

**JULIANA MIRANDA DE LUCENA VALIM**

**Desfechos de síndrome respiratória aguda grave no lúpus  
eritematoso sistêmico em 7 anos (2015-2021): um estudo nacional**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**SÃO PAULO**

**2024**

**JULIANA MIRANDA DE LUCENA VALIM**

**Desfechos de síndrome respiratória aguda grave no lúpus  
eritematoso sistêmico em 7 anos (2015-2021): um estudo nacional**

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

Programa de Ciências do Sistema Músculoesquelético

Orientador: Profa. Dra. Nádia Emi Aikawa

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão  
original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**SÃO PAULO**

**2024**

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Valim, Juliana Miranda de Lucena

Desfechos de síndrome respiratória aguda grave no lúpus eritematoso sistêmico em 7 anos (2015-2021) : um estudo nacional / Juliana Miranda de Lucena Valim; Nádia Emi Aikawa, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Síndrome respiratória aguda grave 3.SARS-Cov-2 4.Síndrome do desconforto respiratório agudo 5.COVID-19 6.Influenza I.Aikawa, Nádia Emi, orient. II.Título

USP/FM/DBD-401/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: VALIM, Juliana Miranda de Lucena.

Título: Desfechos de síndrome respiratória aguda grave no lúpus eritematoso sistêmico em 7 anos (2015-2021): um estudo nacional

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof (a). Dr (a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof (a). Dr (a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof (a). Dr (a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Aos meus pais, por serem o alicerce de minha vida, sempre me proporcionando amor, educação e apoio incondicional.

Ao meu esposo, por ser meu companheiro em todos os momentos. Sua compreensão, paciência e incentivo foram essenciais para que eu pudesse chegar até aqui.

Aos meus adoráveis filhos, que são minha motivação constante. Vocês preenchem minha vida com alegria e me inspiram a ser uma pessoa melhor a cada dia.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por iluminar meu caminho e por me conceder saúde, força e sabedoria ao longo desta jornada.

Agradeço à minha estimada professora, Dra. Branca Souza, pelos valiosos ensinamentos em reumatologia desde a residência na Santa Casa de São Paulo, pelos sábios conselhos, pelo incansável incentivo à minha jornada profissional e acadêmica, pela confiança depositada em mim e pela sincera amizade.

À minha orientadora, Profa. Dra. Nadia Aikawa, agradeço profundamente pelo apoio constante e pela orientação valiosa. Sua gentileza, carinho e disposição em ajudar foram inestimáveis.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Eloísa Bonfá, a quem tanto admiro pela grandeza, competência e determinação, agradeço pela confiança que depositou em mim e pela oportunidade de participar da equipe de pós-graduação da reumatologia do HCFMUSP nos projetos temáticos.

À Danielle Dafre, estatística, agradeço pelo trabalho árduo, pelo grande apoio e pela parceria indispensável na elaboração deste trabalho. Sua expertise e dedicação foram essenciais.

Aos colaboradores deste trabalho, Prof. Dr. Clóvis Silva, Dra. Michelle Lopes, e Profa. Dra. Sandra Pasoto, expresso meu sincero agradecimento por suas contribuições valiosas.

Aos assistentes e doutores do Ambulatório de Lúpus do serviço de Reumatologia do HCFMUSP, agradeço pela troca de experiências, pelos ensinamentos e pela oportunidade de vivenciar o cotidiano do serviço de Reumatologia.

Aos colegas pós-graduandos, que me acompanharam ao longo desta jornada— Débora Rosário, Dilson Marreiros, Fellipe Formiga, Gabriela Munhoz, Isabella Bertoglio, Lorena Villamarín, Tatiana Pedrosa e Victor Martins— agradeço pelo carinho e pela parceria de cada um. Vocês foram fundamentais para manter o

ambiente de estudo alegre e descontraído, essencial para minha motivação e perseverança.

Agradeço a todos os meus amigos da vida e da profissão pelo apoio constante, pelas risadas, pelos momentos de diversão e pelo carinho, transformando os momentos desafiadores mais leves. Sua amizade e compreensão foram fundamentais para manter meu equilíbrio e motivação ao longo desta jornada.

Aos pacientes, cujos dados foram utilizados nesta pesquisa, Agradeço pela contribuição indireta, mas essencial, ao fornecer informações que foram fundamentais para o desenvolvimento e análise deste trabalho.

Por fim agradeço aos demais funcionários da disciplina e do ambulatório de Reumatologia e do programa de pós-graduação do instituto de ortopedia, pela colaboração e suporte contínuos desde o início do meu doutorado até a conclusão e depósito desta tese.

