



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO

MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARCO FELIPE MACÊDO ALVES

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E
ARTRITE REUMATÓIDE COM E SEM EXPOSIÇÃO À COVID-19: ESTUDO
BRASILEIRO MULTICÊNTRICO**

BARBALHA

2026

MARCO FELIPE MACÊDO ALVES

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E
ARTRITE REUMATÓIDE COM E SEM EXPOSIÇÃO À COVID-19: ESTUDO
BRASILEIRO MULTICÊNTRICO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Sally de França Lacerda Pinheiro.

Coorientadora: Profa. Dra. Cláudia Diniz Lopes Marques.

BARBALHA

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Cariri
Sistema de Bibliotecas

A474a Alves, Marco Felipe Macêdo.

Avaliação de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide com e sem exposição à covid-19 : estudo brasileiro multicêntrico / Marco Felipe Macêdo Alves. – 2026.

69 f.: il. (Inclui bibliografia, p.48-57).

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Cariri, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Barbalha, 2026.

Orientador(a): Profa. Dra. Sally de França Lacerda Pinheiro.

Coorientador(a): Profa. Dra. Cláudia Diniz Lopes Marques.

1. Artrite Reumatoide. 2.COVID-19. 3. Exacerbação dos Sintomas. 4. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 5. Reumatologia. I. Pinheiro, Sally de França Lacerda - orientadora. II. Marques, Cláudia Diniz Lopes - Coorientadora. III. Título.

CDD 616.7227

MARCO FELIPE MACÊDO ALVES

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E
ARTRITE REUMATÓIDE COM E SEM EXPOSIÇÃO À COVID-19: ESTUDO
BRASILEIRO MULTICÊNTRICO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado
em Ciências da Saúde da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Cariri
como requisito parcial para obtenção do grau
de Mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra.. Sally de França Lacerda Pinheiro (Orientadora)
Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Prof. Dr. Jucier Gonçalves Júnior
Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Profa. Dra. Aretha Feitosa de Araújo
Universidade Estadual do Cariri (URCA)

BARBALHA, 09 DE JANEIRO DE 2026

AGRADECIMENTOS

Aos participantes da pesquisa, pela confiança, pela oportunidade e pelo tempo dispendido para responder ao nosso questionário.

Aos pesquisadores que fizeram parte deste projeto, pelo esforço dedicado ao planejamento e à execução da pesquisa.

À orientadora e à co-orientadora, pelas sugestões, críticas, correções e por todo o suporte necessário à realização da pesquisa e à confecção da dissertação.

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP), pela concessão da bolsa de mestrado, fundamental para a realização deste trabalho.

À Sociedade Brasileira de Reumatologia, pelo acesso à plataforma RedCap, indispensável para a coleta e organização dos dados desta pesquisa.

A minha esposa, por toda a sua ajuda e seu incentivo para realização deste mestrado, e pela sua compreensão ao tempo dedicado às atividades de estudo e de pesquisa científica; e à nossa família, pelo carinho e pelo suporte às nossas necessidades. Aos amigos, pela escuta atenciosa e pelos momentos de distração durante as horas vagas.

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma doença infecciosa capaz de causar desregulação dos sistemas imune e inflamatório, mecanismos centrais na fisiopatologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e da Artrite Reumatoide (AR). Sintomas psicológicos após a COVID-19 podem funcionar como fatores confundidores de índices de atividade do LES e da AR. Ainda há controvérsias na literatura quanto à possível ativação ou exacerbação dessas doenças após COVID-19. **Objetivo:** Avaliar pacientes com AR e LES, com e sem histórico de COVID-19, após cinco anos de seguimento, a partir de métricas de atividades de doenças e de questionários para depressão, fadiga, estresse e ansiedade. **Método:** Estudo transversal, multicêntrico, utilizando dados previamente coletados do banco Registro Brasileiro de Pacientes com Doenças Inflamatórias Crônicas (ReumaCoV) e novas informações após cinco anos dos mesmos indivíduos. A atividade da AR foi avaliada pelo índice *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), enquanto a do LES foi avaliada pelo índice *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000* (SLEDAI-2K). Depressão, ansiedade e estresse foram mensurados pelo índice *Depression, Anxiety and Stress Scale-21* (DASS-21), enquanto fadiga foi mensurada pela Avaliação Funcional da Terapia para Doenças Crônicas – Escala de Fadiga (FACIT-Fatigue). Características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos também foram coletadas no momento de cinco anos. **Resultados e discussão:** A amostra foi composta por 168 participantes: 81 com AR e 87 com LES, distribuídos entre os grupos com COVID-19 (n=107) e sem COVID-19 (n=61). Após cinco anos, não foram observadas diferenças significativas no CDAI e no SLEDAI-2K entre os grupos. Contudo, o grupo com histórico de COVID-19 apresentou maior escore médio de ansiedade (10,9 vs. 7,6; $p=0,031$). Fadiga, depressão e estresse foram equiparáveis entre os grupos. Além disso, 23,1% dos indivíduos com AR e 12,7% dos participantes com LES relataram piora após COVID-19. **Conclusão:** Não foi observada diferença nos índices de atividade das doenças reumáticas no momento de cinco anos. Na comparação entre períodos, não houve diferença nas médias do CDAI, entretanto, houve redução do SLEDAI-2K em ambos os grupos. Verificou-se maior nível de ansiedade entre os pacientes que tiveram COVID-19, sem diferença nos índices de depressão, estresse e fadiga.

Palavras-chave: artrite reumatoide; COVID-19; exacerbação dos sintomas; lúpus eritematoso sistêmico; reumatologia.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is an infectious disease capable of causing dysregulation of the immune and inflammatory systems, mechanisms that are central to the pathophysiology of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Rheumatoid Arthritis (RA). Psychological symptoms following COVID-19 may act as confounding factors for disease activity indices in SLE and RA. There remains controversy in the literature regarding the potential activation or exacerbation of these diseases after COVID-19. **Objective:** To evaluate patients with RA and SLE, with and without a history of COVID-19, after five years of follow-up, using disease activity metrics and questionnaires assessing depression, fatigue, stress, and anxiety. **Methods:** This was a multicenter, cross-sectional study using previously collected data from the Brazilian Registry of Patients with Chronic Inflammatory Diseases (ReumaCoV) and new information obtained after five years from the same individuals. RA activity was assessed using the Clinical Disease Activity Index (CDAI), while SLE activity was assessed using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). Depression, anxiety, and stress were measured using the Depression, Anxiety and Stress Scale-21 (DASS-21), and fatigue was assessed using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue scale (FACIT-Fatigue). Clinical and epidemiological characteristics were also collected at the five-year follow-up. **Results and Discussion:** The sample comprised 168 participants: 81 with RA and 87 with SLE, distributed between those with a history of COVID-19 ($n = 107$) and those without ($n = 61$). After five years, no significant differences were observed in CDAI or SLEDAI-2K scores between groups. However, patients with a history of COVID-19 had a higher mean anxiety score (10.9 vs. 7.6; $p = 0.031$). Fatigue, depression, or stress scores were similar between case and control groups. Additionally, 23.1% of individuals with RA and 12.7% of those with SLE reported disease worsening after COVID-19. **Conclusion:** No differences in rheumatic disease activity indices were observed at the five-year follow-up. When comparing time points, no differences were found in mean CDAI scores, whereas SLEDAI-2K scores decreased in both groups. Higher levels of anxiety were observed among patients with a history of COVID-19, with no differences in depression, stress, or fatigue indices.

Keywords: rheumatoid arthritis; COVID-19; symptom exacerbation; systemic lupus erythematosus; rheumatology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2	19
Figura 2 - Fluxograma da distribuição dos indivíduos participantes do estudo	32
Figura 3 - Medicamentos utilizados para tratamento da artrite reumatoide no momento atual (cinco anos)	34
Figura 4 - Medicamentos utilizados para tratamento do lúpus eritematoso sistêmico no momento atual (cinco anos)	34
Figura 5 - Sintomas relatados durante a COVID-19 aguda	35
Figura 6 - Comparação do CDAI entre casos e controles no momento de cinco anos	37
Figura 7 - Comparação do SLEDAI-2K entre casos e controles no momento de cinco anos	39
Figura 8 - Médias das pontuações do DASS-21 no momento de cinco anos	39
Figura 9 - Comparação de medidas de dispersão para o questionário DASS-21 no momento de cinco anos	40
Figura 10 - Comparação do FACIT-Fatigue entre casos e controles no momento de cinco anos	40
Figura 11 - Comparação das médias do CDAI ao longo dos períodos estudados entre casos e controles	41
Figura 12 - Comparação das médias do SLEDAI-2K ao longo dos períodos estudados entre casos e controles	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo de estudos originais que avaliam atividade de doenças reumáticas após COVID-19	22
Tabela 2 - Faixas de gravidade e pontos de corte – DASS-21	28
Tabela 3 - Distribuição das características epidemiológicas e clínicas dos indivíduos.....	33
Tabela 4 - Dados sobre a confirmação da COVID-19 e evolução da doença	36
Tabela 5 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com Artrite Reumatoide no momento atual (cinco anos)	36
Tabela 6 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico no momento atual (cinco anos).....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AR	Artrite Reumatoide
Anti-CCP	Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CEUB	Centro Universitário de Brasília
COVID-19	Doença por coronavírus de 2019
DAS-28	<i>Disease Activity Score-28</i>
DAS-28-PCR	<i>Disease Activity Score-28-Proteína C Reativa</i>
DAS-28-VHS	<i>Disease Activity Score-28-Velocidade de Hemossedimentação</i>
DASS-21	<i>Depression, Anxiety and Stress Scale-21</i>
DRIM	Doenças reumáticas imunomediadas
EPM-UNIFESP	Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FACIT-Fatigue Fadiga	Avaliação Funcional da Terapia para Doenças Crônicas - Escala de
FR	Fator Reumatoide
IFN- α	Interferon-alfa
HC-UFMG	Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HGV-PE	Hospital Getúlio Vargas – Pernambuco
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno leucocitário humano
HUGV-UFAM Amazonas	Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HSPE-IASMPE	Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
HU-UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
HU-UnB	Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corpórea

IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Filgueira
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
<i>MERS-CoV</i>	<i>Middle east respiratory syndrome - coronavirus</i>
PCR	Proteína C Reativa
RT-PCR	Reação em cadeia de polimerase em tempo real
ReumaCoV	Registro Brasileiro de Pacientes com Doenças Inflamatórias Crônicas
Imunomediadas Infectados por SARS-CoV-2	
<i>SARS-CoV</i>	<i>Severe acute respiratory syndrome – Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome – Coronavirus – 2</i>
SELENA-SLEDAI	<i>Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLEDAI-2K	<i>Systemic lupus erythematosus disease activity index – 2000</i>
SLICC/ACR	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-alfa
UFCA	Universidade Federal do Cariri
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Objetivos	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Aspectos epidemiológicos, imunopatológicos, clínicos e laboratoriais da artrite reumatoide	16
2.2 Aspectos epidemiológicos, imunopatológicos, clínicos e laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico	17
2.3 Virologia e imunopatologia da COVID-19 e possíveis interações com artrite reumatoide e com lúpus eritematoso sistêmico	19
3 METODOLOGIA	23
3.1 Desenho da pesquisa (tipo de estudo)	23
3.2 Local e período da pesquisa	23
3.3 Amostra de participantes	24
3.4 Critérios de inclusão	24
3.5 Critérios de exclusão	24
3.6 Instrumentos de coleta de dados	25
3.7 Coleta de dados	25
3.8 Métodos de avaliação de atividade de doenças	26
3.9 Definição de exacerbação de doença após a COVID-19 (grupo caso)	26
3.10 Avaliação de fadiga, depressão, estresse e ansiedade	27
3.11 Definições relacionadas à COVID-19	28
4 ASPECTOS ÉTICOS	30
5 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS	31
6 RESULTADOS	32
6.1 Resultados Gerais	32
6.2 COVID-19	35
6.3 Artrite Reumatoide	36
6.4 Lúpus Eritematoso Sistêmico	37
6.5 Depressão, Ansiedade, Estresse e Fadiga	39
6.6 Diferenças de atividade de doenças entre os períodos	40
6.7 Óbitos	41
7 DISCUSSÃO	43
8 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48
APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO PARA ABORDAGEM DE INDIVÍDUOS APÓS CINCO ANOS DE SEGUIMENTO	58
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	62
ANEXO A - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO ACR/EULAR 2010 PARA ARTRITE REUMATOIDE	65
ANEXO B - CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS ACR/EULAR 2019 PARA LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (VERSÃO ORIGINAL EM INGLÊS)	66
ANEXO C - SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX 2000 (SLEDAI-2K) (VERSÃO ORIGINAL EM INGLÊS)	67
ANEXO D – ESCORE FACIT-FATIGUE	68
ANEXO E – ESCORE DASS-21	69

1 INTRODUÇÃO

Doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) são aquelas em que há ativação exacerbada do sistema imunológico/inflamatório, com danos em órgãos-alvo. As principais são a artrite reumatoide (AR) e o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (MOUTSOPOULOS, 2021).

A AR é uma doença reumática crônica, sistêmica, autoimune, caracterizada por inflamação articular progressiva e por manifestações extra-articulares. Quando não tratada, pode causar danos articulares progressivos e deformidades (SMOLEN et al., 2018). Diversas citocinas inflamatórias liberadas por células do sistema imune são responsáveis pelos sinais e sintomas da doença, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6) (KONDO, KURODA e KOBAYASHI, 2021). As manifestações clínicas ocorrem em períodos de ativação da doença, conhecidos como *flares*, definidos como piora da atividade de doença com duração e intensidade suficientes para levar a modificação da terapia (BINGHAM et al., 2009).

O LES também é uma doença reumática crônica, sistêmica, autoimune, mas com manifestações clínicas e laboratoriais heterogêneas (ELIA et al., 2025). O acometimento clínico pode ocorrer em diversos sistemas, majoritariamente em articulações, pele e serosas, intercalados entre períodos de surtos (*flares*) e de remissões (FANOURIAKIS et al., 2021). Os sinais e sintomas são decorrentes de danos causados por autoanticorpos, imunocomplexos e citocinas inflamatórias, como o interferon-alfa (IFN- α) (SHIOZAWA, 2025).

A avaliação do grau de atividade da AR e do LES é realizada através de métricas pré-definidas. Na AR, as principais utilizadas são o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) e o *Disease Activity Index-28* (DAS-28) (ENGLAND et al., 2019), enquanto no LES podem ser citados o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000* (SLEDAI-2K), o *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI) e o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology* (SLICC/ACR) (ARORA, ISENBERG e CASTREJON, 2020).

Diversas infecções virais são implicadas na gênese e na ativação dessas doenças, como a infecção pelo *Severe acute respiratory syndrome – Coronavirus – 2* (SARS-CoV-2) (KORZENIOWSKA e BRYL, 2024). A doença pelo coronavírus-19 (COVID-19), causada pelo SARS-CoV-2, tem início na replicação viral em células do trato respiratório superior, as quais, a partir do reconhecimento do material nucleico viral, produzem citocinas inflamatórias

como o IFN- α , importante na fisiopatologia do LES. Além disso, em formas graves da COVID-19, há evidências de hiperinflamação sistêmica, com liberação excessiva de IL-6 e TNF- α , citocinas chave na atividade da AR (DEWANJEE et al., 2021; LAMERS e HAAGMANS, 2022).

Há relatos de reativação de LES após COVID-19 (SCHIOPPO et al., 2022). Estudos observacionais demonstraram maior frequência de exacerbação do LES em indivíduos que tiveram COVID-19 (CHEUNG et al., 2023; MAGEAU et al., 2024). Pacientes com AR que tiveram formas graves de COVID-19 experimentaram maior frequência de ativação da doença de base que aqueles com formas leves ou moderadas (EMBABY et al., 2024). Uma pesquisa realizada na China com 572 dos pacientes com DRIM demonstrou que 29,1% relataram piora dos sintomas após a COVID-19 (LAI et al., 2024).

Sobreviventes da COVID-19 podem ter maior frequência de sintomas psicológicos, como depressão e ansiedade (MAZZA et al., 2022). Em indivíduos com LES e AR, tais sintomas devem ser considerados durante a avaliação do estado de atividade das doenças, visto que podem elevar os escores das métricas (GIANNOTTA et al., 2024).

