 pacientes hospitalizados sem LES, todos com infecção por SARS-CoV-2. Estudos anteriores tinham um tamanho amostral extremamente pequeno ( $n < 25$ ) de pacientes hospitalizados com LES com infecção por SARS-CoV-2 [18,20,21,28,29]. Outra vantagem do presente estudo foi a restrição da exigência de RT-PCR positivo para infecção por SARS-CoV-2, garantindo uma população homogênea com o diagnóstico etiológico correto. Este critério não foi observado em vários estudos anteriores, impedindo uma conclusão definitiva sobre seus achados, [14,20,21,29,30,31]. A análise do EP totalmente ajustada também foi relevante e minimizou o impacto de variáveis de confusão, como idade, sexo e comorbidades. Estes são fatores de risco conhecidos para a infecção grave por SARS-Cov-2 [8]. É importante ressaltar que as regiões do Brasil também foram consideradas como potenciais confundidores devido a discrepâncias no nível socioeconômico e na qualidade do sistema de saúde em algumas regiões e, portanto, ajustadas na análise da EP [32].

Este estudo fornece novos dados que demonstram que o diagnóstico de LES dobrou o risco de morte e combinou piores resultados da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes hospitalizados em comparação com pacientes sem LES. Esse achado está de acordo com a observação prévia de maior gravidade da infecção por SARS-Cov-2 em pacientes com doença reumática autoimune e mais hospitalização em pacientes com lúpus do que a população geral (*D'Silva et al* [23]; *Fernandez-Ruiz et al* [25]). Em contraste, *Hausmann et al* [33] observaram

que apenas 5,5% dos pacientes com DAI (total de 9393 pacientes) desenvolveram COVID-19 e a maioria não necessitou de hospitalização.

A maioria dos estudos anteriores realizou uma análise global das DAI (dados de agrupamento) [4,8,17,23,28,30,33]. Essa metodologia fornece o risco geral de COVID-19 na população imunossuprimida, mas a heterogeneidade da patogênese das doenças distintas e suas prevalências variáveis (por exemplo: 0,1% de LES vs. 1% de artrite reumatoide) impede uma avaliação mais rigorosa do impacto real por doença.

Esse aumento da mortalidade e pior prognóstico observado em nosso estudo, poderia ser explicado por um relato que sugeriu que o gene da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é desmetilado e superexpresso em pacientes com LES, o que poderia levar a uma maior suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 [34]. Alternativamente, os pacientes com lúpus podem estar em maior risco de tempestade de citocinas durante a infecção por SARS-CoV-2, [25].

Outro fator que contribui para a gravidade da COVID-19 no lúpus são as complicações tromboembólicas relatadas associadas a essa infecção [35]. O mecanismo parece ser multifatorial e pode ser explicado por risco cardiovascular prévio, imobilização, dano endotelial direto pelo vírus via ativação da ECA2, superativação do complemento, coagulação intravascular disseminada (CIVD), microangiopatia trombótica, coagulopatia secundária à tempestade de citocinas, formação de NETs (armadilhas extracelulares de neutrófilos) e, mais recentemente, presença de anticorpos antifosfolípidos [35,36,37]. O lúpus também tem uma maior predisposição para eventos tromboembólicos devido à aterosclerose acelerada (hipertensão arterial, hiperlipidemia, respostas imunes inatas aberrantes e adaptativas); anticorpos antifosfolípidos positivos; aumento na ativação da cascata de coagulação; interações anormais entre plaquetas, leucócitos/macrófagos do LES e o endotélio; marcadores de disfunção endotelial e atividade da doença (como anticorpos anti-dsDNA elevados e C3 baixo) [38,39,40]. Portanto, levantamos a hipótese de que essas condições pré-existent poderiam ter aumentado as chances

de complicações trombóticas e influenciou a má evolução de pacientes lúpicos com forma grave da doença (COVID-19) aqui observada. Mais estudos são necessários para confirmar essa possibilidade, uma vez que o conjunto de dados SIVEP-gripe [24] não fornece informações sobre complicações trombóticas.