*Uma vida sem desafios não vale a pena ser vivida.*

*Sócrates*



## RESUMO

Valim JML. Desfechos de síndrome respiratória aguda grave no lúpus eritematoso sistêmico em 7 anos (2015-2021): um estudo nacional [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução:** A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) está associada principalmente a infecção e tem alta taxa de letalidade em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Alguns estudos sugerem que a SRAG em pacientes com LES deve ser considerada um subgrupo com pior evolução, diferente da SRAG na população em geral. Por este motivo, avaliamos as taxas evolutivas de mortalidade e outros desfechos graves, assim como possíveis fatores de risco associados a estes desfechos em pacientes com LES internados por SRAG no Brasil durante o período de 2015 a 2021. **Métodos:** Este é um estudo transversal, nacional, de pacientes com SRAG, notificados no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica do Brasil. Foram incluídos todos os pacientes com SRAG e LES, maiores de 18 anos, notificados entre 2015 e 2021. Para cada paciente com LES, incluímos 5 pacientes sem LES pareados por sexo, idade e região geográfica (1:5). Foram calculadas as taxas evolutivas de mortalidade, internações em unidades de terapia intensiva (UTI) e taxas de necessidade de ventilação mecânica. Além disso, foram avaliadas manifestações clínicas na SRAG, as frequências de comorbidades associadas, vacinação prévia contra influenza e tempo de internação. **Resultados:** Foram incluídos 2.615 pacientes com LES e 13.075 pacientes sem LES pareados (1:5). Pacientes com LES tiveram maior mortalidade [728 (28%) vs. 2.339 (18%),  $p < 0,0001$ ] e maior frequência de internações em UTI [1.023 (39%) vs. 4.094 (31%),  $p < 0,0001$ ] no período de 2015 a 2021. A taxa de mortalidade ajustada por idade permaneceu estável de 2015 a 2019 ( $p = 0,323$ ) no grupo com LES, com aumento significativo de 2020 a 2021 (24,3% vs. 29,8%  $p = 0,007$ ). Não houve diferenças significativas na taxa ajustada de internação em UTI no período de 2015 a 2021 entre os pacientes com LES ( $p > 0,05$ ). Em relação à necessidade de ventilação mecânica, houve uma redução significativa na taxa de ventilação mecânica ajustada após 2019 nos grupos com LES e sem LES ( $p < 0,001$ ). Observamos, entre os pacientes com LES, um menor risco de morte entre aqueles com idade  $< 49$  anos (OR=0,42; IC95% 0,26-0,70;  $p = 0,001$ ), entre os caucasianos (OR=0,58; IC95% 0,35-0,94;  $p = 0,027$ ) e os vacinados contra influenza (OR=0,51; IC 95% 0,28-0,90;  $p = 0,02$ ) enquanto a necessidade de UTI associou-se, a um maior risco de óbito (OR=4,18; IC 95% 2,44-7,13;  $p < 0,0001$ ). **Conclusões:** A taxa de mortalidade por SARS ajustada por idade permaneceu estável em pacientes com LES no período pré-pandemia (2015 a 2019), com aumento significativo de 2020 a 2021. Pacientes com LES apresentaram maior risco de morte por SRAG do que o grupo sem LES em um período de 7 anos no Brasil (2015-2021), principalmente entre aqueles com idade avançada, não caucasianos, com internação em UTI e não vacinados contra influenza.

**Palavras-chave:** Lúpus eritematoso sistêmico. Síndrome respiratória aguda grave. SARS-Cov-2. Síndrome do desconforto respiratório agudo. COVID-19. Influenza.

## ABSTRACT

Valim JML. Outcomes of severe acute respiratory syndrome in systemic lupus erythematosus in 7 years (2015-2021): a national study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