No Brasil, as pesquisas com COVID-19 em DRIM são realizadas principalmente pelo Registro Brasileiro de Pacientes com Doenças Inflamatórias Crônicas Imunomediadas Infectados por SARS-CoV-2 (ReumaCoV). Trata-se de um registro multicêntrico, observacional e prospectivo com o objetivo de monitorar pacientes com DRIM e diagnóstico confirmado de COVID-19. A inclusão dos pacientes ocorreu entre maio e novembro de 2020 nas cinco regiões do Brasil (MARQUES et al., 2020).

A primeira fase do estudo ReumaCoV acompanhou 601 indivíduos portadores de DRIM pelo período seis meses. O grupo caso foi composto por pacientes com histórico de COVID-19. Não houve diferença significativa quanto aos índices de atividade das doenças de base entre os grupos caso e controle, composto por pacientes sem histórico de COVID-19. Entretanto, alguns pacientes relataram piora da doença reumática após a infecção, principalmente aqueles com AR (32,2%) e com LES (23,3%), ainda que sem diferença entre as médias dos *scores* de atividade de doença (MARQUES et al., 2025). Similarmente, outro estudo não encontrou associação entre atividade do LES, a partir do SLEDAI-2K, e COVID-19 prévia (CARVALHO et al., 2023).

Dados os conflitos na literatura médica, a escassez de estudos observacionais sobre COVID-19 na população com AR e com LES, e a importância epidemiológica global do SARS-CoV-2, mais estudos são necessários para melhor compreensão acerca da COVID-19 em indivíduos portadores de AR e de LES.

1.1 Objetivos

Como objetivo geral, indica-se avaliar pacientes com AR e LES com e sem COVID-19 após cinco anos de seguimento. Os objetivos específicos são:

- a) comparar os índices CDAI e SLEDAI-2K de pacientes com e sem COVID-19;
- b) avaliar atividade de doença entre grupos no recrutamento, com seis meses e com cinco anos de observação;
- c) comparar índices de fadiga, depressão, estresse e ansiedade em indivíduos portadores de AR e LES com e sem COVID-19.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos epidemiológicos, imunopatológicos, clínicos e laboratoriais da artrite reumatoide

A AR é uma doença crônica, inflamatória e autoimune caracterizada pela destruição articular e por manifestações extra-articulares (CONFORTI et al., 2020). Estimativas apontam que, no ano de 2020, 17,6 milhões de pessoas no mundo conviviam com a doença e uma prevalência maior no sexo feminino (2,45:1,00) (BLACK et al., 2023).

A fisiopatologia da AR ainda não é completamente compreendida, porém, é importante destacar a interação entre fatores genéticos e ambientais na sua gênese. Dentre os fatores genéticos, destaca-se o papel de alelos do antígeno leucocitário humano (HLA), como o HLA-DRB1. Já entre os gatilhos ambientais, o tabagismo, o sedentarismo e as infecções virais podem estar associados ao seu desenvolvimento (D’ORAZIO et al., 2024).

A doença promove um ataque autoimune direcionado especialmente às articulações sinoviais periféricas, com inflamação articular progressiva, erosões de ossos adjacentes, deformidades e bloqueios articulares permanentes (SMOLEN et al., 2018). Além disso, pode ocasionar manifestações extra-articulares, como febre, perda ponderal, nódulos reumatoides subcutâneos, doenças oculares como episclerite e esclerite, doença pulmonar intersticial, doenças cardíacas e problemas neurológicos, notadamente neuropatias compressivas, como a síndrome do túnel do carpo (MARCUCCI et al., 2018; FIGUS et al., 2021).

O fator reumatoide (FR) e os anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) podem ser detectados nesses pacientes, ambos com sensibilidade aproximada de 70% (DA MOTA et al., 2021). Além disso, a proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) são provas de atividade inflamatória, importantes para diagnóstico e monitoramento (POPE e CHOY, 2021).

Na prática clínica, o diagnóstico é realizado a partir da avaliação com reumatologista (SMOLEN et al., 2018). Entretanto, existem critérios classificatórios que podem ser aplicados em pesquisas clínicas, como o mais recente critério classificatório do *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) de 2010, que utiliza um sistema de pontuação a partir do número e do tamanho das articulações acometidas, positividade para FR e anti-CCP, provas de atividade inflamatória e tempo de acometimento (Anexo A) (VILLENEUVE, NAM e EMERY, 2010).

A terapia medicamentosa da AR é realizada com imunomoduladores e imunossupressores, sendo o metotrexato a primeira linha de tratamento. O objetivo é manter a doença em remissão, ou em baixa atividade, aferida a partir de métricas pré-definidas (BONFIGLIOLI et al., 2021).

O *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) é uma dessas métricas de avaliação de atividade de doença utilizado na AR (ALETAHA et al., 2005). É composto pela soma simples de quatro itens: contagem de articulações dolorosas, contagem de articulações edemaciadas, avaliação global da doença pelo paciente (0-10) e avaliação da doença pelo médico (0-10). É um *score* de fácil acesso, visto que não utiliza parâmetros laboratoriais, e apresenta correlação com outras métricas que utilizam exames complementares. A doença pode ser classificada em: remissão ($\leq 2,8$), baixa atividade (2,9-10), atividade moderada (11-22) e alta atividade (> 22) (ALETAHA et al., 2005; ALETAHA e SMOLEN, 2005).

2.2 Aspectos epidemiológicos, imunopatológicos, clínicos e laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, autoimune e multissistêmica que afeta principalmente mulheres em idade fértil (KAUL et al., 2016). Sua prevalência global é estimada em 3,41 milhões de pessoas: 3,04 milhões do sexo feminino e 0,36 milhão do sexo masculino, e é mais comum nos Emirados Árabes Unidos, em Barbados, em Cuba e no Brasil, neste último com prevalência estimada em 147,37 pessoas a cada 100.000 habitantes (TIAN et al., 2023).

Assim como a AR, o LES não possui uma fisiopatologia completamente compreendida. Sabe-se do papel da interação entre a predisposição genética e os gatilhos ambientais, que resultam na perda da autotolerância e na gênese da autoimunidade, através de autoanticorpos e imunocomplexos (FAVA e PETRI, 2018). Entre os fatores genéticos, destacam-se a superexpressão dos genes relacionados ao interferon-1, os haplótipos HLA-DR e HLA-DQ e a deficiência do sistema complemento (CROW, 2023). O fator ambiental mais reconhecido é a exposição solar, porém, infecções virais também têm sido implicadas na gênese da doença (WOO et al., 2022).

As manifestações clínicas do LES são heterogêneas e variáveis. As mais comuns são: articulares (poliartralgia ou poliartrite simétrica não-erosiva), cutâneo-mucosas (*rash* eritematoso malar, fotossensibilidade, úlceras orais), constitucionais (febre), hematológicas (anemia, leucopenia, plaquetopenia), neurológicas (cefaleia, convulsões, eventos

trombóticos), pleuro-pericárdicas (pleurite, derrame pleural, pericardite) e renais (nefrite lúpica) (BORBA NETO et al., 2023).

Assim como na AR, o diagnóstico do LES é realizado através da avaliação do médico reumatologista. Existem critérios classificatórios para a doença que podem ser utilizados em pesquisas clínicas, como os critérios ACR/EULAR de 2019 (Anexo B). Nestes, o paciente é classificado como portador de LES se atender ao critério de entrada de Fator Antinuclear positivo em títulos mínimos de 1:80 e 10 ou mais pontos na soma dos itens que correspondem aos acometimentos clínicos e laboratoriais (ARINGER et al., 2019).

A avaliação de atividade de doença no LES é realizada através de métricas de parâmetros clínicos e laboratoriais. Uma das mais utilizadas é o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) (Anexo C) (GLADMAN; IBÁÑEZ; UROWITZ, 2002), que leva em consideração: convulsão de início recente, psicose, doença cerebral orgânica, distúrbios visuais, neuropatia de nervos cranianos, cefaleia lúpica, acidente vascular cerebral recente, vasculite, artrite, miosite, cilindros urinários hemáticos ou granulosos, hematúria, proteinúria, piúria, *rash* cutâneo eritematoso, alopecia, úlceras nasais e/ou orais, pleurite, pericardite, redução do complemento, anticorpos anti-DNA nativo, febre, plaquetopenia e leucopenia. Cada um desses itens faz parte das principais manifestações do LES e possui pontuação por pesos. Quanto maior o *score* final, maior a atividade da doença e a mortalidade. Uma pontuação maior ou igual a quatro, ou aumento de pelo menos quatro pontos em relação ao *score* anterior, sugere atividade de doença (GLADMAN; IBÁÑEZ; UROWITZ, 2002).

O tratamento do LES tem o objetivo de manter a doença em remissão. Os antimaláricos, como a hidroxicloroquina, são a pedra angular do tratamento crônico, somada a outros imunossupressores e imunomoduladores, como glicocorticoides, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida ou micofenolato, a depender do grau de atividade da doença e dos acometimentos orgânicos (FANOURIKIS et al., 2024).

2.3 Virologia e imunopatologia da COVID-19 e possíveis interações com artrite reumatoide e com lúpus eritematoso sistêmico

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2. Os primeiros casos foram notificados em dezembro de 2019, na China (ASSESSMENT, RAPID RISK, 2020). Em março de 2020, com a disseminação mundial, a doença foi categorizada ao status de pandemia (SPITERI et al., 2020). No Brasil, até o mês de outubro de 2025, foram notificados 39.318.227 casos e 716.626 óbitos pelo vírus (BRASIL, 2025).

Os primeiros coronavírus que causaram infecções graves em seres humanos foram os betacoronavírus *Severe acute respiratory syndrome – Coronavirus* (SARS-CoV), em 2002, e o *Middle east respiratory syndrome – coronavirus* (MERS-CoV), em 2013 (CUI, LI e SHI, 2018).

O SARS-CoV-2 apresenta estrutura similar à do SARS-CoV, composta por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA), nucleoproteína (N), proteína de envelope (E), proteína de membrana (M), e proteína *Spike* (S), a qual é utilizada para a fusão celular através da ligação com os receptores da enzima conversora de angiotensina-2 (NAQVI et al., 2020). A representação esquemática da sua estrutura está disposta na figura 1.

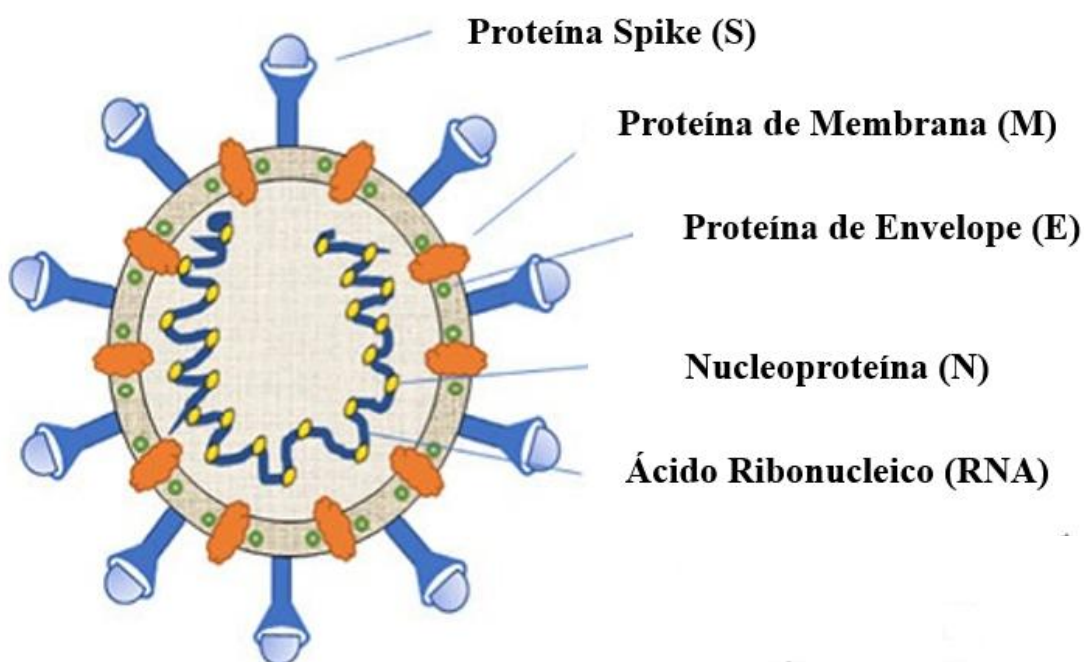


Figura 1 - Representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de NAQVI et al., 2020.

O sistema imune inato reconhece o coronavírus através de receptores de padrões de reconhecimento, como *Toll-like receptors*, que detectam o material nucleico viral, e

deflagram a produção celular de citocinas inflamatórias como IFN- α , TNF- α e IL-6 (MERAD et al., 2022).

Em indivíduos com formas graves de COVID-19, há evidências de aumento mais pronunciado da produção de citocinas inflamatórias, as quais podem contribuir para o estabelecimento de danos sistêmicos, principalmente pulmonar (LAMERS e HAAGMANS, 2022).

Os mecanismos de resposta imunológica antiviral apresentam pontos comuns com fisiopatologia de DRIM, como a produção de IFN- α , implicada na fisiopatologia do LES (CROW et al., 2023), e de TNF e IL-6, relacionadas à inflamação articular da AR (DEWANJEE et al., 2021; KORZENIOWSKA e BRYL, 2024), o que pode justificar o agravamento dessas doenças durante ou após a infecção viral.

As manifestações clínicas da COVID-19 podem englobar inclusive doenças autoimunes, como trombocitopenia, anemia hemolítica autoimune, síndrome de Guillain-Barré e vasculite cutânea (AHMED, ZIMBA e GASPARYAN, 2021). Revisões de literatura encontraram DRIM como sequelas agudas da COVID-19, como as artrites reativas, artrites indiferenciadas, AR e LES, com manifestações iniciadas até quatro meses após a infecção (MUDGE et al., 2024).

Em um estudo binacional longitudinal envolvendo 10.027.506 indivíduos coreanos e 12.218.680 japoneses, acompanhados entre os anos de 2020 e 2021, foi detectado COVID-19 em 3,9% do total dos participantes. O risco de DRIM foi maior nos primeiros 30 dias após a infecção, quando comparado a participantes não infectados (razão de risco = 1.25 [1.18-1.31]) ou com infecção pelo vírus influenza (razão de risco = 1,30 [1,02-1,59]). As DRIM detectadas foram artrites inflamatórias (AR, artrite psoriásica, espondiloartrites), doenças do tecido conjuntivo (LES, doença de Sjögren, esclerose sistêmica, polimialgia reumática, doença mista do tecido conjuntivo, dermatomiosite, polimiosite) e vasculites (KIM et al., 2024).

A literatura apresenta poucos estudos observacionais sobre os índices de atividade de DRIM em pacientes com infecção prévia pelo SARS-CoV-2. A tabela 1 representa as principais pesquisas no tema. Dos nove estudos incluídos nessa revisão, três com pacientes diagnosticados com LES e um com AR, evidenciaram maior incidência de atividade de doença quando comparados aos participantes sem COVID-19 prévia (CARVALHO et al., 2023; CHEUNG et al., 2023; VLĂDULESCU-TRANDAFIR et al., 2024; AGLAN et al., 2024; MARQUES et al., 2025). Outro estudo demonstrou agravamento da AR em até três meses após a alta hospitalar pela infecção (MAGEAU et al., 2024).

A infecção por SARS-CoV-2 também está associada a maior incidência de problemas de saúde mental, como depressão, ansiedade, estresse e fadiga (VILLALPANDO et al., 2022). Tais transtornos psiquiátricos guardam relação bidirecional com algumas DRIM. Por exemplo, em pacientes com AR há uma maior incidência de transtorno depressivo, e tal transtorno está relacionado a maiores pontuações de índices de atividade de doença. Entretanto, não necessariamente esses índices elevados refletem a inflamação da doença. Eles podem significar um aumento na percepção de dor não inflamatória e de fadiga, as quais modificam a interpretação do escore e o tratamento da doença (LWIN et al., 2020). A primeira fase do estudo ReumaCoV evidenciou que indivíduos com DRIM e COVID-19 apresentaram índices maiores de depressão, fadiga, estresse e ansiedade que os controles (MARQUES et al., 2025).