A principal limitação de nossa coorte de banco de dados epidemiológicos está relacionada ao desenho do estudo, que restringe a análise às covariáveis pré-definidas disponíveis no conjunto de dados SIVEP-gripe. Não são fornecidos dados sobre os critérios de classificação do LES, perfil de autoanticorpos, atividade da doença e índices de danos ou tratamentos imunossupressores. Os dados faltantes não foram um problema relevante, pois representaram apenas 2% dos dados, mas espera-se heterogeneidade na acurácia das informações com as diferenças regionais brasileiras, e esse parâmetro foi incluído em nossa análise como variável de confusão.

Além disso, a sensibilidade de 70% da RT-PCR para a infecção por SARS-CoV-2 a partir de swab nasofaríngeo também é preocupante [41,42], uma vez que pode ter diminuído o número de casos notificados de infecção por SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, reduzido o número de pacientes analisados no presente estudo. Combinado a isso, no início da pandemia a disponibilidade de RT-PCR para confirmação diagnóstica era escassa e pode ter reduzido o número de pacientes notificados ao longo dos primeiros meses de pandemia.

Outro fator limitante foi que pacientes com obesidade/sobrepeso e pacientes com tabagismo foram possivelmente subrepresentados em toda a amostra - o primeiro por provavelmente não ser lembrado na inclusão como comorbidade por grande parte dos profissionais de saúde; já o segundo por não terem local pré-determinado de notificação individual, dependendo exclusivamente de serem incluídos na ficha de notificação pelo profissional notificador que podem não ter sido incluídos devido ao alto número de hospitalizações por COVID-19, principalmente nos picos de ondas de infecção por SARS-CoV-2. O mesmo provavelmente aconteceu com pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial

sistêmica (HAS), por não terem local pré-determinado de notificação individual podem ter sido notificados no campo de doença cardiovascular crônica ou somente nas outras comorbidades, reduzindo significativamente o número de pacientes notificados com essa comorbidade e sua análise individual, tendo em vista que a média de prevalência de HAS na população adulta brasileira é cerca de 26%, conforme dados do Ministério da Saúde no ano de 2021 [43] e no nosso estudo tivemos uma prevalência de 12% em média.

Por fim, um outro ponto a ser observado em nosso estudo foi que o RR de morte e pior desfecho combinado foi menor ou não teve significância na amostra de pacientes com doença cardiovascular e hipertensão arterial – conforme visto nas figuras 01 e 02 acima, o que pode ser inusitado já que pacientes com doenças cardiovasculares (nestas incluída a hipertensão arterial), mostraram-se mais suscetíveis às formas graves de doença já bem estabelecidas em todo o mundo desde o início da pandemia de COVID-19 [44]. A justificativa que encontramos foi a diferença de idade entre os grupos LES e sem LES com ou sem comorbidades. Quando fazemos a análise comparativa entre os pacientes, precisamos ajustar todas as patologias para idade dos pacientes com LES, tendo em vista que a idade é fator de risco e deve ser corrigida no modelo de análise estatística. Sendo assim, observamos que a média de idade dos pacientes com LES no estudo foi de 45 anos, já para pacientes com outras comorbidades sem LES foi de aproximadamente 59 anos (uma diferença de 14 anos entre os grupos). Então, apesar de doenças cardiovasculares serem as mais notificadas no estudo (cerca de 33% em pacientes sem LES e 28% no grupo com LES), a média de idade foi maior em comparação com pacientes com LES o que justifica tais achados. Sabe-se que a idade de indivíduos com COVID-19 que evoluíram a óbito e apresentava alguma comorbidade, principalmente doenças cardiovasculares e/ou diabetes, foi de 60 anos ou mais [45]. Além disso, os pacientes cardiopatas podem ter mais de uma doença associada, como o diabetes mellitus, e no estudo isolamos cada uma das comorbidades, o que pode contribuir na redução do RR dessas comorbidades em análise individual.