**Introduction:** Severe acute respiratory syndrome (SARS) is mainly associated with infection with a high case fatality rate in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), and some few studies suggest that SARS in SLE patients should be considered a subgroup with worse evolution, different from SARS in the general population. For this reason, we aimed to evaluate the evolutionary mortality rates of SARS, poor outcomes and possible risk factors associated with these outcomes in patients with SLE during the period from 2015 to 2021 in Brazil. **Methods:** This is a nationwide cross-sectional study of patients with SARS nested in the Brazilian Epidemiological Surveillance Information System. We included all SARS patients registered between 2015 to 2021 with SLE, who were older than 18 years of age. For each SLE patient, we included 5 patients without LES (non-LES) matched by gender, age and geographic region (1:5). Mortality rates, intensive care unit (ICU) admissions and need for mechanical ventilation rates were calculated. Furthermore, clinical manifestations in SARS, the frequencies of associated comorbidities, previous vaccination against influenza and length of hospital stay were evaluated. **Results:** 2,615 SLE patients and 13,075 matched non-SLE patients (1:5) were included in this study. SLE patients had higher mortality [728 (28%) vs. 2,339 (18%),  $p<0.0001$ ] and higher frequency of ICU admissions [1,023 (39%) vs. 4,094 (31%),  $p<0.0001$ ] during the period from 2015 to 2021. Age-adjusted mortality rate (AMR) remained stable from 2015 to 2019 ( $p=0.323$ ) in the SLE group, with a significant increase from 2020 to 2021 (24.3% vs. 29.8%  $p=0.007$ ). There were no significant differences in the adjusted ICU admission rate over the period of 2015 to 2021 in SLE patients ( $p<0.05$ ). Regarding the need for mechanical ventilation, adjusted mechanical ventilation rate (MVR) had a significant reduction after 2019 in both SLE and non-SLE groups ( $p<0.001$ ). Younger age (<49 years) (OR=0.42; 95%CI 0.26-0.70;  $p=0.001$ ), Caucasian race (OR=0.58; 95%CI 0.35-0.94;  $p=0.027$ ) and influenza vaccination (OR=0.51; 95%CI 0.28-0.90;  $p=0.02$ ) were independently associated with a significantly lower risk of death in SLE patients while the need for ICU was associated with a higher risk of death (OR=4.18; 95% CI 2.44-7.13;  $p<0.0001$ ). **Conclusions:** The age-adjusted SARS mortality rate remained stable in SLE patients in the pre-pandemic period (2015 to 2019), with a significant increase from 2020 to 2021. SLE patients hospitalized with SARS in Brazil had higher risk for death than non-SLE patients over 7 years (2015-2021), especially in those with older age, non-Caucasian, admitted in ICU and not vaccinated against influenza.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus. Severe acute respiratory syndrome. SARS-Cov-2. Acute respiratory distress syndrome. COVID-19 Influenza.

## Lista de figuras e tabelas

<b>Tabela 1</b> - Características clínicas e demográficas de pacientes com LES internados por SRAG de 2015 a 2021 .....	<b>25</b>
<b>Tabela 2</b> - Análise comparativa das características clínicas e demográficas de pacientes com LES vs. pacientes sem LES internados por SRAG no período de 2015 a 2021 .....	<b>26</b>
<b>Tabela 3 e Figura 2</b> - Mortalidade ajustada por faixa etária em pacientes com LES vs. pacientes sem LES internados por SRAG .....	<b>28</b>
<b>Tabela 4 e Figura 3</b> - Internação em UTI ajustada por faixa etária em pacientes com LES vs pacientes sem LES internados por SRAG .....	<b>28</b>
<b>Tabela 5 e Figura 4</b> - Ventilação mecânica ajustada por faixa etária em pacientes com LES vs. pacientes sem LES internados por SRAG.....	<b>29</b>
<b>Tabela 6</b> - Riscos relativos de morte, internação em UTI e necessidade de VM ajustados por idade em pacientes com LES vs. pacientes sem LES hospitalizados por SRAG de 2015 a 2021.....	<b>30</b>
<b>Tabela 7</b> - Fatores de risco associados a morte em pacientes com LES internados por SRAG de 2015 a 2021: análise univariada e regressão logística multivariada ajustada por idade.....	<b>31</b>
<b>Tabela 8</b> - Fatores de risco associados à necessidade de UTI em pacientes com LES internados por SRAG de 2015 a 2021: análise univariada e regressão logística multivariada ajustada por idade.....	<b>33</b>
<b>Tabela 9</b> - Fatores de risco associados à necessidade de ventilação mecânica em pacientes com LES internados por SRAG de 2015 a 2021: análise univariada e regressão logística multivariada ajustada por idade.....	<b>35</b>

## Lista de abreviaturas e siglas

COVID-19	Doença pelo coronavírus 2019
ICU	Intensive Care Unit
IBGE	Instituto brasileiro de geografia e estatística
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
SAMU	Serviço de atendimento móvel de urgência
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SIVEP-GRIPE	Sistema de informação da vigilância epidemiológica da gripe
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
UTI	Unidade de terapia intensiva

## Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras e tabelas

Resumo

*Abstract*

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	OBJETIVOS.....	17
3.	MÉTODOS.....	19
3.1	Base de dados: SIVEP-GRIPE.....	19
3.2	Critérios de exclusão.....	19
3.3	Seleção da população e pareamento.....	20
3.4	Variáveis clínicas e demográficas.....	20
3.5	Análise estatística.....	21
4.	RESULTADOS.....	24
5.	DISCUSSÃO.....	38
6.	CONCLUSÕES.....	43
7.	REFERÊNCIAS .....	45
8.	ANEXOS .....	50
8.1	Anexo A: Ficha de notificação compulsória de SRAG- SIVEP-GRIPE (2015-2018) .....	50
8.2	Anexo B: Ficha de notificação compulsória de SRAG-	