A COVID-19 longa (ou síndrome pós-COVID-19 aguda) é definida pela continuação ou desenvolvimento de novos sintomas 3 meses após a infecção inicial por SARS-CoV-2, com persistência dos sintomas por pelo menos 2 meses, sem outra explicação plausível (NASEM, 2024). Essa entidade apresentou prevalência de 6 a 41% em estudos internacionais (HANSON et al., 2022; SEDGLEY et al., 2023; CHEN et al., 2022) e de 50 a 80% em estudos nacionais (DE MIRANDA et al., 2022; BONIFÁCIO et al., 2022). Especificamente entre os pacientes com DRIM, uma pesquisa relatou prevalência de 29,8% (TELES et al., 2024). São citados entre os principais fatores de risco para essa persistência dos sintomas: 1) Sexo feminino; 2) Asma pré-existente e outras comorbidades, como obesidade e hipotireoidismo; 3) Número de sintomas durante a COVID-19 aguda; 4) Gravidade da COVID-19 aguda (CHEN et al., 2022).

As manifestações clínicas da COVID-19 longa incluem sintomas neurológicos (comprometimento cognitivo, fadiga, insônia, perda de memória), pulmonares (dispneia aos esforços, tosse persistente), cardiovasculares (dor torácica e palpitações) e gastrointestinais (náuseas e dor abdominal) (DAVIS et al., 2023). Em estudo brasileiro, os sintomas mais prevalentes foram fadiga, tosse persistente, e dispneia (DE MIRANDA et al., 2022).

As medicações utilizadas para tratamento das DRIM são, em sua maioria, imunossupressoras, e podem ser responsáveis pelo aumento da gravidade da infecção pelo coronavírus. Uma pesquisa com pacientes portadores de AR demonstrou que o uso de glicocorticoides esteve relacionado à hospitalização por COVID-19 (GOMIDES et al., 2022). Em outro estudo, houve correlação de óbitos por COVID-19 com o uso de imunossupressores, como Rituximabe, Sulfassalazina, Azatioprina, Ciclofosfamida,

Micofenolato, Ciclosporina e Tacrolimus. O controle inadequado da doença de base também esteve associado ao óbito por COVID-19 (STRANGFELD et al., 2021).

Tabela 1 - Resumo de estudos originais que avaliam atividade de doenças reumáticas após COVID-19

Autor e ano	Desenho	País	População	Resultados	Comentários adicionais
Carvalho et al., 2023	Transversal	Brasil	604 indivíduos com LES com e sem COVID-19	Não houve diferenças de SLEDAI-2K entre casos e controles	Casos relataram maior escore de atividade global (2,9 vs. 2,3, $p = 0,031$).
Marques et al., 2025	Coorte	Brasil	601 indivíduos com DRIM com e sem COVID-19	Não houve diferenças de índices de atividade de doença entre casos e controles	32,2% dos pacientes com AR e 23,3% daqueles com LES relataram piora de doença após COVID-19.
Aglan et al., 2024	Transversal	Egito	250 indivíduos com AR com e sem COVID-19	O índice de atividade de doença, avaliado através do score DAS-28, foi maior no grupo que teve COVID-19 (4,82 vs. 3,79, $p < 0,001$)	O grupo com COVID-19 teve maior prevalência de diabetes mellitus, artralgia, artrite, sintomas neurológicos, gastrointestinais e torácicos.
Cheung et al., 2023	Caso-controle	Hong Kong	91 indivíduos com COVID-19+ e 182 indivíduos com LES COVID-19-	LES A incidência de <i>flares</i> de LES foi maior no grupo COVID-19+ (17,6% vs. 5,5%, $p = 0,001$). 15,4% dos indivíduos tiveram <i>flares</i> leves a moderados e 2,2% <i>flares</i> graves até 90 dias pós infecção.	Os pacientes com LES COVID-19+ com <i>flares</i> tiveram menores taxas de complemento C3 que aqueles sem <i>flares</i> .
Vlădulescu-Trandafir et al., 2024	Caso-controle	Romênia	43 pacientes com AR e 43 pacientes sem AR, ambos os grupos com COVID-19 prévia	32 dos 43 pacientes com AR tiveram <i>flares</i> da doença em até três meses após a alta hospitalar e 19 necessitaram de mudança do tratamento reumático	Os participantes com AR tiveram mais sintomas neurológicos, musculoesqueléticos e gastrointestinais que os controles.
Mageau et al., 2024	Coorte	França	79 pacientes com LES hospitalizados por COVID-19 e 79 controles com LES sem COVID-19	Risco de <i>flare</i> maior em hospitalizados por COVID-19 (3,79 [1,49-9,65]). Ativação da doença em 17,7% dos casos e 6,3% dos controles.	---

AR: Artrite Reumatoide, COVID-19: Doença pelo coronavírus-19, DRIM: Doenças reumáticas imunomediadas, LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Fonte: elaborado pelos autores.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho da pesquisa (tipo de estudo)

Trata-se de estudo multicêntrico, analítico, observacional, transversal, quantitativo, com grupo de comparação. Estudos multicêntricos possuem maior número amostral e melhor generalização dos resultados que estudos unicêntricos (RAMGOPAL, BENEDETTI e COTTER, 2025). Além disso, o caráter multicêntrico permite melhor validação externa dos dados, sobretudo em países de dimensões continentais, como o Brasil, com diferenças relevantes entre suas regiões geográficas (MARQUES et al., 2020).

3.2 Local e período da pesquisa

O estudo foi coordenado pela Universidade Federal do Cariri (UFCA). Onze centros, previamente cadastrados no ReumaCoV, foram contactados para participação no estudo: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco/Ebserh (HC-UFPE), Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (HUGV-UFAM), Hospital Getúlio Vargas de Pernambuco (HGV-PE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA-UFRGS), Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (HSPE-IAMSPE), Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Centro Universitário de Brasília (CEUB), Escola Paulista de Medicina / Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP) e Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília (HU-UnB). Os centros que concordaram em participar do estudo foram: HUGV-UFAM, HGV-PE, HCPA-UFRGS, HSPE-IAMSPE, HU-UFJF, HC-UFMG, EPM-UNIFESP e HU-UnB. Os outros três centros não responderam ao contato.

Os registros do banco de dados foram coletados no início do recrutamento e seis meses após. Foram coletados novos dados correspondentes ao período de cinco anos. As entrevistas ocorreram entre os meses de janeiro e junho de 2025.

3.3 Amostra de participantes

Foi prevista a inclusão de 198 pacientes com AR (94 com COVID-19 e 104 sem COVID-19) e 247 pacientes com LES (135 com COVID-19 e 112 sem COVID-19), previamente cadastrados no banco de dados ReumaCoV. Esse número corresponde ao total de pacientes com AR e LES incluídos na primeira fase do estudo.

3.4 Critérios de inclusão

1. Idade maior ou igual a 18 anos
2. Cadastrados no banco de dados ReumaCoV
3. Grupo de casos: diagnóstico confirmado de COVID-19 de acordo com os critérios do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2022), e diagnóstico estabelecido de AR de acordo com os critérios classificatórios do ACR/EULAR de 2010 (VILLENEUVE, NAM e EMERY, 2010), ou diagnóstico estabelecido de LES de acordo com os critérios classificatórios do ACR/EULAR de 2019 (ARINGER et al., 2019).
4. Grupo controle: pacientes com AR ou LES sem diagnóstico de COVID-19.
5. Consentimento em participar do estudo e assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.5 Critérios de exclusão

1. Imunodeficiência primária
2. Transplante prévio de órgãos ou medula óssea
3. Neoplasias nos últimos 5 anos
4. Quimioterapia atual
5. Diagnóstico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
6. Doenças do timo.

Os critérios de exclusão declarados acima também foram aplicados ao grupo controle.

3.6 Instrumentos de coleta de dados

Os dados secundários foram coletados após a anuência dos centros participantes do ReumaCoV. Os indivíduos participantes foram contactados, pelos centros, por meio de ligação telefônica e responderam ao questionário (Apêndice A).

3.7 Coleta de dados

O ReumaCoV é um banco de dados construído a partir de uma coorte observacional prospectiva, incluindo pacientes com LES e AR e COVID-19 e um grupo controle (sem COVID-19), com tempo de acompanhamento original de 6 meses, administrado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. Os dados estão armazenados no *Research Electronic Data Capture* (REDCap). Esta ferramenta cumpre todas as diretrizes da Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (Lei n.º 13.709/2018).

Na primeira pesquisa, os pacientes foram avaliados em três visitas consecutivas: visita 1 (inclusão), visita 2 (três meses) e visita 3 (seis meses), de maio a dezembro de 2020.

No presente estudo, os pacientes previamente cadastrados na primeira fase, tanto do grupo caso quanto do grupo controle, foram contactados por meio de chamada telefônica pelos centros participantes. Os indivíduos foram averiguados sobre novo consentimento para participação no estudo e, a seguir, em caso de concordância, foram aplicados os questionários. Portanto, foi conduzido um novo estudo, que não estava previsto originalmente, cinco anos após a primeira etapa.

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando as ferramentas de captura eletrônica de dados REDCap, hospedada pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. O REDCap é uma plataforma de *software* segura, baseada na *web*, projetada para dar suporte à captura de dados para estudos de pesquisa, fornecendo: 1) uma interface intuitiva para captura de dados validados; 2) trilhas de auditoria para rastrear a manipulação de dados e os procedimentos de exportação; 3) procedimentos automatizados de exportação para downloads de dados perfeitos para pacotes estatísticos comuns; e 4) procedimentos para integração e interoperabilidade de dados com fontes externas (HARRIS et al., 2009; HARRIS et al., 2019).

3.8 Métodos de avaliação de atividade de doenças

Foram utilizados métodos de avaliação previamente validados para AR e LES. Os indivíduos com AR tiveram a atividade de doença mensurada pelo CDAI, enquanto aqueles com LES foram avaliados pelo SLEDAI-2K, disponíveis em prontuários médicos. Além disso, foi coletada a Avaliação Global do paciente sobre a doença no momento da entrevista, de zero a dez pontos, sendo dez o escore correspondente à maior atividade de doença.

CDAI e SLEDAI-2K foram utilizados na primeira fase do ReumaCoV (MARQUES et al., 2025) e novamente nessa pesquisa para possibilitar comparação com o estudo anterior.

CDAI é uma métrica de fácil aplicação e que dispensa uso de exames laboratoriais. Calcula-se a partir da soma de quatro itens: contagem de articulações dolorosas, contagem de articulações edemaciadas, avaliação global da doença pelo paciente (0-10) e avaliação da doença pelo médico (0-10). A partir da pontuação a atividade da AR pode ser classificada em: remissão ($\leq 2,8$), baixa atividade (2,9-10), atividade moderada (11-22) ou alta atividade (> 22) (ALETAHA et al., 2005; ALETAHA e SMOLEN, 2005).

SLEDAI-2K é um índice clínico-laboratorial utilizado para avaliar a atividade do LES, cujo escore é obtido pela soma ponderada dos valores atribuídos a cada item presente no momento da avaliação: convulsão de início recente (8 pontos), psicose (8 pontos), doença cerebral orgânica (8 pontos), distúrbios visuais (8 pontos), neuropatia de nervos cranianos (8 pontos), cefaleia lúpica (8 pontos), acidente vascular cerebral recente (8 pontos), vasculite (8 pontos), artrite (4 pontos), miosite (4 pontos), cilindros urinários hemáticos ou granulosos (4 pontos), hematúria (4 pontos), proteinúria (4 pontos), piúria (4 pontos), rash cutâneo eritematoso (2 pontos), alopecia (2 pontos), úlceras nasais e/ou orais (2 pontos), pleurite (2 pontos), pericardite (2 pontos), redução do complemento (2 pontos), anticorpos anti-DNA nativo (2 pontos), febre (1 ponto), plaquetopenia (1 ponto) e leucopenia (1 ponto). Uma pontuação maior ou igual a quatro, ou aumento de pelo menos quatro pontos em relação ao score anterior, sugere atividade de doença (GLADMAN; IBAÑEZ; UROWITZ, 2002).

3.9 Definição de exacerbação de doença após a COVID-19 (grupo caso)

No presente trabalho foram considerados como exacerbação da doença em AR: piora dos sintomas em relação ao período anterior à COVID-19 associado a aumento no índice CDAI em pelo menos 4,5 pontos e/ou necessidade de mudança no tratamento medicamentoso

(KONZETT et al., 2024);

No presente trabalho foram considerados como exacerbação da doença em LES: piora dos sintomas em relação ao período anterior à COVID-19 associado a aumento no índice SLEDAI-2K em pelo menos 4 pontos e/ou necessidade de mudança no tratamento medicamentoso (YEE et al., 2011).

Os pacientes do grupo caso também puderam relatar se perceberam piora dos sintomas da AR ou do LES após a COVID-19, definida como piora subjetiva.

3.10 Avaliação de fadiga, depressão, estresse e ansiedade

A fadiga foi avaliada pela Avaliação Funcional da Terapia para Doenças Crônicas – Escala de Fadiga (FACIT-Fatigue) (Anexo D). A FACIT-Fatigue é uma medida de 13 itens que avalia a fadiga autorrelatada e seu impacto nas atividades e funções diárias. Foi originalmente desenvolvida para pacientes com anemia relacionada a câncer, porém já foi validada para pacientes com AR e LES (CELLA et al., 2005; GOLIGHER et al., 2008).

Em cada um dos 13 itens, o indivíduo deve responder qual a intensidade dos sintomas, numa escala de Likert que compreende respostas de 0 a 4 com relação à última semana. Cada item possui valor correspondente à subtração: (4 - pontuação do item), exceto os itens 5 e 7 que são somados diretamente. Os valores de cada item são somados e, quanto menor a pontuação final, maior a fadiga. Não há pontos de corte de classificação definidos oficialmente pelos criadores da escala (WEBSTER, CELLA e YOST, 2003; SMITH, LAI e CELLA, 2010).

Depressão, estresse e ansiedade foram avaliadas pela *Depression, Anxiety and Stress Scale-21* (DASS-21) (Anexo E). A DASS-21 é um instrumento de avaliação curto, de 21 itens, que permite mensurar depressão, ansiedade e estresse autorrelatados. Em cada um dos itens, o indivíduo deve assinalar qual foi a intensidade correspondente aos seus sintomas na última semana, numa escala de Likert de 0 a 3, em que 3 corresponde à maior intensidade de sintoma (VIGNOLA, 2013).

A escala é dividida em três sub-escalas: 1) depressão, que compreende desesperança, baixa autoestima e baixo afeto positivo; 2) ansiedade, que mede atividade autonômica, sintomas musculoesqueléticos, ansiedade situacional e experiência subjetiva de ansiedade, e; 3) estresse, que avalia tensão, agitação e afeto negativo (TRAN, TRAN e FISHER, 2013). Trata-se de instrumento já validado para a língua portuguesa (VIGNOLA, 2013) e

previamente aplicado a pacientes com AR (KHAN et al., 2021) e LES (TEE et al., 2022). A pontuação em cada domínio é, ao final, multiplicada por dois, e pode ser classificada de acordo com a tabela abaixo (tabela 2), estabelecidos originalmente por Lovibond e Lovibond (2004, *apud* Vignola, 2013).

Tabela 2 - Faixas de gravidade e pontos de corte – DASS-21.

	Depressão	Ansiedade	Estresse
Normal/leve	0-9	0-7	0-14
Mínimo	10-13	8-9	15-18
Moderado	14-20	10-14	19-25
Grave	21-27	15-19	26-33
Muito grave	≥ 28	≥ 20	≥ 34

Fonte: adaptado de Lovibond e Lovibond (2004, *apud* Vignola, 2013).

3.11 Definições relacionadas à COVID-19

O diagnóstico de COVID-19 foi definido a partir dos critérios do Ministério da Saúde do Brasil, segundo os quais, é necessária a presença de pelo menos um dos critérios (BRASIL, 2022):

- 1) Clínico: caso de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave associado à anosmia ou ageusia aguda, sem outra causa pregressa;
- 2) Clínico-Epidemiológico: caso de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave com histórico de contato próximo ou domiciliar, nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais e sintomas com caso confirmado para COVID-19;
- 3) Laboratorial: resultado detectável para SARS-CoV-2 por reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR), ou resultado reagente para sorologia IgM, IgA ou IgG (se não vacinado antes da realização do exame), ou pesquisa de antígeno (teste rápido).

A COVID-19 aguda é definida pelas manifestações clínicas que ocorrem em até 28 dias a partir do início dos sintomas (DAVIS et al., 2021). Pode ser classificada em (BRASIL, 2022):

- a) Assintomático: teste laboratorial positivo para COVID-19 e ausência de sintomas;
- b) Leve: caracterizada a partir da presença de sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia;

- c) Caso moderado: os sintomas mais frequentes podem incluir desde sinais leves da doença, como tosse persistente e febre persistente diária, até sinais de piora progressiva de outro sintoma relacionado à covid-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia), além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade.
- d) Caso grave: considera-se a síndrome respiratória aguda grave (síndrome gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto).