## 6. CONCLUSÕES

Este foi o primeiro estudo a avaliar o prognóstico da COVID-19 em uma grande população hospitalizada por LES devido à SRAG, e mostrou claramente um risco significativamente maior de morte e pior desfecho combinado em comparação com pacientes não lúpicos sem comorbidades e com outras comorbidades. Este é um alerta importante para profissionais de saúde que se dedicam ao cuidado de pacientes com LES e é um reforço adicional da importância de medidas preventivas como vacinas durante a pandemia para esta população.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) [homepage internet]. [www.paho.org](http://www.paho.org). Acesso: Dezembro 04, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
2. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) [homepage internet]. [www.paho.org](http://www.paho.org). Acesso: Dezembro 04, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
3. Ye C, Cai S, Shen G, Guan H, Zhou L, Hu Y, et al. Características clínicas de pacientes reumáticos infectados com COVID-19 em Wuhan, China. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79:1007-1013.
4. Marques C, Pinheiro MM, Reis Neto ET, Dantas A, Ribeiro FM, Melo AKG. COVID-19 em pacientes com doenças reumáticas: qual o real risco de mortalidade? *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul 13: annrheumdis-2020-218388. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218388. [EPub antes da cópia]. PMID: 32660978.
5. Coronavírus Brasil [homepage na internet]. [www.covid.saude.gov.br](http://www.covid.saude.gov.br). Acesso: Janeiro 21, 2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>
6. Moura EC, Cortez-Escalante J, Cavalcante FV, Barreto ICHC, Sanchez MN, Santos LMP. COVID-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020–2022. *Rev Saúde Pública*. 2022;56:105. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004907>
7. Our World in data [homepage na internet]. [www.ourworldindata.org](http://www.ourworldindata.org). Acesso: Dezembro 04, 2023. Disponível em: [https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&facet=none&country=USA~OWID\\_EUR&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+deaths&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=false&Color+by+test+positivity=false](https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&facet=none&country=USA~OWID_EUR&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+deaths&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=false&Color+by+test+positivity=false)
8. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, et al. Infecção por

SARS-CoV-2 entre pacientes com doenças autoimunes sistêmicas. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102575. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102575. EPub 2020 5 de maio. PMID: 32376395; PMCID: PMC7200134.

9. de Groot PG, de Laat B. Mecanismos de trombose no lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide. *Melhor Prática Res Clin Rheumatol.* 2017 Junho;31(3):334-341. DOI: 10.1016/j.berh.2017.09.008. EPub 2017 16 de novembro. PMID: 29224675.

10. West, SG; Kolfenbach, J. *Rheumatology Secrets - Chapter 16: Systemic Lupus Erythematosus.* Estados Unidos da América: 4. ed. Elsevier, 2019. p. 287-319. ISBN: 9780323641869

11. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato RI, Borba EF, Brol JCT, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol [Internet].* 2015Jan;55 (1) :1-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.008>

12. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Características associadas à hospitalização por COVID-19 em pessoas com doença reumática: dados do registro médico da COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79:859-866.

13. Ramirez GA, Gerosa M, Beretta L, Bellocchi C, Argolini LM, Moroni L, et al. COVID-19 no lúpus eritematoso sistêmico: dados de uma pesquisa com 417 pacientes. *Semin artrite reu.* Volume 50, Edição 5, Outubro de 2020, Páginas 1150-1157.

14. Favalli EG, Gerosa M, Murgo A, Caporali R. Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam risco aumentado de COVID-19? *Ann Rheum Dis.* Published Online Primeiro: 25 de maio de 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217787.

15. 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 a COVID-19 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Artrite Reumatológica.* 2020 Dez;72(12):1971-1980.

16. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, Roumier M, Cohen-Aubart F, Amador-Borrero B, et al. Evolução clínica da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) em uma série de 17 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em tratamento de longo prazo com hidroxicloroquina. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:837-839.
17. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalência e desfechos clínicos da COVID-19 em pacientes com doenças autoimunes: uma revisão sistemática e meta-análise. *Ann Rheum Dis.* Publicado Online Primeiro: 13 de outubro de 2020. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218946
18. Chen C. A situação dos pacientes com nefrite lúpica durante o surto de COVID-19 em Wuhan, China. *J Rheumatol* 2020;47; DOI:10.3899/jrheum.200452
19. Briones-Figueroa A, García-Villanueva M, Andreu Suárez, Tortosa-Cabañas M, Corral-Bote A, Garrote-Corral S, et al. Características Clínicas e Impacto da Pandemia de COVID-19 em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico em um Hospital Terciário Espanhol [resumo]. *Artrite Reumatólica.* 2020; 72 (supl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/clinical-characteristics-and-impacto-da-covid-19-pandemia-em-lupus-sistêmico-lupus-eritematoso-pacientes-em-um-espanhol-terciário-hospital/>. Acesso em 25 de janeiro de 2021.
20. Gendebien Z, von Frenckell C, Ribbens C, André B, Thys M, Gangolf M, et al. Análise sistemática da infecção por COVID-19 e sintomas em uma população sistêmica de lúpus eritematoso: correlação com características da doença, uso de hidroxicloroquina e tratamentos imunossupressores. *Ann Rheum Dis.* Publicado Online Primeiro: 25 de junho de 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218244
21. Bozzalla Cassione E, Zanframundo G, Biglia A, Codullo V, Montecucco C, Cavagna L. Infecção por COVID-19 em uma coorte norte-italiana de lúpus eritematoso sistêmico avaliada por telemedicina. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1382-1383
22. Gartshteyn Y, Askanase AD, Schmidt NM, Bernstein EJ, Khalili L, Drolet R, et al. COVID-19 e lúpus eritematoso sistêmico: uma série de casos. *Lancet Rheumatol.* 2020;