**SIVEP-GRIPE (2019) .....52**

**8.3 Anexo C: Ficha de notificação compulsória de SRAG–**

**SIVEP-GRIPE (2020-2021) .....54**

## **1. INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica crônica que frequentemente leva à hospitalização e à morte. As infecções, em particular as infecções graves, são uma das principais causas dessas complicações e contribuem para até dois terços das hospitalizações evitáveis e um terço de todas as mortes<sup>(1-7)</sup>. O risco de infecção em pacientes com LES geralmente está associado a múltiplos fatores: disfunção imunológica causada pela própria doença, tratamento imunossupressor e comorbidades, comumente presentes nesse grupo de pacientes<sup>(3,4,8-11)</sup>.

O pulmão é o sítio infeccioso primário em 25-50% das infecções graves<sup>(2-5,7)</sup> em pacientes com LES, e, nos últimos anos, houve um interesse particularmente maior no estudo das infecções virais complicadas com a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), também conhecida como síndrome do desconforto respiratório agudo. A SRAG apresenta-se como hipoxemia aguda com infiltrados pulmonares bilaterais na radiografia do tórax, que não são inteiramente devidos à insuficiência cardíaca<sup>(12)</sup>, e tem uma taxa de mortalidade de aproximadamente 40% de acordo com o estudo observacional The LUNGSAFE<sup>(13)</sup>, que teve como objetivo entender o impacto global da insuficiência respiratória aguda grave.

Embora a SRAG seja consequência de uma superexpressão descontrolada da resposta inflamatória sistêmica, o papel de condições inflamatórias crônicas, como o LES, no desenvolvimento e evolução da SRAG ainda não está claro, apesar da semelhança fisiopatológica<sup>(14)</sup>.

Antes da pandemia de COVID-19, havia poucos estudos de SRAG na população com LES, consistindo, em grande parte, em relatos de casos e poucas análises retrospectivas<sup>(15-17)</sup>. Além disso, até onde sabemos, apenas dois estudos avaliaram a prevalência e os desfechos da SRAG em pacientes com LES comparados a pacientes sem LES. Notavelmente, nenhum desses estudos realizou uma análise longitudinal dos desfechos da SARS no LES ao longo dos anos ou fez a comparação com uma população controle sem lúpus pareada para fatores relevantes (idade, sexo, região geográfica e ano de avaliação)<sup>(16, 17)</sup>.



## **2. OBJETIVOS**

## 2.OBJETIVOS

- Avaliar a taxa evolutiva de mortalidade e de desfechos graves como necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e necessidade de ventilação mecânica, em pacientes com LES internados por SRAG no Brasil em comparação com um grupo sem LES, pareado por idade, sexo e região geográfica, utilizando dados de um sistema nacional de vigilância epidemiológica durante o período de 2015 a 2021.
- Avaliar possíveis fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com LES hospitalizados por SRAG durante o período de 2015 a 2021.

### **3. MÉTODOS**

### 3. MÉTODOS

Tratou-se de uma análise transversal de dados de pacientes internados por SRAG no período de 2015 a 2021, que foram incluídos no registro brasileiro de pacientes hospitalizados com SRAG denominado Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-GRIPE), no período de 2015 a 2021. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de LES relatado, com 18 anos ou mais, que foram notificados no SIVEP-GRIPE de 2015 a 2021.

#### 3.1 Base de dados: SIVEP-GRIPE

O SIVEP-GRIPE é um banco de dados eletrônico, padronizado, estabelecido pelo Ministério da Saúde do Brasil desde 2012, que captura informações relevantes como dados demográficos, características clínicas e laboratoriais de pacientes internados com SRAG nos serviços públicos e privados. A SRAG é uma doença de notificação compulsória no Brasil, portanto, todo caso de SRAG hospitalizado ou óbito por SRAG mesmo sem hospitalização, que se enquadre na definição de caso deve ser notificado imediatamente no SIVEP-GRIPE, em até 24 horas, pelas unidades cadastradas [hospitais, unidades de pronto atendimento, serviço de atendimento médico de urgência (SAMU) e serviço de verificação de óbito]. A notificação é realizada por um profissional de saúde, médico ou enfermeiro, que é responsável pelo preenchimento de uma ficha de notificação padrão (anexos A, B e C), com as informações demográficas, clínicas e laboratoriais, e que é acessada no endereço eletrônico <https://sivepgripe.saude.gov.br/sivepgripe/login.html?1>.

Os dados da vigilância de SRAG no Brasil passam por um tratamento que envolve a anonimização e então ficam disponibilizados publicamente no endereço eletrônico <https://opendatasus.saude.gov.br>.<sup>(18-20)</sup>

#### 3.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram pacientes com informações demográficas incompletas (sexo, faixa etária e região geográfica), ou ausência de informações sobre os desfechos de mortalidade, necessidade de UTI ou suporte ventilatório. Também

foram excluídos do grupo com LES os pacientes com sobreposição de outra doença autoimune do tecido conjuntivo.