A COVID-19 longa é definida pela continuação ou desenvolvimento de novos sintomas 3 meses após a infecção inicial por SARS-CoV-2, com persistência dos sintomas por pelo menos 2 meses, sem outra explicação plausível (NASEM, 2024).

4 ASPECTOS ÉTICOS

Esse é um estudo com análise de dados secundários previamente coletados associada a coleta de novos dados e obedeceu aos preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Cariri – UFCA sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 82236724.7.1001.5698. Para uso do banco de dados, foi obtida a autorização da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Os indivíduos que estão inseridos no banco de dados foram contactados novamente para assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B) para coletar os novos dados de cinco anos de seguimento.

Riscos: Quebra de sigilo dos dados coletados. Para minimizar os riscos, os dados serão armazenados em computador com disco rígido com senha com uso pessoal e exclusivo do pesquisador principal.

Benefícios: Os dados poderão fornecer respostas sobre AR e LES após infecção por COVID-19, a respeito de manifestações clínicas da infecção e atividade de doenças de base, a fim de aumentar a previsibilidade do comportamento dessas doenças. Isso poderá auxiliar no tratamento e na definição do prognóstico desse perfil de pacientes.

Armazenamento dos dados coletados: Os dados da plataforma *REDCap* somente podem ser acessados mediante autorização de um pesquisador responsável. Os dados necessários para a elaboração dessa dissertação ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador Marco Felipe Macêdo Alves, no endereço Rua Divino Salvador, 284 – Bairro Alto do Rosário, na cidade de Barbalha-CE. Os dados ficarão sob controle restrito de acesso, criptografia forte e *backups* regulares, caso seja necessário.

5 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva das variáveis do estudo. As variáveis qualitativas foram apresentadas por meio das distribuições de frequência absoluta (n) e relativa (%), enquanto as variáveis quantitativas foram descritas por meio das principais medidas de tendência central e dispersão, incluindo média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo.

Para avaliar a associação entre o grupo e as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou, quando apropriado, o teste exato de Fisher. A comparação das variáveis quantitativas entre os grupos foi realizada por meio do teste t de Student para amostras independentes, quando a suposição de normalidade foi atendida. Na ausência dessa condição, aplicou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Para a comparação entre os diferentes momentos de avaliação (medidas repetidas), utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman.

Adotou-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para todas as análises. Os dados foram processados e analisados por meio dos softwares IBM SPSS *Statistics*, versão 28, e R, versão 4.3.1.

6 RESULTADOS

6.1 Resultados gerais

Dos 445 indivíduos convidados a participação no estudo, 168 responderam ao questionário (37,8%). Desses, 94% são do sexo feminino, com média de idade de 51,9 anos e 31,8% com ensino superior completo.

Foram alocados 107 participantes no grupo caso (com COVID-19 prévia) e 61 participantes no grupo controle (sem COVID-19 prévia), sem diferenças significativas em relação a idade e o sexo. No grupo controle, 28 participantes foram realocados para o grupo caso pois adquiriram a infecção pelo COVID-19 entre os períodos de seis meses e cinco anos de acompanhamento. Do total de participantes, 81 possuem diagnóstico de AR e 87 de LES. A distribuição dos indivíduos está disposta na figura 2.

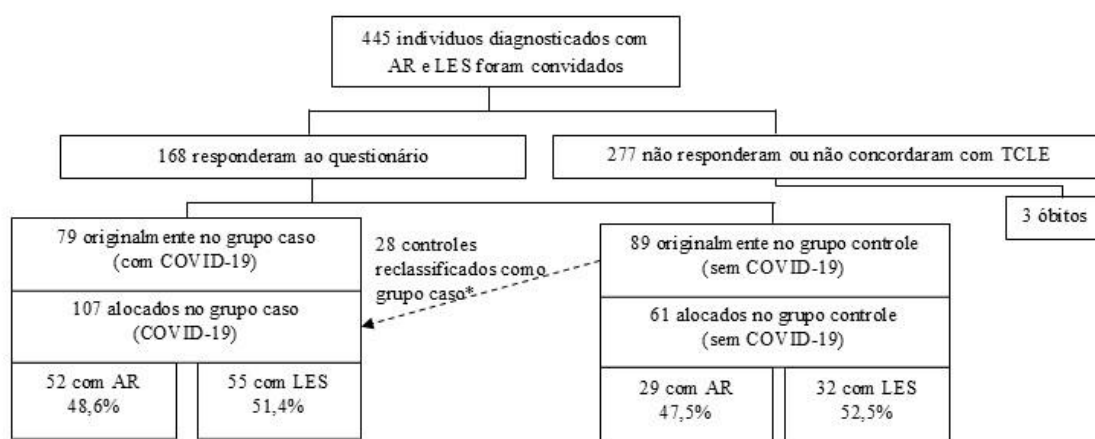


Figura 2 - Fluxograma da distribuição dos indivíduos participantes do estudo

* A reclassificação ocorreu devido a diagnóstico de COVID-19 entre os períodos de seis meses e cinco anos de acompanhamento.

AR: Artrite Reumatoide, LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico, TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica, doença renal e diabetes mellitus. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às comorbidades. A maioria dos indivíduos relatou ter recebido pelo menos três doses das vacinas contra COVID-19 (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das características epidemiológicas e clínicas dos indivíduos do momento da coleta atual (5 anos)

	Total ^a n(%)	Caso n(%)	Controle n(%)	p
Total	168(100)	107(63,7)	61(36,3)	
Idade				
Média ± DP	51,9±12,1	50,9±10,9	53,6±13,9	0,192
Mediana (min – máx)	52(23-81)	52(23-78)	57(26-81)	
Sexo				
Masculino	10(6,0)	8(7,5)	2(3,3)	0,331
Feminino	158(94,0)	99(92,5)	59(96,7)	
IMC				
Média ± DP	28,3±5,5	28,4±6,0	27,9±4,4	0,531
Mediana (min – máx)	28(16-51)	28(16-51)	28(20-41)	
Unidade Federativa				
Amazonas	55(35,5)	36(35,3)	19(35,8)	0,855
Minas Gerais	16(10,3)	11(10,8)	5(9,4)	
Pará	1(0,6)	1(1,0)	0(0)	
Paraíba	1(0,6)	0(0)	1(1,9)	
Pernambuco	32(20,6)	20(19,6)	12(22,6)	
Rio Grande do Sul	27(17,4)	19(18,6)	8(15,1)	
São Paulo	18(11,6)	12(11,8)	6(11,3)	
Distrito Federal	4(2,6)	3(2,9)	1(1,9)	
Goiás	1(0,6)	0(0)	1(1,9)	
Escolaridade				
Analfabeto	2(1,3)	1(1,0)	1(1,8)	0,146
Fundamental Incompleto	19(12,1)	9(8,8)	10(18,2)	
Fundamental Completo	12(7,6)	8(7,8)	4(7,3)	
Médio Incompleto	8(5,1)	3(2,9)	5(9,1)	
Médio Completo	46(29,3)	29(28,4)	17(30,9)	
Superior Incompleto	8(5,1)	6(5,9)	2(3,6)	
Superior Completo	50(31,8)	35(34,3)	15(27,3)	
Pós-Graduação	12(7,6)	11(10,8)	1(1,8)	
Diagnóstico				
Artrite Reumatoide	81(48,2)	52(48,6)	29(47,5)	0,999
Lúpus	87(51,8)	55(51,4)	32(52,5)	
Comorbidades				
Tabagismo	6(3,8)	3(2,9)	3(5,6)	0,418
Etilismo	3(1,9)	1(1,0)	2(3,7)	0,275
Cardiopatía	7(4,2)	2(1,9)	5(8,2)	0,100
Diabetes Mellitus	23(13,7)	17(15,9)	6(9,8)	0,353
Doença Pulmonar	21(12,5)	14(13,1)	7(11,5)	0,814
Doença Renal	25(14,9)	13(12,1)	12(19,7)	0,259
Hipertensão	83(49,4)	52(48,6)	31(50,8)	0,873
Doses de vacinas COVID-19				
1	1(0,7)	1(1,1)	0(0,0)	0,663
2	11(7,5)	6(6,3)	5(9,6)	
3	36(24,5)	26(27,4)	10(19,2)	
4	41(27,9)	25(26,3)	16(30,8)	
5	42(28,6)	25(26,3)	17(32,7)	
>6	16(10,9)	12(12,6)	4(7,7)	

IMC: Índice de Massa Corpórea. ^a Os totais podem alterar devido a dados ausentes.

As medicações imunomoduladoras/imunossupressoras mais frequentemente utilizadas nos indivíduos com AR foram metotrexato e corticoide oral (Figura 3), enquanto nos indivíduos com LES foram hidroxicloroquina ou cloroquina e corticoide oral (Figura 4). Não houve diferença significativa entre os grupos caso e controle.

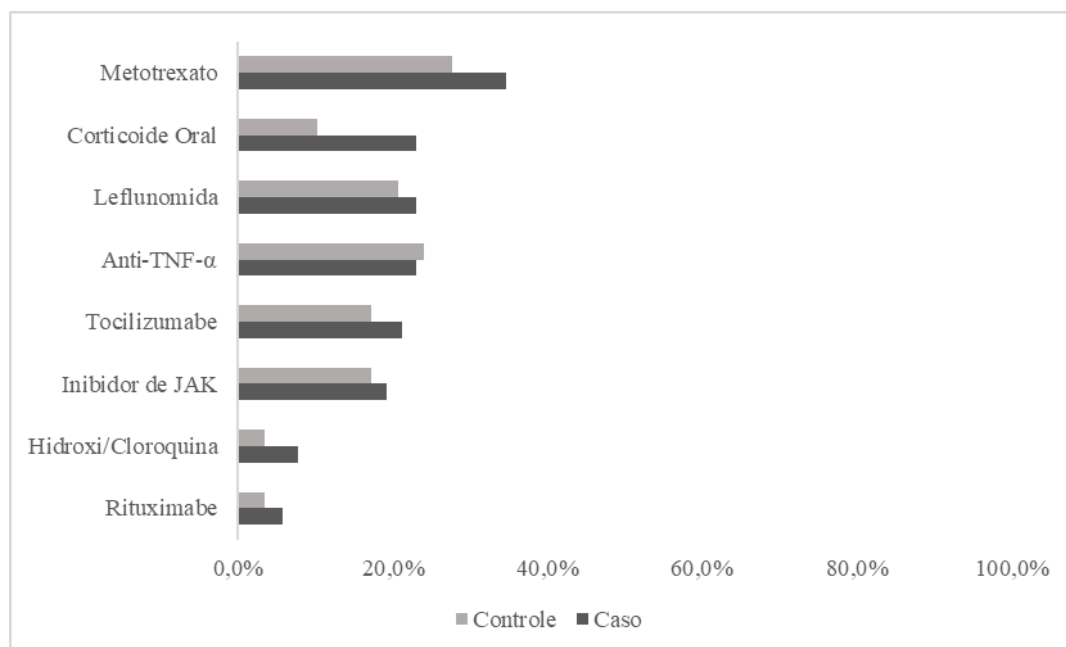


Figura 3 - Medicações utilizadas para tratamento da artrite reumatoide no momento atual (cinco anos). Anti-TNF- α : Anti-Fator de Necrose Tumoral-alfa; Inibidor de JAK: Inibidor da Janus-Quinase.

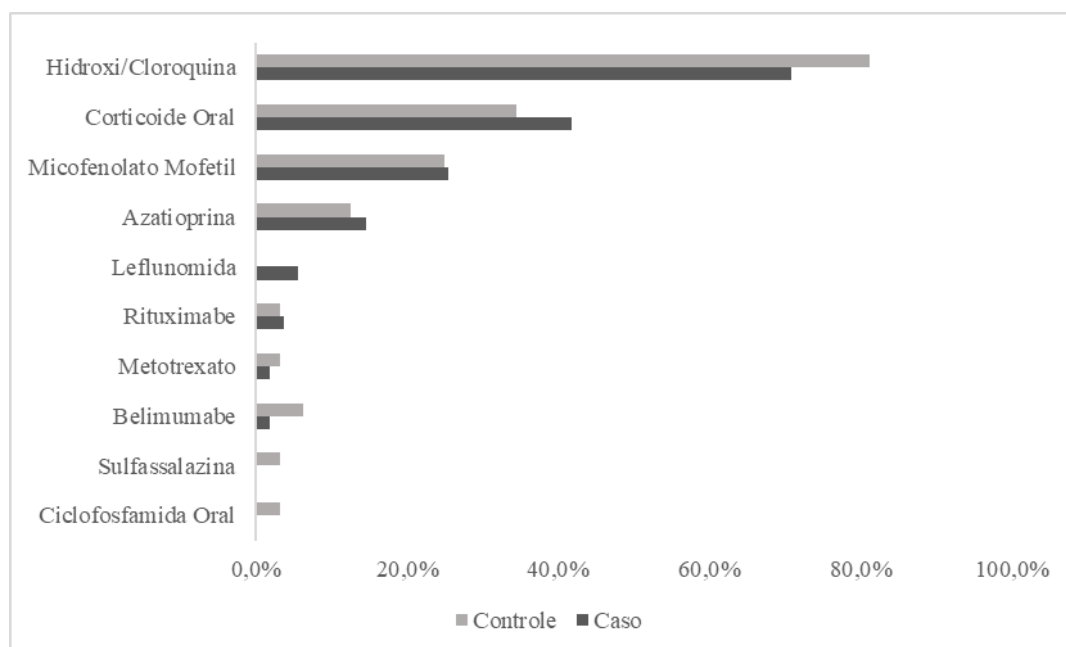


Figura 4 - Medicações utilizadas para tratamento do lúpus eritematoso sistêmico no momento atual (cinco anos).

Desde a última pesquisa, 47 indivíduos relataram necessidade de internamento hospitalar (27,98%): 30 do grupo caso e 17 do grupo controle, sem diferença significativa entre os grupos. Um participante relatou internamento por complicações da COVID-19, nove

relataram internamento por atividade da doença reumática (quatro no grupo caso e cinco no grupo controle) e os demais indivíduos referiram outras causas para internamento não relacionadas a COVID-19 ou à doença reumática de base.

6.2 COVID-19

No grupo caso, nove indivíduos relataram mudança no tratamento da doença reumática após a infecção (8,8%): dois com mudanças na dose das medicações, seis com mudança do esquema terapêutico da doença reumática e um com outra mudança não especificada.

Os sintomas mais frequentes da COVID-19 aguda foram mialgias, astenia, febre e cefaleia (Figura 5), com média de duração de 11,3 dias. Sintomas compatíveis com COVID-19 longa foram relatados por 35 pacientes (35,7%).

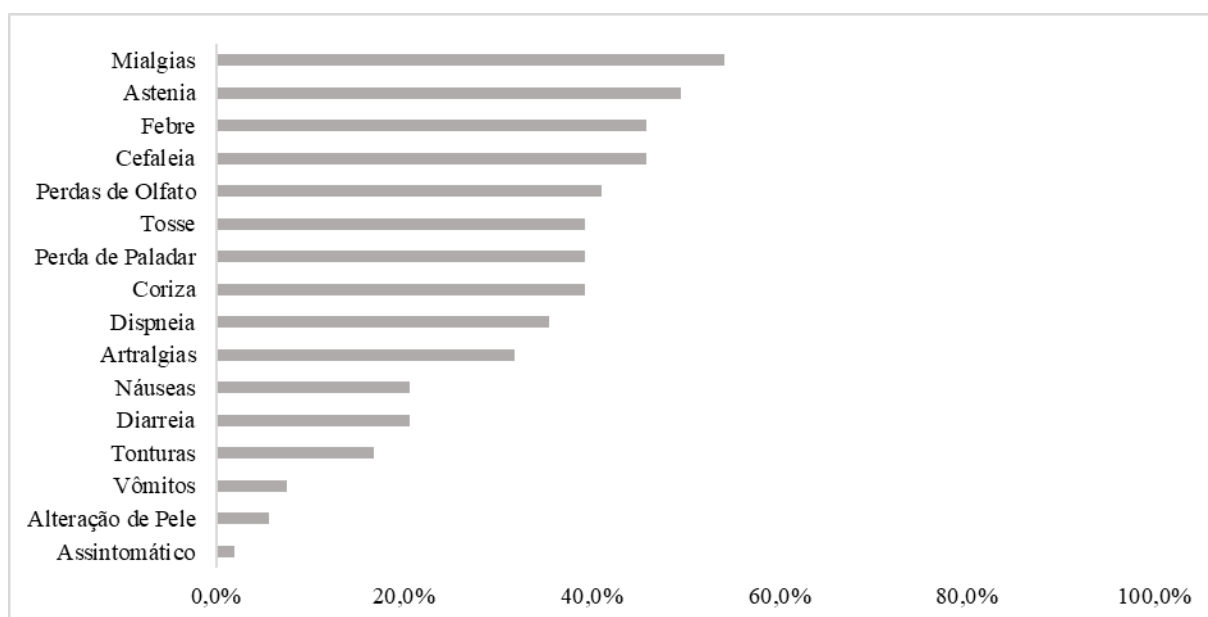


Figura 5 - Sintomas relatados durante a COVID-19 aguda. No eixo horizontal: percentual de indivíduos que relataram o sintoma. No eixo vertical: sintomas relatados em ordem decrescente.