2(8):e452-e454. doi:10.1016/S2665-9913(20)30161-2

23. D'Silva K, Jorge A, Lu N, Zhang Y, Wallace Z, Choi H. Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Infection Among Patients Living with Rheumatic Diseases: A Matched Cohort Study from a US Multi-Center Research Network [resumo]. *Artrite Reumatólica*. 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/outcomes-of-coronavirus-disease-2019-infection-entre-pacientes-vivendo-com-doenças-reumáticas-um-estudo-compatível-de-coorte-de-um-us-multi-centro-pesquisa-rede/>. Acesso em 25 de janeiro de 2021.
24. Ministério da Saúde [homepage da internet]. [www.covid.saude.gov.br](http://www.covid.saude.gov.br). Acesso: Janeiro 21, 2021. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao>
25. Ministério da Saúde [homepage da internet]. [www.covid.saude.gov.br](http://www.covid.saude.gov.br). Acesso: dezembro 4, 2023, Disponível em: [https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/39a4995f-4a6e-440f-8c8f-b00c81fae0d0/resource/9f0edb83-f8c2-4b53-99c1-099425ab634c/download/ficha\\_srag\\_hospitalizado\\_19.09.2022.pdf](https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/39a4995f-4a6e-440f-8c8f-b00c81fae0d0/resource/9f0edb83-f8c2-4b53-99c1-099425ab634c/download/ficha_srag_hospitalizado_19.09.2022.pdf)
26. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3Pt1):818-24
27. Groenlândia S. Confounder Summary Score. *Wiley StatsRef: Referência de Estatísticas Online* 2015;0:1-3.
28. Zen M, Fuzzi E, Astorri D, Saccon F, Padoan R, Ienna L, et al. Infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumáticas autoimunes no nordeste da Itália: um estudo transversal em 916 pacientes. *J Autoimmun*. 2020 Ago; 112:102502. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102502. EPub 2020 8 jun. PMID: 32527675.
29. Goyal M, Patil P, Pathak H, Santhanam S, Goel A, Sharma V, et al. Impacto da pandemia de COVID-19 em pacientes com LES: resultados de uma grande pesquisa multicêntrica da Índia. *Ann Rheum Dis*. Publicado Online Primeiro: 15 de julho de 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218013

30. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidência e Evolução Clínica da COVID-19 em Pacientes com Doenças do Tecido Conjuntivo: Uma Análise Observacional Descritiva. *J Rheumatol* 2020;47:8; DOI:10.3899/jrheum.200507
31. Holubar J, Le Quintrec M, Letaief H, Faillie JL, Pers YM, Jorgensen C. Monitoramento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico durante o surto de COVID-19. *Ann Rheum Dis*. Publicado Online Primeiro: 08 de junho de 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217919
32. Pesquisa nacional de saúde: 2019. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2020, P1-79.
33. Hausmann J, Kennedy K, Surangiwalla S, Larche M, Levine M, Liew J, et al. Características de pacientes adultos com doenças reumáticas durante a pandemia de COVID-19: dados de uma pesquisa internacional de pacientes [resumo]. *Artrite Reumatólica*. 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/characteristics-of-adult-patients-with-rheumatic-diseases-durante-a-covid-19-pandemia-dados-de-um-inquérito-paciente-internacional/>. Acesso em 25 de janeiro de 2021.
34. Sawalha AH, Manzi S. Coronavirus Disease-2019: Implicação para o cuidado e manejo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Eur J Rheumatol*. 2020 Ago;7(Suppl 2):S117-S120. DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.20055. Epub 2020 Abr 8. PMID: 32352359; PMCID: PMC7431343
35. Bonjorno LP, Lopes F, Louzada Junior P, Oliveira RDR. Imunopatologia induzida por COVID-19: avaliação da resposta imune inata e adaptativa. *Rev Paul Reumatol*. 2020 jul-set;19(3):6-11
36. Assad RL. Mecanismos envolvidos na trombogênese em pacientes com COVID-19 Parte 1 – Trombogênese em SARS-CoV-2: mecanismo da doença. *Rev. Paul Reumatol*. 2020 jul-set;19(3):19-21
37. Andrade D. Mecanismos envolvidos na trombogênese em pacientes com COVID-19 Parte 2 – Síndrome antifosfolípide (SAF) e infecção por SARS-CoV2 (COVID). *Rev. Paulo*