### 3.3 Seleção da população e pareamento

Para seleção da população do estudo, todos os pacientes com LES e sem LES, notificados no SIVEP-GRIPE entre os anos de 2015 e 2021, foram identificados de acordo com sexo, faixa etária e região brasileira de residência.

Cada paciente com LES foi identificado e incluído no estudo de acordo com as características de interesse: 18 anos ou mais e SRAG notificada entre 2015 a 2021. A partir do total de pacientes com LES incluídos, foram geradas, utilizando o programa IBM SPSS (versão 20.0), vinte sub amostras de pacientes sem LES, pareados por idade, sexo, região geográfica e ano de registro no SIVEP-GRIPE na proporção 1:5. A sub amostra que melhor representava a população original com LES foi selecionada para análise neste estudo.

### 3.4 Variáveis clínicas e demográficas

Foram coletados dados demográficos e informações sobre comorbidades, imunização prévia contra influenza, presença de alterações em radiografia de tórax, internação em UTI, necessidade de suporte ventilatório (não invasivo ou ventilação mecânica), tempo de internação, ocorrência de óbito e diagnóstico etiológico final (influenza, outros vírus respiratórios, SARS-CoV-2 ou outros agentes).

As principais variáveis clínicas e demográficas foram obtidas da ficha de notificação do SIVEP-GRIPE, a qual passou por três atualizações entre 2015 e 2021. A definição de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) constava no topo dessas fichas e não apresentou diferenças significativas ao longo desse período. (Anexos A, B e C)

*Definição de SRAG de 2015 a 2018:* Indivíduo de qualquer idade, internado com Síndrome Gripal (febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e, pelo menos, um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia), que apresente dispneia OU saturação de O<sub>2</sub> < 95% OU desconforto

respiratório. Também eram registrados os óbitos por SRAG independentemente de internação. <sup>(21)</sup>

*Definição de SRAG em 2019:* Indivíduo hospitalizado com febre (mesmo que referida), acompanhada de tosse ou dor de garganta, e que apresente dispneia OU saturação de O<sub>2</sub> < 95% OU desconforto respiratório, ou que tenha evoluído para óbito por SRAG independentemente de internação. <sup>(21)</sup>

*Definição de SRAG em 2020 e 2021:* Indivíduo hospitalizado com febre (mesmo que referida), acompanhada de tosse ou dor de garganta, e que apresente dispneia OU saturação de O<sub>2</sub> < 95% OU desconforto respiratório, ou que tenha evoluído para óbito por SRAG independentemente de internação. <sup>(21)</sup>

As comorbidades registradas no banco de dados do SIVEP-GRIPE foram definidas com base em relatos e classificadas em: cardiopatia crônica, doença hematológica crônica, síndrome de Down, doença hepática crônica, asma, diabetes, doença neurológica crônica, doença pulmonar crônica, imunossupressão, doença renal crônica e outras (neoplasias, transplantes, doenças reumatológicas etc.). A identificação de pacientes com lúpus era descrita no campo “outras comorbidades”, conforme o relato do próprio paciente ou de seu responsável, ou ainda por meio da análise do histórico de prontuário.

Os desfechos de interesse foram morte, internação em UTI e necessidade de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com SRAG.

### **3.5 Análise estatística**

Para as variáveis contínuas, como idade e tempo de internação, os dados foram apresentados como média +/- desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo). Para variáveis categóricas, os dados foram apresentados como números (porcentagens). As proporções em cada ano foram comparadas por meio dos testes qui-quadrado ou exato de Fisher e os casos sem informação foram ignorados. Para variáveis contínuas, foram utilizados o teste t de Student, o teste de Mann-Whitney e o teste de Kruskal-Wallis. O teste de Marascuillo foi utilizado para avaliação 2 a 2 quando foi encontrada diferença significativa entre os anos. Os testes foram realizados em 2 períodos. A primeira análise comparou dados de 2015 a 2019, depois

disso, as análises incluíram os últimos 2 anos (2020-2021), considerando o início da pandemia de COVID-19.

As taxas de mortalidade, internação em UTI e ventilação mecânica foram ajustadas para a distribuição etária da população total. Como população de referência para padronização da taxa, utilizamos a estimativa do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) para 2018, uma vez que este ano está no meio da duração do estudo (2015 a 2021). As estimativas das taxas de mortalidade anuais padronizadas foram plotadas para cada ano entre 2015 e 2021.

Foram traçadas curvas ROC para determinar a duração de tempo de internação com melhor acurácia para determinar os riscos para desfechos graves de SRAG.