Dos critérios confirmatórios para infecção pelo SARS-CoV-2, o mais frequente (56,1%) foi o laboratorial pela reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR) e 60,7% dos indivíduos buscaram atendimento em ambiente ambulatorial ou hospitalar. Desses, 13 foram internados (11 em enfermaria ou apartamento e dois em unidade de terapia intensiva), sete necessitaram de oxigenioterapia, um recebeu ventilação mecânica não invasiva e nenhum foi submetido a ventilação mecânica invasiva. Todos receberam alta hospitalar. Os dados estão sumarizados na tabela 4.

Tabela 4 - Dados sobre confirmação de COVID-19 e evolução da doença

	n (%)
Total	107(100)
Critério Confirmatório	
Laboratorial - RT-PCR	60 (56,1)
Clínico ou Clínico-Epidemiológico	19 (17,8)
Laboratorial - Teste Rápido (Antígeno)	16 (14,9)
Laboratorial - Sorologia	12 (11,2)
Atendimento – Telemedicina	5 (4,7)
Atendimento – Ambulatório	33(30,8)
Atendimento – Hospitalar	32 (29,9)
Alta na Emergência	19(59,4)
Internamento	13(40,6)
Enfermaria ou Apartamento	11(34,4)
Unidade de Terapia Intensiva	2(6,3)
Necessitou de Oxigenioterapia	7 (53,8)
Ventilação Mecânica Não-Invasiva	1 (7,7)
Ventilação Mecânica Invasiva	0 (0,0)
Alta	13(100)

RT-PCR: *Real-Time Polymerase Chain Reaction*, SARS-CoV-2: *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*.

6.3 Artrite Reumatoide

Não houve diferença significativa em relação à média ou à mediana do CDAI entre os grupos caso e controle (Figura 6). Também não houve diferença entre contagem de articulações dolorosas ou edemaciadas, avaliação do paciente, avaliação do avaliador e grau de atividade relatado pelo paciente (Tabela 5). Entretanto, o grupo controle apresentou maiores níveis de PCR e de VHS que o grupo caso.

Após a COVID-19, 12 pacientes portadores de AR relataram piora da doença de base de forma subjetiva, número similar ao de participantes que tiveram piora objetiva (cinco por mudança no tratamento e sete por aumento no CDAI pós COVID-19).

Tabela 5 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com Artrite Reumatoide no momento atual (cinco anos).

	Total ^a n(%)	Caso n(%)	Controle n(%)	p
Total	81(100)	52(64,2)	29(35,8)	
PCR				
Média ± DP	15,9±43,5	6,4±9,5	46,6±84,7	0,035
Mediana (min – máx)	4(0-250)	2(0-42)	7(2-250)	
VHS				
Média ± DP	22,8±21,5	18,2±18,4	38,4±24,9	0,012
Mediana (min – máx)	17(2-88)	9(2-71)	29(12-88)	
Grau de Atividade				
Média ± DP	3,6±2,7	3,9±2,8	2,9±2,4	0,177
Mediana (min – máx)	4(0-10)	4(0-10)	3(0-7)	
Articulações Dolorosas				

Média ± DP	3,6±5,2	3,6±4,8	3,6±5,8	0,835
Mediana (min – máx)	2(0-26)	2(0-18)	2(0-26)	
Articulações Edemaciadas				
Média ± DP	1,5±2,3	1,6±2,4	1,2±2,2	0,459
Mediana (min – máx)	0(0-10)	1(0-8)	0(0-10)	
Avaliação Paciente				
Média ± DP	4,2±2,7	4,3±2,9	3,9±2,4	0,780
Mediana (min – máx)	4(0-10)	4(0-10)	3(0-10)	
Avaliação Avaliador				
Média ± DP	2,8±2,5	2,8±2,5	3,1±2,5	0,586
Mediana (min – máx)	2(0-10)	2(0-9)	2(0-10)	
Piora da Doença pós-COVID-19 (relatada)				
Não		35(67,3)		
Sim		12(23,1)		
Aumento CDAI pós-COVID-19				
Não		45 (86,5)		
Sim		7 (13,5)		
Mudança de tratamento pós-COVID-19				
Não		47 (90,4)		
Sim		5 (9,6)		

CDAI: *Clinical Disease Activity Index*, PCR: Proteína C Reativa, VHS: Velocidade de Hemossedimentação.

^a Os totais podem alterar devido a dados ausentes.

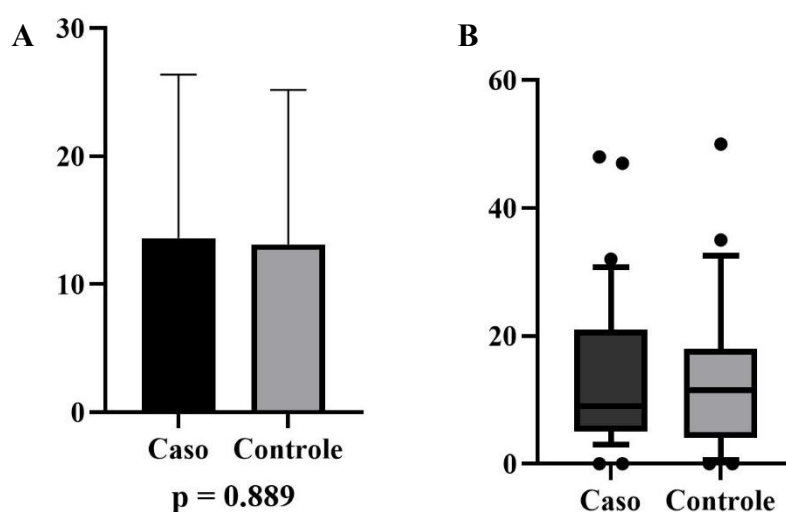


Figura 6 - Comparação do CDAI entre casos e controles no momento de cinco anos – subfiguras 6A (comparação das médias do CDAI) e 6B (comparação das medianas do CDAI)

6.4 Lúpus Eritematoso Sistêmico

Não houve diferença significativa entre as médias ou medianas dos índices SLEDAI-2K entre casos e controles (Figura 7). Os acometimentos mais comuns foram articular, renal e cutâneo (Tabela 6). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às

manifestações de atividade de doença, anticorpos Anti-DNA nativo ou complementos C3 e C4.

Após a COVID-19, sete indivíduos com LES descreveram piora da doença. Seis indivíduos apresentaram critérios objetivos para ativação pós infecção, como aumento no SLEDAI-2K (quatro participantes) e mudança no tratamento (dois participantes).

Tabela 6 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico no momento atual (cinco anos).

	Total ^a n(%)	Caso n(%)	Controle n(%)	p
Total	87(100)	55(63,2)	32(36,8)	
Acometimento - Articular	20(23,0)	12(21,8)	8(25,0)	0,734
Acometimento – Cardíaco	3(3,4)	2(3,6)	1(3,1)	0,999
Acometimento – Cutâneo	11(12,6)	7(12,7)	4(12,5)	0,999
Acometimento – Hematológico	7(8,0)	4(7,3)	3(9,4)	0,999
Acometimento – Pulmonar	4(4,6)	3(5,5)	1(3,1)	0,999
Acometimento – Renal	15(17,2)	9(16,4)	6(18,8)	0,776
Acometimento – SNC	2(2,3)	2(3,6)	0(0,0)	0,530
Acometimento – Vasculite	1(1,1)	0(0,0)	1(3,1)	0,368
Acometimento – Serosite	2(2,3)	1(1,8)	1(3,1)	0,695
Anti-DNA nativo				
Negativo	30(40,5)	17(34,7)	13(52,0)	0,364
Positivo	10(13,5)	7(14,3)	3(12,0)	
Não disponível	51(45,9)	25(51,0)	9(36,0)	
Grau de Atividade				
Média ± DP	2,6±2,9	2,8±2,9	2,2±2,8	0,298
Mediana (min – máx)	1(0-10)	2(0-10)	0(0-8)	
Complemento C3				
Média ± DP	119,5±38,7	116,1±39,4	124,5±38,0	0,303
Mediana (min – máx)	122(1-195)	120(1-187)	127(25-195)	
Complemento C4				
Média ± DP	27,6±17,9	28,7±22,2	26,1±8,5	0,898
Mediana (min – máx)	25(0-123)	25(0-123)	26(7-40)	
Piora da Doença pós-COVID-19 (Relatada)				
Não		41(74,5)		
Sim		7(12,7)		
Aumento SLEDAI-2K pós-COVID-19				
Não		51 (81,8)		
Sim		4 (7,3)		
Mudança no tratamento pós-COVID-19				
Não		53 (96,3)		
Sim		2 (3,6)		

SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – 2000*. SNC: Sistema Nervoso Central. ^a Os totais podem alterar devido a dados ausentes.

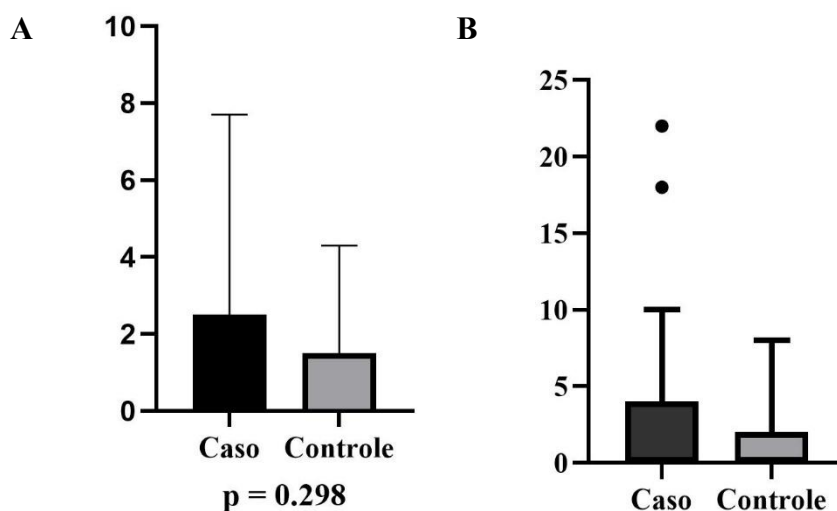


Figura 7 - Comparação do SLEDAI-2K entre casos e controles no momento de cinco anos – subfiguras 7A (comparação das médias do SLEDAI-2K) e 7B (comparação das medianas do SLEDAI-2K).

6.5 Depressão, Ansiedade, Estresse e Fadiga

A figura 8 evidencia as médias das pontuações obtidas no questionário DASS-21. O grupo caso apresentou maior média de ansiedade que os participantes do grupo controle. Não houve diferença significativa entre as médias de depressão ou de estresse entre os grupos.

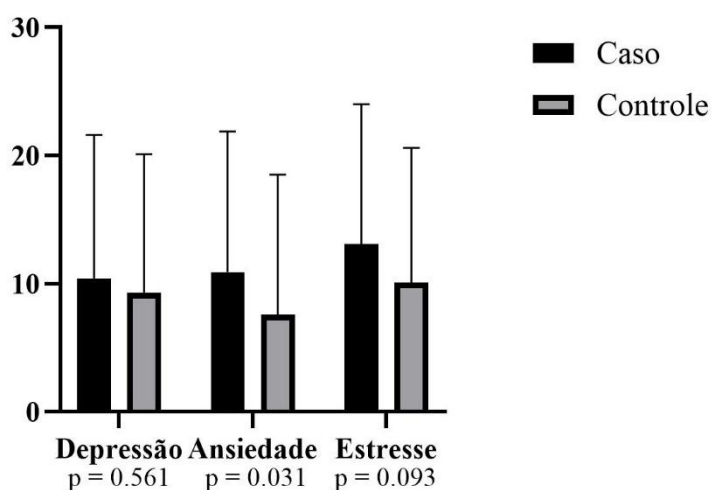


Figura 8 - Médias das pontuações do DASS-21 no momento de cinco anos

Os dados relacionados às medidas de dispersão obtidas no DASS-21 estão disponibilizados na figura 9.

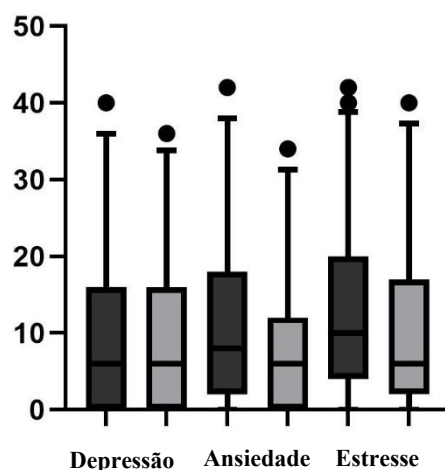


Figura 9 - Comparação de medidas de dispersão para o questionário DASS-21 no momento de cinco anos

As médias e medianas de pontuação no FACIT-Fatigue não apresentaram diferença significativa entre os grupos (Figura 10).

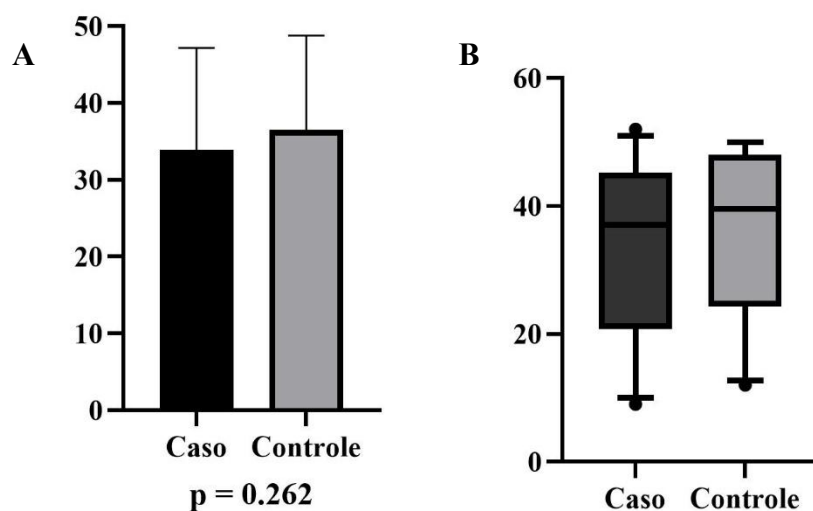


Figura 10 - Comparação do FACIT-Fatigue entre casos e controles no momento de cinco anos – subfiguras 10A (médias do FACIT-Fatigue em casos e controles) e 10B (medidas de dispersão do FACIT-Fatigue em casos e controles)

6.6 Diferenças de atividade de doenças entre os períodos

Em relação à AR, não houve diferença significativa entre as médias do CDAI ao longo do tempo (figura 11). Já em relação ao LES, houve redução da média do escore em ambos os grupos (Figura 12).