Reumatol. 2020 jul-set;19(3):22-6

38. Ramirez GA, Efthymiou M, Isenberg DA, Cohen H. Sob fogo cruzado: risco tromboembólico no lúpus eritematoso sistêmico. *Reumatologia (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):940-952. DOI: 10.1093/reumatologia/chave307. PMID: 30380105
39. de Groot PG, de Laat B. Mecanismos de trombose no lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide. *Melhor Prática Res Clin Rheumatol*. 2017 Junho;31(3):334-341. DOI: 10.1016/j.berh.2017.09.008. EPub 2017 16 de novembro. PMID: 29224675.
40. Petri M. Trombose e lúpus eritematoso sistêmico: a perspectiva da Hopkins Lupus Cohort. *Scand J Rheumatol*. 1996;25(4):191-3. DOI: 10.3109/03009749609069986. PMID: 8792794.
41. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensibilidade da TC de tórax para COVID-19: comparação com RT-PCR. *Radiologia* 2020; 296:E115–7.
42. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlação da TC de tórax e do teste RT-PCR para a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) na China: um relatório de 1014 casos. *Radiologia* 2020; 296:E32–4
43. Ministério da Saúde [homepage da internet]. [www.gov.br/saude](http://www.gov.br/saude). Acesso: Janeiro 08, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/relatorio-aponta-que-numero-de-adultos-com-hipertensao-aumentou-3-7-em-15-anos-no-brasil#:~:text=No%20Dia%20Mundial%20da%20Hipertens%C3%A3o,26%2C3%25%20em%202021> .
44. Soeiro AM. How Can the Presence of Cardiovascular Diseases Impact Morbidity and Mortality in Patients with COVID-19? *Arq Bras Cardiol*. 2022 May;118(5):935-936. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20220225. PMID: 35613194; PMCID: PMC9368873.
45. Ministério da Saúde [homepage da internet]. [www.gov.br/saude](http://www.gov.br/saude). Acesso: Janeiro 12, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid->

[19/2020/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_43\\_final\\_coe.pdf/view](#)

## 8. APÊNDICE

### Apêndice 1 – Material Suplementar

**Tabela 5.** Coeficientes beta do modelo de regressão logística múltipla antes e após o pareamento

	Modelo de regressão antes da correspondência (Coorte sem LES)		Modelo de regressão após a correspondência (Toda a coorte, incluindo LES)	
	Resultado Combinado	Morte	Resultado Combinado	Morte
Interceptar	-2,620	-4,382	-2,572	-4,596
LES	N/A	N/A	0,665	0,960
Região Norte	0,550	1,087	0,542	1,215
Região Nordeste	0,541	0,774	0,658	0,991
Região Sudeste	0,194	0,146	0,343	0,228
Região Sul	0,064	-0,080	0,223	-0,041
Gênero	0,245	0,238	0,256	0,239
Idade	0,032	0,048	0,027	0,048
Doença cardíaca	0,112	0,044	0,160	0,093
Doença hepática	0,424	0,623	0,479	0,835
Doença pulmonar	0,298	0,252	0,339	0,306
Hipertensão arterial	0,125	0,083	0,168	0,122
Diabetes mellitus	0,215	0,229	0,313	0,352
Doença neurológica	0,587	0,479	0,805	0,687
Doença renal	0,634	0,673	0,739	0,862
Doença oncológica	0,703	0,880	0,895	1,357
Transplante	0,045	0,220	0,084	0,267
Dislipidemia	-0,053	-0,555	0,043	-0,418
Obesidade/Sobrepeso	0,686	0,534	0,773	0,695
Tabagismo	0,431	0,406	0,559	0,458
Alcoolismo	0,393	0,566	0,521	0,618