Análises de regressão logística múltipla foram realizadas usando óbito, internação em UTI e necessidade de ventilação mecânica como variáveis dependentes. Nestas análises multivariadas, foram utilizadas como variáveis independentes as variáveis da análise univariada com  $p < 0,2$ . Em todos os testes estatísticos, os níveis de significância foram fixados em 5% ( $p < 0,05$ ). Foram utilizados os softwares Excel 365, MoreSteam, IBM SPSS versão 20.0 e StatsDirect versão 3.3.5.

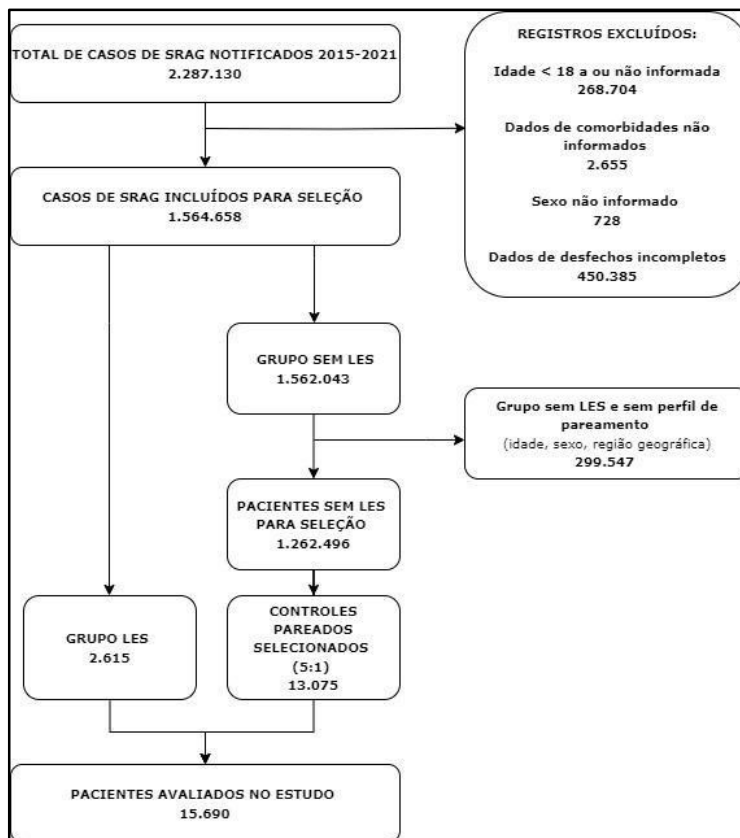
## **4. RESULTADOS**



#### 4. RESULTADOS

De janeiro de 2015 a novembro de 2021, foram notificados no Brasil, no registro SIVEP-GRIPE, 2.287.130 casos de SRAG. Após todas as exclusões, permaneceram 2.615 pacientes com LES e 1.262.496 pacientes sem LES. Após a definição do grupo LES, selecionamos os pacientes sem LES pareados por idade, sexo, região geográfica e ano de notificação na proporção 1:5, resultando em um grupo final com 2.615 pacientes com LES e 13.075 pacientes sem LES. (**Figura 1**).

**Figura 1.** Fluxograma de seleção da população do estudo



A distribuição das características clínicas e demográficas dos pacientes com LES internados por SRAG ao longo do período de 2015 a 2021 estão demonstradas na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas de pacientes com LES internados por SRAG de 2015 a 2021