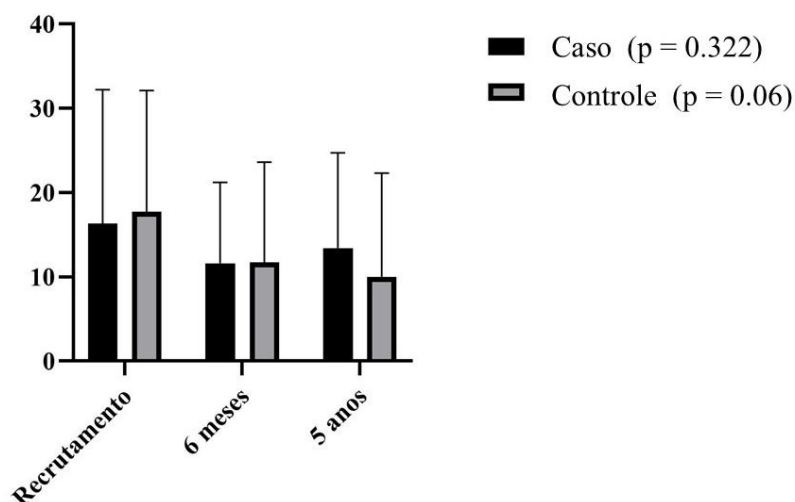


Figura 11 - Comparação das médias do CDAI ao longo dos períodos estudados entre casos e controles

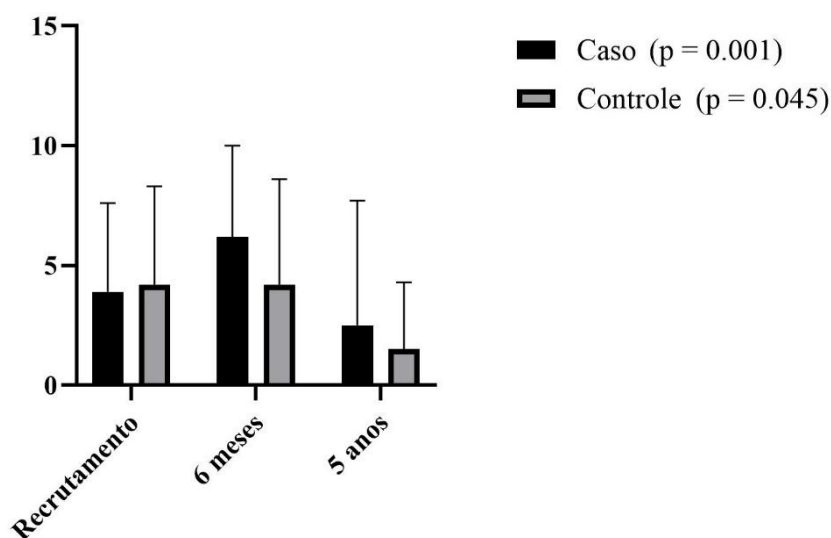


Figura 12 - Comparação das médias do SLEDAI-2K ao longo dos períodos estudados entre casos e controles

6.7 Óbitos

Foram registrados três óbitos, todos no grupo caso:

1. Paciente de 55 anos, sexo feminino, artrite reumatoide e doença pulmonar intersticial em tratamento com Rituximabe, com COVID-19 leve em 2020, faleceu dois anos depois por agravamento da doença de base (fibrose pulmonar) e pneumonia;
2. Paciente de 30 anos, sexo masculino, lúpus eritematoso sistêmico e valvopatia, em uso de hidroxicloroquina, micofenolato e prednisona até 10mg/dia, com COVID-19 leve em 2020, faleceu dois anos depois por sepse de foco a esclarecer;

3. Paciente de 54 anos, sexo feminino, lúpus eritematoso sistêmico, em tratamento com Hidroxicloroquina e Azatioprina, com COVID-19 moderado em 2020 (necessitou de internamento em enfermaria, sem necessidade de ventilação mecânica), faleceu quatro anos depois por complicações relacionadas à doença de base.

7 DISCUSSÃO

No presente estudo, multicêntrico, representativo da população brasileira, não houve diferença entre os grupos caso e controle nos índices CDAI e SLEDAI-2K após cinco anos de acompanhamento. Resultado semelhante foi visto na primeira fase do estudo ReumaCoV, que analisou os dados dos participantes após seis meses de acompanhamento (MARQUES et al., 2025).

Um estudo retrospectivo com pacientes portadores de AR e internados com COVID-19 demonstrou agravamento da doença de base através do *Disease Activity Score-28-Proteína C Reativa* (DAS-28-PCR) em 32 dos 43 participantes (VLĂDULESCU-TRANDAFIR et al., 2024). Outro trabalho com indivíduos com AR também demonstrou agravamento da doença de base após COVID-19 através da diferença do DAS-28 (4,82 versus 3,79, $p < 0,001$) (AGLAN et al., 2024).

Não há outros estudos, além da primeira fase do ReumaCoV, que comparem o CDAI entre indivíduos com e sem COVID-19. O CDAI foi eleito como a métrica a ser utilizada na presente pesquisa devido à não disponibilidade de exames laboratoriais para todos os participantes, o que comprometeria a realização do DAS-28, que necessita de tais exames para sua aplicação (PREVOO et al., 1995). Conforme revisão sistemática da literatura realizada em 2012, CDAI e DAS-28 apresentam índice de concordância entre 0,89 e 0,93 (GAUJOUX-VIALA et al., 2012), o que permite comparar os dados dos estudos acima com os encontrados na presente pesquisa.

Já em relação ao LES, outro estudo realizado no Brasil também não encontrou diferenças do SLEDAI-2K entre indivíduos com e sem COVID-19 (CARVALHO et al., 2023). Entretanto, um estudo caso-controle demonstrou maior frequência de atividade de doença em pacientes com COVID-19 prévia, através do índice SELINA-SLEDAI (17,6% vs. 5,5%, $p = 0,001$) (CHEUNG et al., 2023).

As diferenças entre os achados da nossa amostra e dos estudos mencionados podem ser atribuídas a diferenças metodológicas, como o tempo de acompanhamento, o número de participantes, a realização de exames laboratoriais e a diferentes métricas utilizadas para avaliação de atividade de doença. Esses resultados discordantes reforçam que não há consenso na literatura quanto ao agravamento das doenças reumáticas após a COVID-19.

Alguns fatores inerentes à amostra deste trabalho podem ter determinado proteção contra o agravamento das doenças reumáticas após a infecção viral. A maioria dos participantes recebeu pelo menos três doses das vacinas contra o SARS-CoV-2, o que pode ter

reduzido a gravidade da infecção e a chance de agravamento da LES e AR. Esse achado também foi visto em uma coorte coreana, em que a incidência de LES e AR após a infecção pelo SARS-CoV-2 foi menor no grupo que recebeu pelo menos uma dose de vacina contra COVID-19 (Razão de risco 0,59 [0,49-0,71]) (KIM et al., 2024).

Além disso, acredita-se que o longo tempo de seguimento e tratamento dos indivíduos desta pesquisa resultou em melhor controle das doenças de base e menor risco de agravamento após a infecção viral, no grupo caso. Essa hipótese é reforçada por achados de um estudo transversal com 306 indivíduos com AR na China, em que o mau controle da doença previamente à infecção pelo SARS-CoV-2 esteve associado ao risco de reativação da AR (*Odds ratio* = 2,10 [1,23-3,58]) (LI et al., 2024).

Embora não tenha havido diferença entre os *scores* de atividade das doenças em reavaliação após cinco anos, 23,1% dos participantes com AR e 12,7% daqueles com LES relataram piora subjetiva da doença de base após a infecção pelo SARS-CoV-2. Números ligeiramente menores que aqueles encontrados na análise inicial de seis meses, em que 32,2% dos participantes com AR e 23,3% com LES relataram piora após a COVID-19 (MARQUES et al., 2025).

Em meta-análise, CHEN et al. encontraram uma prevalência de COVID-19 longa de 43%, próxima aos 35,7% encontrados em nossa amostra. Os sintomas mais frequentes também foram fadiga e problemas de memória (CHEN et al., 2022). Em uma coorte estadunidense de indivíduos com LES e AR, a prevalência da COVID-19 longa foi de 29,8%, ligeiramente menor que a encontrada em nossa pesquisa (TELES et al., 2024).

Os sintomas da COVID-19 longa devem ser avaliados com cautela em pacientes com LES e AR, pois podem ser confundidos com os sintomas das doenças de base ou outras comorbidades, como a fibromialgia. As manifestações podem ser sobrepostas aos sintomas das doenças reumáticas (DEWANJEE et al., 2021) e induzir erroneamente a *scores* mais elevados de atividade de doença. Como exemplos, as artralguas podem ser contabilizadas como articulações dolorosas no CDAI, enquanto os sintomas de fadiga e alterações de memória podem ser apontados como doença cerebral orgânica no SLEDAI-2K.

Não houve diferença entre as médias do CDAI ao comparar os períodos de recrutamento, seis meses e cinco anos. O SLEDAI-2K apresentou uma tendência não significativa a aumento no grupo caso após seis meses de acompanhamento, provável reflexo da piora relatada após a COVID-19. Após cinco anos, houve redução significativa no índice em ambos os grupos, que pode ter sido consequência do tratamento apropriado da doença de base.

Além disso, na presente amostra, o índice de ansiedade foi maior nos indivíduos acometidos pela COVID-19, com diferença significativa entre os grupos. Essa diferença não foi encontrada nas mensurações de depressão, estresse ou fadiga. No seguimento inicial de seis meses, além de maiores taxas de ansiedade, também foram constatados maiores níveis de depressão, fadiga e estresse no grupo caso (MARQUES et al., 2025). Provavelmente, tal diferença entre os estudos tenha ocorrido devido à perda de seguimento de alguns indivíduos na análise referente a cinco anos.

Os resultados encontrados no presente estudo estão em consonância com uma pesquisa com indivíduos acometidos por COVID-19 em hospital terciário do Afeganistão, através do DASS-21, que demonstrou maiores índices de ansiedade moderada a extremamente grave (69,7%) que de depressão (31,7%) ou de estresse (42,9%) (NIAZI et al., 2023). Outro estudo observacional, realizado na Índia, em que pacientes hospitalizados por COVID-19 foram avaliados através do DASS-21, também evidenciou maior prevalência de ansiedade (85%) que de depressão (63,3%) ou de estresse (26,7%) (KUMAR et al., 2023).

A COVID-19 pode estar associada ao desenvolvimento ou ao agravamento de ansiedade por diversos fatores, como o isolamento durante a fase aguda da infecção, o medo de evolução desfavorável da doença, os sintomas físicos causados pela infecção e o estigma social. Em um estudo com 19.802 participantes, realizado na China durante a pandemia do SARS-CoV-2, o risco de ansiedade foi maior em pessoas com doenças crônicas e em indivíduos com sintomas de COVID-19 (ZHONG et al., 2021). Possuir uma comorbidade, como LES e AR, pode ter relação com ansiedade devido ao receio de agravamento e de óbito pela COVID-19.

A saúde mental de indivíduos com DRIM pode ter sido comprometida durante a pandemia de COVID-19 por diversos fatores, como o isolamento social, o medo de formas graves da COVID-19 pelo uso de imunossupressores e/ou por já possuir comprometimento pulmonar pela DRIM, a redução da disponibilidade de cuidados em saúde e a interrupção da prática de exercícios físicos (RAMDANI et al., 2022).

A avaliação de fatores psicológicos em pacientes com doenças reumáticas tem grande importância na prática clínica, visto que tais sintomas podem reduzir a qualidade de vida e ocasionar piora da percepção da dor, com aumento dos índices de atividade das doenças. Como exemplo, uma pesquisa realizada com 76 indivíduos com AR demonstrou correlação entre DASS-21 e métricas de atividade da artrite, como CDAI, DAS-28-PCR e contagem de articulações dolorosas (GIANNOTTA et al., 2024).

Uma pesquisa caso-controle com 120 participantes com LES, metade com COVID-19 prévia, apontou maiores escores de depressão e ansiedade no grupo caso, e análises multivariadas encontraram que a infecção foi um fator preditor para depressão grave e ansiedade moderada a grave. Também houve correlação das taxas de depressão e ansiedade com outras métricas de avaliação do LES, como o SLEDAI e o SLICC/ACR (ABD EL-KHALIK e ELTOHAMY, 2023).

Pacientes com LES e AR e COVID-19 prévio devem ter seguimento ainda mais apropriado de questões psicológicas através de questionários de rastreio para depressão, estresse e ansiedade durante as consultas reumatológicas e acesso a serviços de suporte psicológico, como terapias em grupo e consultas com especialistas em saúde mental.

Dentre os indivíduos com artrite reumatoide, VHS e PCR foram maiores no grupo controle, e não foi encontrada razão clinicamente relevante para tal resultado. Entretanto, as provas de atividade inflamatória são inespecíficas, podendo estar elevadas em outras condições inflamatórias ou não-inflamatórias, como a obesidade e a idade avançada (ALENDE-CASTRO et al., 2021). Portanto, a avaliação da atividade das doenças pelas métricas é mais fidedigna que os exames complementares isolados.

Como limitações dessa pesquisa, citam-se: 1. Viés de coleta: a minoria dos pacientes convidados respondeu ao questionário (37,8%), com significativa perda de seguimento, possivelmente devido ao contato telefônico nem sempre ter sido realizado por entrevistadores previamente conhecidos pelos pacientes; 2. A lacuna de dados de exames laboratoriais, por depender do acompanhamento, da solicitação pela equipe assistente, da realização pelo paciente, além do acesso e/ou do envio desses resultados pelos participantes. Caso houvesse a realização de exames laboratoriais em todos os indivíduos de forma sistematizada, os resultados poderiam ser mais coerentes com as demais métricas de avaliação; 3. O formato do estudo transversal, e não prospectivo, pode ter contribuído para a perda de seguimento e influenciado nos resultados; 4. Viés de memória, por depender da capacidade dos participantes de recordar os fatos ocorridos nos últimos cinco anos durante a ligação telefônica.

8 CONCLUSÃO

Após cinco anos de seguimento, na presente amostra, não foi encontrada diferença significativa entre os índices CDAI e SLEDAI-2K entre os grupos caso e controle. Enquanto o CDAI não apresentou diferenças estatísticas entre os períodos analisados, o SLEDAI-2K demonstrou redução ao longo do tempo, tanto nos casos quanto nos controles.

Evidenciou-se que indivíduos com AR e LES com histórico de COVID-19 apresentaram maiores índices de ansiedade, sem diferenças significativas em relação a depressão, estresse ou fadiga. Sugere-se que essa população deve ser submetida a rastreios mais frequentes de problemas de saúde mental, principalmente a ansiedade. Além disso, destaca-se a importância de acompanhamento psicológico multiprofissional após a COVID-19.

Dadas as diferenças metodológicas dos estudos sobre o tema, bem como a escassez de trabalhos publicados, a realização de novas pesquisas com metodologias uniformizadas, através de escores semelhantes de atividade de doença, bem como a análise laboratorial dos indivíduos, é necessária para estabelecer a relação entre atividade de LES e AR e COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ABD EL-KHALIK, Dina M.; ELTOHAMY, Mohamed. Post-COVID-19 depression and anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, v. 32, n. 8, p. 974-982, 2023. Disponível em <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09612033231181663> Acesso em 01 de Novembro de 2025
- AGLAN, Loay et al. Clinical Impact of COVID-19 Infection on Rheumatoid Arthritis Patients. *Aswan University Medical Journal*, v. 4, n. 1, p. 232-243, 2024. Disponível em https://aumj.journals.ekb.eg/article_361675.html Acesso em 29 de setembro de 2025
- AHMED, Sakir; ZIMBA, Olena; GASPARYAN, Armen Yuri. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clinical rheumatology*, v. 40, p. 2611-2619, 2021. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33733315/> Acesso em 25 de outubro de 2023.
- ALENDE-CASTRO, Vanessa et al. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate: implications among patients with no known inflammatory conditions. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, v. 34, n. 5, p. 974-983, 2021. Disponível em <https://www.jabfm.org/content/34/5/974.abstract> Acesso em 01 de Novembro de 2025
- ALETAHA, Daniel et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis research & therapy*, v. 7, n. 4, p. R796-R806, 2005. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1175030/> Acesso em 30 de outubro de 2025.
- ALETAHA, D.; SMOLEN, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, v. 23, n. 5, p. S100, 2005. Disponível em <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2694> Acesso em 30 de outubro de 2025.
- APÓSTOLO, J. L. A.; MENDES, A. C.; AZEREDO, Z. A. Adaptado para a Língua Portuguesa da Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS). *Revista Latino-am Enfermagem*, v. 14, n. 6, p. 1-9, 2006. Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0104-11692006000600006> Acesso em 16 de fevereiro de 2024.
- ARINGER, Martin et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, [S. l.], v. 71, n. 9, p. 1400-1412, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6827566/> . Acesso em: 31 de outubro de 2025.
- ARORA, Shilpa; ISENBERG, David A.; CASTREJON, Isabel. Measures of adult systemic lupus erythematosus: disease activity and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, v. 72, n. Suppl 10, p. 27-46, 2020. Disponível em <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/acr.24221> Acesso em 29 de novembro de 2025
- ARYA, V.; MALAVIYA, A. N.; RAJA, R. R. CDAI (clinical disease activity index) in rheumatoid arthritis: cut-off values for classification into different grades of disease activity.