Legenda: LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

Desfecho desfavorável combinado: óbito, internação em unidade de terapia intensiva e/ou uso de ventilação mecânica

**Tabela 6.** Riscos relativos (RR) Intervalos de confiança (IC) de 95% comparando o risco de morte e o pior desfecho combinado em pacientes com LES com RT-PCR COVID-19 positivo usando a técnica de correspondência para o *Confounder Summary Score*

	RR (IC 95 %)			
	Numerador	Denominador	Análise Não Ajustada	Análise totalmente ajustada (correspondência)
<b>Morte</b>				
LES vs. não LES	0,395	0,329	1,200 (1,047-1,374)	1,893 (1,652-2,169)
<b>Pior desfecho combinado</b>				
LES vs. não LES	0,542	0,486	1,116 (1,009-1,235)	1,425 (1,289-1,577)

## 9. ANEXOS

## Anexo 1 - Ficha de notificação compulsória de casos de SRAG por COVID-19

 MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE		Nº _____
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE		SIVEP Gripe 12/03/2020
<b>FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO</b>		
<b>CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO):</b>		
Indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de O <sub>2</sub> < 95% ou desconforto respiratório ou que evoluiu para óbito por SRAG independente de internação.		
1	Data do preenchimento da ficha de notificação:	2
3	UF: _____	4
	Município: _____	
	Código (IBGE): _____	
5	Unidade de Saúde: HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO	
	Código (CNES): _____	
	6	
	CPF do cidadão: _____	
	7	
	Nome: _____	8
		Sexo: <input type="checkbox"/> 1- Masc. 2- Fem. 9- Ign
	9	
	Data de nascimento: _____	10
		(ou) Idade: _____
		1- Dia 2- Mês 3- Ano _____
	11	
	Gestante: <input type="checkbox"/>	
		1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre
		4- Idade Gestacional Ignorada 5- Não
	12	
	Raça/Cor: <input type="checkbox"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	
	13	
	Se indígena, qual etnia? _____	
	14	
	Escolaridade: <input type="checkbox"/> 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) 2- Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série)	
		3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado
	15	
	Nome da mãe: _____	
	16	
	CEP: _____	
	17	
	UF: _____	18
	Município: _____	
		Código (IBGE): _____
	19	
	Bairro: _____	20
		Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____
		21
		Nº: _____
	22	
	Complemento (apto, casa, etc.): _____	23
		(DDD) Telefone: _____
	24	
	Zona: <input type="checkbox"/> 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado	25
		País: (se residente fora do Brasil) _____
	26	
	Paciente tem histórico de viagem internacional até 14 dias antes do início dos sintomas? 1-Sim 2-Não 9-Ign	
	27	
	Se sim: Qual país? _____	28
		Em qual local? _____
	29	
	Data da viagem: _____	30
		Data do retorno: _____
	31	
	É caso proveniente de surto de SG que evoluiu para SRAG? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	32	
	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	33	
	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves ou suínos? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	34	
	Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dor de Garganta <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Desconforto Respiratório	
	<input type="checkbox"/> Saturação O <sub>2</sub> < 95% <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Outros _____	
	35	
	Possui fatores de risco/comorbidades? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	Se sim, qual(is)? (Marcar X)	
	<input type="checkbox"/> Puérpera (até 45 dias do parto) <input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular Crônica <input type="checkbox"/> Doença Hematológica Crônica	
	<input type="checkbox"/> Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Doença Hepática Crônica <input type="checkbox"/> Asma	
	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Doença Neurológica Crônica <input type="checkbox"/> Outra Pneumopatia Crônica	
	<input type="checkbox"/> Imunodeficiência/Imunodepressão <input type="checkbox"/> Doença Renal Crônica <input type="checkbox"/> Obesidade, IMC _____	
	<input type="checkbox"/> Outros _____	
	36	
	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	37
		Data da vacinação: _____
	Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	a mãe amamenta a criança? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	Se sim, data: _____	
	Se >= 6 meses e <= 8 anos:	
	Data da dose única 1/1: _____ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores)	
	Data da 1ª dose: _____ (1ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)	
	Data da 2ª dose: _____ (2ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)	