Características Clínicas e Demográficas	2015 (n=14)	2016 (n=66)	2017 (n=36)	2018 (n=46)	2019 (n=61)	2020 (n=1.333)	2021 (n=1.059)
<b>Idade (anos)</b>	37 (23 - 60)	36,5 (19 - 77)	41 (20 - 73)	36,5 (18 - 63)	37 (18 - 83)	45 (18 - 97)	49 (18 - 97)
<b>Sexo feminino</b>	14 (100)	59 (89)	32 (89)	39 (85)	51 (84)	1165 (87)	954 (90%)
<b>Raça</b>							
<i>Branca</i>	9 (64)	38 (58)	20 (56)	24 (52)	28 (46)	493 (37)	453 (43)
<i>Preta/Parda</i>	1 (7)	20 (30)	12 (33)	14 (30)	26 (43)	546 (41)	428 (40)
<i>Demais</i>	1 (7)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	1 (2)	9 (1)	5 (0)
<i>Não Informado</i>	3 (21)	8 (12)	2 (6)	8 (17)	6 (10)	285 (21)	173 (16)
<b>Região</b>							
<i>Norte</i>	0 (0)	4 (6)	1 (3)	2 (4)	7 (11)	82 (6)	56 (5)
<i>Nordeste</i>	1 (7)	8 (12)	3 (8)	6 (13)	10 (16)	242 (18)	192 (18)
<i>Sudeste</i>	9 (64)	35 (53)	20 (56)	22 (48)	26 (43)	687 (52)	496 (47)
<i>Sul</i>	3 (21)	14 (21)	7 (19)	13 (28)	14 (23)	192 (14)	223 (21)
<i>Centro-Oeste</i>	1 (7)	5 (8)	5 (14)	3 (7)	4 (7)	130 (10)	92 (9)
<b>Vacinação Influenza</b>	4 (29)	11 (17)	5 (14)	6 (13)	*	172 (13)	85 (8)
<b>Comorbidades</b>							
<i>Doença Cardiovascular Crônica</i>	4 (29)	6 (9)	8 (22)	4 (9)	5 (8)	364 (27)	362 (34)
<i>Pneumopatia Crônica</i>	1 (7)	2 (3)	5 (14)	4 (9)	3 (5)	66 (5)	26 (2)
<i>Doença Renal Crônica</i>	1 (7)	9 (14)	7 (19)	10 (22)	11 (18)	207 (16)	130 (12)
<i>Doença Hematológica Crônica</i>	*	*	*	*	6 (10)	61 (5)	36 (3)
<i>Doença Hepática Crônica</i>	0 (0)	1 (2)	2 (6)	0 (0)	1 (2)	23 (2)	16 (2)
<i>Imunossupressão</i>	7 (50)	22 (33)	20 (56)	21 (46)	21 (34)	373 (28)	229 (22)
<i>Doença Neurológica Crônica</i>	0 (0)	0 (0)	1 (3)	2 (4)	1 (2)	40 (3)	26 (2)
<i>Diabetes</i>	1 (7)	5 (8)	2 (6)	3 (7)	2 (3)	190 (14)	162 (15)
<i>Obesidade</i>	0 (0)	5 (8)	2 (6)	5 (11)	3 (5)	69 (5)	86 (8)
<b>Raio-x de tórax alterado</b>	9 (64)	51 (77)	26 (72)	40 (87)	49 (80)	762 (57)	526 (50)
<b>Diagnóstico Etiológico</b>							
<i>Influenza</i>	4 (29)	14 (21)	2 (6)	11 (24)	15 (25)	1 (0)	5 (0)
<i>Outros vírus respiratórios</i>	0 (0)	3 (5)	0 (0)	4 (9)	4 (7)	2 (0)	2 (0)
<i>Outros agentes etiológicos</i>	1 (7)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	4 (0)	3 (0)
<i>SARS-COV2</i>	*	*	*	*	*	594 (45)	754 (71)
<i>Não especificado/não informado</i>	9 (64%)	48 (73)	33 (92)	31 (67)	42 (69)	732 (55)	295 (28)
<b>Desfechos</b>							
<i>Internação em UTI</i>	9 (64)	31 (47)	16 (44)	28 (61)	27 (44)	505 (38)	407 (38)
<i>Suporte ventilatório não invasivo</i>	2 (14)	17 (26)	9 (25)	10 (22)	27 (44)	537 (40)	520 (49)
<i>Ventilação Mecânica</i>	5 (36)	20 (30)	14 (39)	19 (41)	19 (31)	273 (20)	227 (21)
<i>Óbitos</i>	2 (14)	13 (20)	12 (33)	10 (22)	15 (25)	330 (25)	346 (33)
<b>Tempo de Internação (dias)</b>	7 (2 - 30)	7,5 (0 - 74)	9 (0 - 50)	9,5 (0 - 56)	8,5 (1 - 49)	7 (0 - 105)	9 (0 - 125)

LES, lúpus eritematoso sistêmico; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; SARS-COV2, coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; UTI, unidade de terapia intensiva

Os resultados estão apresentados em mediana (variação) e n (%) / \* Não Informado/Não Disponível

### *Tendências do perfil demográfico e clínico de pacientes com LES e do grupo sem LES*

A **Tabela 2** mostra a análise comparativa das características clínicas e demográficas entre pacientes com LES e pacientes sem LES internados por SRAG no período de 2015 a 2021 (período total do estudo). Uma frequência ligeiramente menor de caucasianos [1.065 (41%) vs. 5.477 (42%),  $p=0,04$ ] foi observada no grupo LES. Pacientes com LES tinham uma menor frequência de radiografia de tórax alterada [1.463 (56%) vs. 7.774 (59%),  $p<0,0001$ ]. Em relação às comorbidades, pacientes com LES tinham maior frequência de doença cardiovascular crônica, doença renal crônica, doença hepática crônica, doença hematológica e imunossupressão, mas uma proporção menor de diabetes e obesidade em comparação com o grupo sem LES ( $p<0,0001$ ).