Indian Journal of Rheumatology, v. 2, n. 3, p. 91-94, 2007. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S097336981060091X> Acesso em 30 de Outubro de 2024.

ASSESSMENT, RAPID RISK. Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update. Korea, v. 9, p. 11, 2020. Disponível em <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-coronavirus> Acesso em 25 de outubro de 2023.

BINGHAM, Clifton O. et al. Developing a standardized definition for disease “flare” in rheumatoid arthritis (OMERACT 9 Special Interest Group). The Journal of Rheumatology, v. 36, n. 10, p. 2335-2341, 2009. Disponível em <https://www.jrheum.org/content/36/10/2335.short> Acesso em 27 de novembro de 2025.

BLACK, Rachel J. et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Rheumatology, v. 5, n. 10, p. e594-e610, 2023. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37795020/> Acesso em 31 de outubro de 2025.

BONIFÁCIO, Livia P. et al. Long-term symptoms among COVID-19 survivors in prospective cohort study, Brazil. Emerging Infectious Diseases, v. 28, n. 3, p. 730, 2022. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8888217/> Acesso em 29 de outubro de 2025.

BONFIGLIOLI, Karina Rossi et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the use of JAK inhibitors in the management of rheumatoid arthritis. Advances in Rheumatology, v. 61, n. 1, p. 70, 2021. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34819172/> Acesso em 31 de outubro de 2025.

BORBA NETO, Eduardo Ferreira et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 3. ed. Barueri (SP): Editora Manole, 2023. p. 440-457.

BRASIL. Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018. Dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei nº 12.965, de 23 de abril de 2014 (Marco Civil da Internet). Brasília, DF. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/l13709.htm. Acesso em: 12 de janeiro de 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/covid-19/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19_2021.pdf Acesso em: 01 de dezembro de 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. COVID-19 no Brasil. Dados até 10/10/2025. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html Acesso em: 10 de outubro de 2025.

CARVALHO, Joana S. et al. Factors associated with poor outcomes in SLE patients with COVID-19: Data from ReumaCoV-Brazil register. Lupus, v. 32, n. 1, p. 42-53, 2023. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36300790/> Acesso em 29 de outubro de 2025

CELLA, David et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, v. 32, n. 5, p. 811-819, 2005. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15868614/> Acesso em 16 de fevereiro de 2024.

CHEN, Chen et al. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *The Journal of infectious diseases*, v. 226, n. 9, p. 1593-1607, 2022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35429399/> Acesso em 08 de outubro de 2025.

CHEUNG, C. L. et al. AB0614 EFFECT OF COVID-19 INFECTION ON DISEASE FLARES AND HERPES ZOSTER REACTIVATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A CASE-CONTROL STUDY. 2023. Disponível em https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/82/Suppl_1/1508.1.full.pdf?utm_source=consensus Acesso em 03 de outubro de 2025.

CONFORTI, Alessandro et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, v. 20, n. 2, p. 102735, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102735> Acesso em 29 de Novembro de 2025.

CROW, Mary K. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 82, n. 8, p. 999-1014, 2023. Disponível em [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(24\)42335-2/fulltext](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(24)42335-2/fulltext) Acesso em 31 de outubro de 2025.

CUI, Jie; LI, Fang; SHI, Zheng-Li. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2018. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7097006/> Acesso em 01 de dezembro de 2025

DA MOTA, L.M.H. et. al. Artrite Reumatoide. Em: SHINJO, S. K., MOREIRA, C. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2.ed. Barueri – SP: Manole, 2021

DAVIS, Hannah E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, v. 38, 2021. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8280690/> Acesso em 01 de dezembro de 2025.

DAVIS, Hannah E. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, n. 3, p. 133-146, 2023. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36639608/> Acesso em 29 de outubro de 2025.

DEWANJEE, Saikat et al. COVID-19 and rheumatoid arthritis crosstalk: emerging association, therapeutic options and challenges. *Cells*, v. 10, n. 12, p. 3291, 2021. Disponível em <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/12/3291> Acesso em 30 de Outubro de 2024.

DE MIRANDA, Daniel AP et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 116, n. 11, p. 1007-1014, 2022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35514142/> Acesso em 29 de outubro de 2025.

D'ORAZIO, Andrea et al. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: one year in review 2024. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 42, n. 9, p. 1707-1713, 2024. Disponível em <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=21617> Acesso em 31 de outubro de 2025.

EDER, Lihi et al. COVID-19 hospitalizations, intensive care unit stays, ventilation, and death among patients with immune-mediated inflammatory diseases compared to controls. *The Journal of Rheumatology*, v. 49, n. 5, p. 523-530, 2022. Disponível em <https://www.jrheum.org/content/49/5/523.long> Acesso em 25 de outubro de 2023.

ELIA, Angela et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2025. *Clin Exp Rheumatol*, v. 43, n. 3, p. 397-406, 2025. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40072872/> Acesso em 27 de novembro de 2025.

EMBABY, Aya et al. Factors associated with severe infection in rheumatoid arthritis patients: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Infection*, v. 52, n. 4, p. 1337-1345, 2024. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11289044/> Acesso em 30 de Outubro de 2024.

ENGLAND, Bryant R. et al. 2019 update of the American College of Rheumatology recommended rheumatoid arthritis disease activity measures. *Arthritis care & research*, v. 71, n. 12, p. 1540-1555, 2019. Disponível em <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/acr.24221> Acesso em 29 de novembro de 2025.

FANOURIKIS, Antonis et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 80, n. 1, p. 14-25, 2021. Disponível em <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/80/1/14.full.pdf> Acesso em 29 de novembro de 2025

FANOURIKIS, Antonis et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 83, n. 1, p. 15-29, 2024. Disponível em <https://ard.bmj.com/content/83/1/15> Acesso em 30 de Outubro de 2024.

FAVA, Andrea; PETRI, Michelle. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*, v. 96, p. 1-13, 2019. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6310637/#R1> Acesso em 31 de outubro de 2025.

FIGUS, Fabiana Assunta et al. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity reviews*, v. 20, n. 4, p. 102776, 2021. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997221000392?via%3Dihub> Acesso em 30 de Outubro de 2024.

GAUJOUX-VIALA, Cécile et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint bone spine*, v. 79, n. 2, p. 149-155, 2012. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X11001072> Acesso em 03 de dezembro de 2025.

GIANNOTTA, M. et al. AB0143 Impact of mood disorders assessed with DASS-21 (Depression Anxiety Stress Scale) on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 83, p. 1306-1307, 2024. Disponível em [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(24\)16829-X/abstract](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(24)16829-X/abstract) Acesso em 01 de Novembro de 2025

GLADMAN, Dafna D.; IBANEZ, Dominique; UROWITZ, Murray B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of rheumatology*, v. 29, n. 2, p. 288-291, 2002. Disponível em <https://www.jrheum.org/content/29/2/288.long> Acesso em 30 de Outubro de 2024.

GOLIGHER, Ewan C. et al. Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, v. 35, n. 4, p. 635-642, 2008. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18322987/> Acesso em 16 de fevereiro de 2024.

GOMIDES, Ana Paula Monteiro et al. Factors associated with hospitalizations for Covid-19 in patients with rheumatoid arthritis: data from the ReumaCoV Brazil registry. *Advances in Rheumatology*, v. 62, 2022. Disponível em: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-022-00244-5>. Acesso em 25 de Outubro de 2023.

HANSON, Sarah Wulf et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*, v. 328, n. 16, p. 1604-1615, 2022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36215063/> Acesso em 29 de outubro de 2025

HARRIS, P. A. et al. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, v. 42, n. 2, p. 377-381, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>. Acesso em: 01 de dezembro de 2025.

HARRIS, P. A. et al. The REDCap consortium: Building an international community of software partners. *Journal of Biomedical Informatics*, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>. Acesso em: 01 de dezembro de 2025.

KAUL, A. et al. Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, n. 16039, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201639> Acesso em 31 de outubro de 2025

KIM, Min Seo et al. Long-term autoimmune inflammatory rheumatic outcomes of COVID-19: a binational cohort study. *Annals of Internal Medicine*, v. 177, n. 3, p. 291-302, 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38437702/> Acesso em 29 de outubro de 2025

KHAN, Aslam et al. Assessment of depression, anxiety, stress, and quality of life in rheumatoid arthritis patients and comparison with healthy individuals. *Industrial Psychiatry Journal*, v. 30, n. Suppl 1, p. S195, 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8611570/> Acesso em 16 de fevereiro de 2024.

KONDO, Naoki; KURODA, Takeshi; KOBAYASHI, Daisuke. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 20, p. 10922, 2021. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34681582/> Acesso em 27 de novembro de 2025.

KONZETT, Victoria et al. Definition of rheumatoid arthritis flare based on SDAI and CDAI. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 83, n. 2, p. 169-176, 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37890977/> Acesso em 08 de Dezembro de 2025.

KORZENIOWSKA, Aleksandra; BRYL, Ewa. Infectious agents in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases. *Translational Research*, v. 276, p. 39-45, 2024. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931524424002007> Acesso em 04 de novembro de 2025.

KUMAR, Kuldeep et al. The Association of Psychosocial Manifestations and Quality of Life With Inflammatory Markers in SARS-CoV-2 Patients: A Study From a Dedicated COVID-19 Tertiary Care Hospital. *Cureus*, v. 15, n. 7, 2023. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10444959/> Acesso em 04 de outubro de 2025

LAI, Peng et al. The effect of COVID-19 infection on patients with rheumatic diseases in China. *Clinical Rheumatology*, v. 43, n. 3, p. 1199-1206, 2024. Disponível em <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10067-023-06825-z.pdf> Acesso em 30 de Outubro de 2025.

LAMERS, Mart M.; HAAGMANS, Bart L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature reviews microbiology*, v. 20, n. 5, p. 270-284, 2022. Disponível em <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00713-0> Acesso em 31 de outubro de 2025.

LI, Rong et al. Analysis of related factors for RA flares after SARS-CoV-2 infection: a retrospective study from patient survey. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 4243, 2024. Disponível em <https://www.nature.com/articles/s41598-024-52748-3.pdf> Acesso em 01 de Novembro de 2025.

LWIN, May N. et al. Rheumatoid arthritis: the impact of mental health on disease: a narrative review. *Rheumatology and therapy*, v. 7, p. 457-471, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7410879/> Acesso em 23 de fevereiro de 2024.

MAGEAU, Arthur et al. Risk of systemic lupus erythematosus flare after COVID-19 hospitalization: A matched cohort study. *Plos one*, v. 19, n. 10, p. e0309316, 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39388388/> Acesso em 01 de Novembro de 2025.

MARCUCCI, E. et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, v. 70, n. 4, p. 212-224, 2018. Disponível em <https://reumatismo.org/index.php/reuma/article/download/1106/807> Acesso em 31 de outubro de 2025.

MARQUES, Claudia et al. A Brazilian cohort of patients with immuno-mediated chronic inflammatory diseases infected by SARS-CoV-2 (ReumaCoV-Brasil registry): protocol for a prospective, observational study. *JMIR research protocols*, v. 9, n. 12, p. e24357, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744142/>. Acesso em 25 de

outubro de 2023.

MARQUES, Claudia et al. COVID-19 on patients with immune-mediated rheumatic disease: a comparative study of disease activity, fatigue, and psychological distress over six months. *Advances in Rheumatology*, v. 65, n. 1, p. 4, 2025. Disponível em <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-025-00434-x> Acesso em 29 de outubro de 2025

MAZZA, Mario Gennaro et al. Post-COVID-19 depressive symptoms: epidemiology, pathophysiology, and pharmacological treatment. *CNS drugs*, v. 36, n. 7, p. 681-702, 2022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35727534/> Acesso em 08 de Dezembro de 2025

MERAD, Miriam et al. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*, v. 375, n. 6585, p. 1122-1127, 2022. Disponível em <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm8108> Acesso em 01 de Dezembro de 2025.

NAQVI, Ahmad Abu Turab et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1866, n. 10, p. 165878, 2020.

MOUTSOPOULOS, Haralampos M. Autoimmune rheumatic diseases: One or many diseases?. *Journal of Translational Autoimmunity*, v. 4, p. 100129, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8716565/> Acesso em 25 de outubro de 2023

MUDGE, Hannah R. et al. Summarizing Evidence of Associations of COVID-19 With a Future Diagnosis of Inflammatory Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: A Rapid Review. *Arthritis Care & Research*, v. 76, n. 1, p. 40-48, 2024. Disponível em <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.25227> Acesso em 30 de Outubro de 2024.

NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine). A Long COVID Definition: A Chronic, Systemic Disease State with Profound Consequences. Washington, DC: The National Academies Press, 2024. "Front Matter". Disponível em: <https://nap.nationalacademies.org/read/27768/chapter/1#ii> Acesso em 08 de outubro de 2025.

NIAZI, Aziz-ur-Rahman et al. Prevalence and associated factors of depression, anxiety and stress among coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in Herat, Afghanistan. *Global Health Journal*, v. 6, n. 2, p. 85-90, 2023. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2414644722000227?via%3Dihub> Acesso em 04 de outubro de 2025

POPE, Janet E.; CHOY, Ernest H. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders, 2021. p. 219-229. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017220302900> Acesso em 31 de outubro de 2025.

PREVOO, M. L. L. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with

rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, v. 38, n. 1, p. 44-48, 1995. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818570/> Acesso em 03 de dezembro de 2025.

RAMGOPAL, Sriram; BENEDETTI, Jillian; COTTER, Jillian M. Performing a multicenter retrospective study. *Hospital pediatrics*, v. 15, n. 2, p. e77-e82, 2025. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12164236/> Acesso em 01 de dezembro de 2025.

RAMDANI, Hiba et al. The effect of the COVID-19 pandemic on the mental health of patients with rheumatic diseases. *Frontiers in psychiatry*, v. 13, p. 1007101, 2022. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9638125/> Acesso em 03 de dezembro de 2025.

RENAUDINEAU, Yves; BROOKS, Wesley; BELLIERE, Julie. Lupus nephritis risk factors and biomarkers: An update. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 19, p. 14526, 2023. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10572905/> Acesso em 30 de outubro de 2024.

SCHIOPPPO, Tommaso et al. Clinical and peculiar immunological manifestations of SARS-CoV-2 infection in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology*, v. 61, n. 5, p. 1928-1935, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352079/> Acesso em 25 de outubro de 2023.

SEDGLEY, Robert; WINER-JONES, Jessamine; BONAFEDE, Machaon. Long COVID incidence in a large US ambulatory electronic health record system. *American Journal of Epidemiology*, v. 192, n. 8, p. 1350-1357, 2023. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37073410/> Acesso em 29 de outubro de 2025

SHIOZAWA, Shunichi. Pathogenesis of Autoimmunity/Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Cells*, v. 14, n. 14, p. 1080, 2025. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12293469/> Acesso em 29 de novembro de 2025

SMITH, Eleanor; LAI, Jin-Shei; CELLA, David. Building a measure of fatigue: the functional assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale. *PM&R*, v. 2, n. 5, p. 359-363, 2010. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.pmri.2010.04.017> Acesso em 12 de janeiro de 2026.

SMOLEN, Josef S. et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 18001, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp20181>. Acesso em: 31 de outubro de 2025.

STRANGFELD, Anja et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 80, n. 7, p. 930-942, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843211/> Acesso em 25 de outubro de 2023.

SPITERI, Gianfranco et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Eurosurveillance*, v. 25, n. 9, p. 2000178, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068164/> Acesso em

25 de outubro de 2023.

TEE, Cherica A. et al. Psychological state and associated factors during the 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic among Filipinos with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, p. 215-222, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7520098/> Acesso em 16 de fevereiro de 2024.

TELES, Mayan S. et al. Prevalence and risk factors of postacute sequelae of COVID-19 in adults with systemic autoimmune rheumatic diseases. *The Journal of Rheumatology*, v. 51, n. 9, p. 928-933, 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38950954/> Acesso em 29 de outubro de 2025.

TIAN, Jingru et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 82, n. 3, p. 351-356, 2023. Disponível em <https://ard.bmj.com/content/82/3/351> Acesso em 31 de outubro de 2025.