Dados de Atendimento	38	Usou antiviral para gripe?  __  1-Sim 2-Não 9-Ignorado	39	Qual antiviral?  __  1-Osetamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____	40	Data início do tratamento ____ ____ ____
	41	Houve internação?  __  1-Sim 2-Não 9-Ignorado	42	Data da internação por SRAG: ____ ____ ____	43	UF de internação: C E
	44	Município de internação: FORTALEZA	Código (IBGE): __ __ __ __ __ __			
	45	Unidade de Saúde de internação: HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO	Código (CNES): 2 5 6 1 4 9 2			
	46	Internado em UTI?  __  1-Sim 2-Não 9-Ignorado	47	Data da entrada na UTI: ____ ____ ____	48	Data da saída da UTI: ____ ____ ____
	49	Uso de suporte ventilatório:  __  1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado	50	Raio X de Tórax:  __  1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	51	Data do Raio X: ____ ____ ____
	52	Coletou amostra?  __  1-Sim 2-Não 9-Ignorado	53	Data da coleta: ____ ____ ____	54	Tipo de amostra:  __  1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Broco-alveolar 3-Tecido <i>post-mortem</i> 4-Outra, qual? _____ 9-Ignorado
Dados Laboratoriais	55	Nº Requisição do GAL: _____				
	56	Resultado da IF/outro método que não seja Biologia Molecular:  __  1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	57	Data do resultado da IF/outro método que não seja Biologia Molecular: ____ ____ ____		
	58	Agente Etiológico – IF/outro método que não seja Biologia Molecular: Positivo para Influenza?  __  1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza?  __  1- Influenza A 2- Influenza B Positivo para outros vírus?  __  1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> Vírus Sincial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	59	Laboratório que realizou IF/outro método que não seja Biologia Molecular: _____	Código (CNES): __ __ __ __ __ __			
	60	Resultado da RT-PCR/outro método por Biologia Molecular:  __  1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	61	Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: ____ ____ ____		
	62	Agente Etiológico – RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza?  __  1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza?  __  1- Influenza A 2- Influenza B Influenza A, qual subtipo?  __  1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H3N2 3-Influenza A não subtipado 4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____ Influenza B, qual linhagem?  __  1-Victoria 2-Yamagata 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____ Positivo para outros vírus?  __  1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> SARS-CoV-2 <input type="checkbox"/> Vírus Sincial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 4 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Metapneumovírus <input type="checkbox"/> Bocavírus <input type="checkbox"/> Rinovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
63	Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____	Código (CNES): __ __ __ __ __ __				
Conclusão	64	Classificação final do caso:  __  1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual _____ 4-SRAG não especificado			65	Critério de Encerramento:  __  1-Laboratorial 2-Vínculo-Epidemiológico 3-Clínico
	66	Evolução do Caso:  __  1-Cura 2-Óbito 9-Ignorado	67	Data da alta ou óbito: ____ ____ ____	68	Data do Encerramento: ____ ____ ____
	69	OBSERVAÇÕES:				
70	Profissional de Saúde Responsável: _____			71	Registro Conselho/Matrícula: ____ ____ ____ ____ ____	

## Anexo 2 - Publicação do artigo da tese de doutorado

JOURNALS ▾





Visit ACR




Original Article | [Open Access](#) 

### Poor Prognosis of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome in Lupus Erythematosus: Nationwide Cross-Sectional Population Study Of 252 119 Patients

Isabela Maria Bertoglio, Juliana Miranda de Lucena Valim, Danielle Daffre, Nádia Emi Aikawa, Clovis Artur Silva, Eloisa Bonfá ✉, Michelle Remião Ugolini-Lopes

First published: 23 August 2021 | <https://doi.org/10.1002/acr2.11329> | Citations: 13

This was an epidemiological nationwide cross-sectional study that used a public disidentified data set. Data are available in a public, open access repository at [covid.saude.gov.br](https://covid.saude.gov.br) and [opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020](https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020).  
Drs. Aikawa, Silva, and Bonfá's work was supported by a grant from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2015/03756-4). Drs Silva and Bonfá's work was supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (304984/2020-5 and 305242/2019-9, respectively). No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.



Volume 3, Issue 11  
November 2021  
Pages 804-811

This article also appears in:  
American College of Rheumatology COVID-19 Collection  
Top Altmetric Articles In ACR Open Rheumatology

 Figures
 References
 Related
 Information

distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

 Check for updates

**Research Funding**