TRAN, Thach Duc; TRAN, Tuan; FISHER, Jane. Validation of the depression anxiety stress scales (DASS) 21 as a screening instrument for depression and anxiety in a rural community-based cohort of northern Vietnamese women. *BMC psychiatry*, v. 13, n. 1, p. 24, 2013. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3566910/> Acesso em 01 de dezembro de 2025.

WEBSTER, Kimberly; CELLA, David; YOST, Kathleen. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and quality of life outcomes*, v. 1, n. 1, p. 79, 2003.

WOO, Jennifer MP et al. The role of environmental exposures and gene–environment interactions in the etiology of systemic lupus erythematosus. *Journal of Internal Medicine*, v. 291, n. 6, p. 755-778, 2022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35143075/> Acesso em 29 de novembro de 2025.

VIGNOLA, Rose Claudia Batistelli. Escala de depressão, ansiedade e estresse (DASS): adaptação e validação para o português do Brasil. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Saúde e Sociedade, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Santos, 2013. Disponível em <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/48328> Acesso em 16 de fevereiro de 2024.

VILLALPANDO, Jesús Maximiliano Granados et al. COVID-19, long COVID syndrome, and mental health sequelae in a Mexican population. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 12, p. 6970, 2022. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9222368/> Acesso em 23 de fevereiro de 2024.

VILLENEUVE, Edith; NAM, Jackie; EMERY, Paul. Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. *Rev. bras. reumatol*, p. 481-483, 2010. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbr/a/bRRcHYVVXgG5Y559BBgWmJw/?lang=pt> Acesso em 31 de outubro de 2025.

VLĂDULESCU-TRANDAFIR, Andreea-Iulia et al. Unraveling the Impact of COVID-19 on Rheumatoid Arthritis: Insights from Two Romanian Hospitals—Preliminary Results. *Biomedicines*, v. 12, n. 9, p. 2145, 2024. Disponível em <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/9/2145> Acesso em 29 de setembro de 2025

YEE, Chee-Seng et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology*, v. 50, n. 5, p. 982-988, 2011. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21245073/> Acesso em 08 de dezembro de 2025.

ZHONG, Jingyi et al. Risk and protective factors for anxiety during COVID-19 pandemic. *BMC Public Health*, v. 21, n. 1, p. 1063, 2021. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1186/s12889-021-11118-8> Acesso em 01 de Novembro de 2025.

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO PARA ABORDAGEM DE INDIVÍDUOS APÓS CINCO ANOS DE SEGUIMENTO

- Data da coleta: __/__/____
- Participante: () Caso () Controle
*Obs.: Caso: Diagnóstico de doença reumática imunomediada E suspeita atual ou passada de COVID-19 segundo protocolo do Ministério da Saúde do Brasil (a partir de 25/02/2020).
 Controle: Diagnóstico de doença reumática imunomediada E Não ter apresentado nenhum sintoma sugestivo (atual ou passada) de COVID-19 segundo protocolo do Ministério da Saúde do Brasil*
- Concorda com TCLE? () Sim () Não. Data: __/__/____
- Critérios de exclusão: () AIDS/HIV () Transplante de órgãos ou medula óssea ()
 Imunodeficiência Primária () Neoplasia exceto câncer de pele nos últimos 5 anos ()
 História de doenças do timo
- Nome:
- Idade:
- Telefone: ()
- Município:
- UF:
- Sexo: () Masculino () Feminino
- Cor: () Branca () Preta () Parda () Indígena () Amarela () Outra: _____
- Escolaridade: () Analfabeto () Fundamental incompleto () Fundamental completo ()
 Médio incompleto () Médio completo () Superior incompleto () Superior completo
 () Pós-graduação
- Comorbidades: () Cardiopatia () Diabetes mellitus () Doença pulmonar () Doença renal () Hipertensão Arterial Sistêmica () Obesidade () Outras: _____
- Tabagismo (Fuma mais que um cigarro por dia todos os dias)? () Sim () Não
- Etilista (Consome 15 doses por semana para os homens e 10 doses por semana para mulheres. Uma dose equivale a, aproximadamente, 285 ml de cerveja, 120 ml de vinho e 30 ml de destilado)? () Sim () Não
- Peso referido __ kg
- Sintomas apresentados durante COVID-19 (casos): () Alterações de pele () Artralgias
 () Astenia () Cefaleia () Coriza () Diarreia () Dispneia () Febre () Mialgias ()

Náuseas () Perda de olfato () Perda de paladar () Tonturas () Tosse () Vômitos ()

Outros: _____

- Desde o início da pesquisa, teve sintomas gripais por quantas vezes?
- Datas de sintomas gripais (confirmados ou suspeitos para COVID-19)
- Datas das infecções confirmadas por COVID-19
- Datas de testes confirmatórios para COVID-19
- Qual teste confirmatório? () RT-PCR Swab nasal/oral () Sorologia () Teste rápido ()
Não sabe / não lembra
- Duração dos sintomas da COVID-19 (Número de dias)
- Atendimento da COVID-19 em () Telemedicina () Ambulatório () Hospitalar
- Se atendimento hospitalar: () Atendido na emergência e liberado para casa ()
Internamento enfermaria ou apartamento () Internamento UTI () Hospital de
campanha () Observação por 24h
- Se internamento hospitalar: Data __/__/____
- Se internamento hospitalar: necessitou de oxigenioterapia? () Sim () Não
- Se internamento hospitalar: necessitou de ventilação mecânica não-invasiva? () Sim ()
) Não
- Se internamento hospitalar: Necessitou de ventilação mecânica invasiva? () Sim ()
Não
- Se internamento hospitalar: Evolução do internamento () Permanece () Alta () Óbito
(data do óbito: __/__/____)
- Após COVID-19, teve sequelas () Cardiovasculares () Neurológicas () Pulmonares ()
) Renais () Não teve sequelas
- Eventos trombóticos durante ou após infecção pelo SARS-CoV-2? () Sim () Não
 - Se sim, qual sítio? () Oclusão arterial periférica () Infarto agudo do miocárdio
() Acidente vascular cerebral isquêmico () Tromboembolismo pulmonar ()
Trombose venosa profunda () Outro: _____
- Teve sintomas compatíveis com COVID-19 longa (continuação ou desenvolvimento
de novos sintomas 3 meses após a infecção inicial por SARS-CoV-2, com estes
sintomas durando pelo menos 2 meses sem outra explicação)? () Sim () Não
- Quantas doses de vacinas para COVID-19? () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 ou mais
- Datas das vacinas para COVID-19:
- Realizou vacina bivalente? () Sim () Não

- Diagnóstico de doença reumática () Artrite reumatoide () Lúpus eritematoso sistêmico () Síndrome de sobreposição: _____
- Tempo de diagnóstico de doença reumática em MESES: _____
- Medicamento(s) utilizado(s) para tratamento da doença reumática nos últimos 30 dias
 () Abatacept () Secuquinumabe ou Ixequizumabe () Infliximabe, Adalimumabe, Golimumabe, Certolizumabe pegol ou Etanercept () Azatioprina () Belimumabe () Ciclofosfamida oral () Ciclosporina () Corticoide oral () Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina () Tofacitinibe, upadacitinibe ou baricitinibe () Leflunomida () Metotrexato () Micofenolato mofetil () Pulsoterapia com ciclofosfamida () Pulsoterapia com metilprednisolona () Rituximabe () Sulfassalazina () Tocilizumabe () Outros: _____
- Se corticoide oral, qual dose equivalente de Prednisona? () $\leq 10\text{mg/dia}$ () 11-20mg/dia () $\geq 21\text{mg/dia}$
- Se metotrexato, qual dose? () $\leq 20\text{mg/semana}$ () $\geq 21\text{ mg/semana}$
- Houve mudança do tratamento após início dos sintomas de COVID-19? (Responder se nova infecção após último questionário) () Sim () Não
 - Se sim, qual mudança? () Dose do medicamento () Suspensão do medicamento () Esquema terapêutico ()
 - Outra: _____
- Houve internamento hospitalar nos últimos 3 anos? () Sim () Não
 - Se sim, qual a causa? () COVID-19 () Doença Reumática em atividade ()
 - Outro: _____
-

AValiação DA DOENÇA REUMÁTICA ATUALMENTE

HISTÓRICO DA DOENÇA JÁ REGISTRADO EM BANCO DE DADOS

SE DOENÇA REUMÁTICA = ARTRITE REUMATOIDE

OBS.: Dados sobre características da doença já registrados em banco de dados

- Grau de atividade de doença: Indique um número de 0 a 10, sendo 0 correspondente a ausência de atividade e 10 correspondente a atividade intensa
- Articulações dolorosas (0-28)
- Articulações edemaciadas (0-28)
- Avaliação paciente (0-10)
- Avaliação do avaliador (0-10)

- CDAI
- Laboratório mais recente
 - PCR ____ () mg/L () mg/dL
 - VHS ____mm
- Piora da doença após COVID-19? () Sim () Não
- Quais manifestações de atividade após COVID-19? _____
- Aparecimento de outras manifestações não relacionadas com doença de base? () Sim, quais? _____ () Não

SE DOENÇA REUMÁTICA = LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

- Grau de atividade de doença: Indique um número de 0 a 10, sendo 0 correspondente a ausência de atividade e 10 correspondente a atividade intensa
- Manifestações de atividade () Articular () cardíaco () cutâneo () hematológico () pulmonar () Renal () SNC () SNP () Vasculite () Serosite
- SLEDAI-2K mais recente
- SAF associada? () Sim () Não
- Evento trombótico prévio? () Sim () Não
- Uso de anticoagulante cronicamente? () Sim () Não
- Laboratório mais recente
 - Anti-DNAs () Positivo () Negativo () Não disponível
 - Valor do C3 ____
 - Valor do C4 ____
 - Valor do CH50 ____
 - Anticardiolipina IgM () Positivo () Negativo () Não disponível
 - Anticardiolipina IgG () Positivo () Negativo () Não disponível
 - Anticoagulante lúpico () Positivo () Negativo () Não disponível
 - Anti- β 2-Glicoproteína-1 IgM () Positivo () Negativo () Não disponível
 - Anti- β 2-Glicoproteína-1 IgG () Positivo () Negativo () Não disponível
- Piora da doença após COVID-19? () Sim () Não
 - Quais manifestações de atividade após COVID-19? _____
- Aparecimento de outras manifestações não relacionadas com doença de base? () Sim, quais? _____ () Não

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o/a Sr./Sra. _____ para participar como voluntário/a da pesquisa COVID-19 COMO GATILHO PARA ATIVIDADE EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS EM SEGUIMENTO DE CINCO ANOS PÓS INFECÇÃO, que está sob a responsabilidade do pesquisador Marco Felipe Macêdo Alves, endereço Rua Divino Salvador, nº 284, Alto do Rosário, Barbalha-CE, 63180-000, no telefone (88)3221-9600 e e-mail marco.macedo@ufca.edu.br.

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

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

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

1. Esta é uma nova pesquisa com pessoas que participaram da pesquisa inicial com COVID-19 e doenças reumáticas imunomediadas. Serão coletados dados referentes a cinco anos de estudo.
2. Os novos dados coletados serão referentes a marcadores sociodemográficos, COVID-19, doença reumática imunomediada, depressão, fadiga, ansiedade e estresse.
3. O risco direto da pesquisa é a quebra de sigilo, ocasionando em constrangimento. Para minimizá-lo, em nenhum momento será mencionado seu nome no projeto ou no artigo, garantindo o anonimato.
4. Os dados poderão fornecer respostas sobre as doenças reumáticas após COVID-19, a respeito de manifestações clínicas da infecção e atividade de doenças de base, a fim de aumentar a previsibilidade do comportamento dessas doenças. Isso poderá auxiliar no tratamento e na definição do prognóstico desse perfil de pacientes.

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 (dados de prontuário) ficarão armazenados em 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 extrajudicial. 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 com Seres Humanos da Universidade Federal do Cariri no endereço: Rua Divino Salvador, nº 284, Alto do Rosário, Barbalha-CE, 63180-000, no telefone (88)3221-9606 e e-mail cep@ufca.edu.br

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a 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 COVID-19 COMO GATILHO PARA ATIVIDADE EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS EM SEGUIMENTO DE CINCO ANOS PÓS INFECÇÃO como voluntário/a. Fui devidamente informado/a e esclarecido/a pelo pesquisador 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.

Local e data: _____, _____

Assinatura do participante _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:

Assinatura:

Nome:

Assinatura:

ANEXO A - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO ACR/EULAR 2010 PARA ARTRITE REUMATOIDE

Domínio	Categoria	Pontuação
1. Envolvimento articular	1 articulação grande	0
	2–10 articulações grandes	1
	1–3 articulações pequenas (com ou sem articulações grandes)	2
	4–10 articulações pequenas (com ou sem articulações grandes)	3
	≥ 10 articulações (incluindo pelo menos 1 pequena)	5
2. Sorologia (FR e/ou ACPA)	Ambos negativos	0
	Positividade fraca (FR ou ACPA levemente acima do limite superior da normalidade)	2
	Positividade forte (FR ou ACPA ≥ 3 vezes o limite superior da normalidade)	3
3. Marcadores de fase aguda (PCR ou VHS)	Normais	0
	Alterados	1
4. Duração dos sintomas	< 6 semanas	0
	≥ 6 semanas	1

Observação: o diagnóstico requer presença de sinovite em pelo menos uma articulação, sem explicação alternativa mais provável. A presença de erosões típicas em imagem permite classificar como artrite reumatoide independentemente da pontuação total. Classificação de artrite reumatoide: pontuação ≥ 6 pontos. ACPA: Anticorpos Anti-Peptídeos Citrulinados, FR: Fator Reumatoide, PCR: Proteína C-Reativa, VHS: Velocidade de Hemossedimentação.

Fonte: Modificado de VILLENEUVE, NAM e EMERY, 2010.

ANEXO B - CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS ACR/EULAR 2019 PARA LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (VERSÃO ORIGINAL EM INGLÊS)

Entry criterion			
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)			
↓			
If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria			
↓			
Additive criteria Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient. SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points. Criteria need not occur simultaneously. Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score§.			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
<i>Constitutional</i>		<i>Antiphospholipid antibodies</i>	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR	
<i>Hematologic</i>		Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulant	2
Thrombocytopenia	4	<i>Complement proteins</i>	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 OR low C4	3
<i>Neuropsychiatric</i>		Low C3 AND low C4	4
Delirium	2	<i>SLE-specific antibodies</i>	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	6
<i>Mucocutaneous</i>			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
<i>Serosal</i>			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
<i>Musculoskeletal</i>			
Joint involvement	6		
<i>Renal</i>			
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		
Total score:			
↓			
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.			

**ANEXO C - SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX 2000
(SLEDAI-2K) (VERSÃO ORIGINAL EM INGLÊS)**

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

Fonte: GLADMAN, IBÁÑEZ e UROWITZ, 2002.

ANEXO D – ESCORE FACIT-FATIGUE

FACIT Fatigue Scale (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
Hi7	I feel fatigued	0	1	2	3	4
Hi12	I feel weak all over	0	1	2	3	4
An1	I feel listless (“washed out”)	0	1	2	3	4
An2	I feel tired	0	1	2	3	4
An3	I have trouble <u>starting</u> things because I am tired.....	0	1	2	3	4
An4	I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired	0	1	2	3	4
An5	I have energy	0	1	2	3	4
An7	I am able to do my usual activities.....	0	1	2	3	4
An8	I need to sleep during the day.....	0	1	2	3	4
An12	I am too tired to eat	0	1	2	3	4
An14	I need help doing my usual activities	0	1	2	3	4
An15	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do	0	1	2	3	4
An16	I have to limit my social activity because I am tired.....	0	1	2	3	4

Fonte: WEBSTER, CELLA e YOST, 2003.

ANEXO E – ESCORE DASS-21

Instruções

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

0 = Não se aplicou de maneira alguma

1 = Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo

2 = Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo

3 = Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

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

Fonte: VIGNOLA, 2013.

ANEXO
DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que este Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia/Tese/Dissertação), escrito sob minha orientação, está em versão final, de acordo com as solicitações realizadas pela banca examinadora.

Informo também que procedi à revisão final do texto, constatando que atende às especificações das normas da ABNT para apresentação de trabalhos acadêmicos da UFCA, no que diz respeito ao conteúdo e à formatação.

Data e local da assinatura eletrônica

 Documento assinado digitalmente
SALLY DE FRANCA LACERDA PINHEIRO
Data: 20/01/2026 12:09:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>