### *Tendências dos desfechos de SRAG dos pacientes com LES e sem LES*

De 2015 a 2021, os pacientes com LES tiveram maior taxa de mortalidade [728 (28%) vs. 2.339 (18%),  $p<0,0001$ ], internações em UTI [1.023 (39%) vs. 4.094 (31%),  $p<0,0001$ ] e necessidade de ventilação mecânica [577 (22%) vs. 2.245 (17%),  $p<0,0001$ ], bem como maior tempo de internação [8 (0-125) vs. 6 (0-173) dias,  $p<0,0001$ ] em relação ao grupo sem LES. Pacientes com LES tiveram uma menor frequência de SARS-COV2 identificado como agente etiológico [1.348 (52%) vs. 7.654 (59%),  $p<0,0001$ ] (**Tabela 2**).

**Tabela 2 - Análise comparativa das características clínicas e demográficas de pacientes com LES vs. pacientes sem LES internados por SRAG no período de 2015 a 2021**

Características Clínicas e Demográficas	2015 - 2021		p-valor
	LES (n=2.615)	sem LES (n=13.075)	
<b>Idade (anos)</b>	46 (18 - 97)	46 (18 - 103)	0,913 $\Phi$
<b>Sexo feminino</b>	301 (12)	1505 (12)	1,000 $\Omega$
<b>Raça</b>			<b>0,040 <math>\beta</math></b>
<i>Branca</i>	1065 (41)	5477 (42)	
<i>Preta/Parda</i>	1047 (40)	5034 (39)	
<i>Demais</i>	18 (1)	151 (1)	
<i>Não Informado</i>	485 (19)	2413 (18)	
<b>Região</b>			1,000 $\delta$
<i>Norte</i>	152 (6)	760 (6)	
<i>Nordeste</i>	462 (18)	2310 (18)	
<i>Sudeste</i>	1295 (50)	6475 (50)	
<i>Sul</i>	466 (18)	2330 (18)	
<i>Centro-Oeste</i>	240 (9)	1200 (9)	

*continua*

*conclusão*

Características Clínicas e Demográficas	2015 - 2021		p-valor
	LES (n=2.615)	sem LES (n=13.075)	
<b>Vacinação Influenza</b>	283 (11)*	1509 (12)*	<b>0,291 Ω</b>
<b>Raio-x de tórax alterado</b>	1463 (56)	7774 (59)	<b>&lt;0,0001 Ω</b>
<b>Internação em UTI</b>	1023 (39)	4094 (31)	<b>&lt;0,0001 Ω</b>
<b>Suporte Ventilatório</b>			
<i>Não</i>	660 (25)	4136 (32)	
<i>Não Invasivo</i>	1122 (43)	6694 (51)	
<i>Ventilação mecânica</i>	577 (22)	2245 (17)	<b>&lt;0,0001 δ</b>
<b>Diagnóstico Etiológico</b>			
<i>Influenza</i>	52 (2)	303 (2)	
<i>Outros vírus respiratórios</i>	15 (1)	93 (1)	
<i>Outros agentes etiológicos</i>	10 (0)	36 (0)	
<b>SARS-COV2</b>	1348 (52)	7654 (59)	<b>&lt;0,0001 β</b>
<i>Não especificado/não informado</i>	1190 (46)	4989 (38)	
<b>Tempo de Internação (dias)</b>	8 (0 - 125)	6 (0 - 173)	<b>&lt;0,0001 Φ</b>
<b>Óbito</b>	728 (28)	2339 (18)	<b>&lt;0,0001 Ω</b>
<b>Comorbidades</b>			
<i>Doença Cardiovascular Crônica</i>	753 (29)	3075 (24)	<b>&lt;0,0001 Ω</b>
<i>Pneumopatia Crônica</i>	107 (4)	485 (4)	0,349 Ω
<i>Doença Renal Crônica</i>	375 (14)	396 (3)	<b>&lt;0,0001 Ω</b>
<i>Doença Hematológica Crônica</i>	103 (4)	102 (1)	<b>&lt;0,0001 Ω</b>
<i>Doença Hepática Crônica</i>	43 (2)	88 (1)	<b>&lt;0,0001 Ω</b>
<i>Imunossupressão</i>	693 (27)	473 (4)	<b>&lt;0,0001 Ω</b>
<i>Doença Neurológica Crônica</i>	70 (3)	360 (3)	0,827 Ω
<i>Diabetes</i>	365 (14)	2356 (18)	<b>&lt;0,0001 Ω</b>
<i>Obesidade</i>	170 (7)	1153 (9)	<b>&lt;0,0001 Ω</b>

LES, lúpus eritematoso sistêmico; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; UTI, unidade de terapia intensiva; SARS-COV2, coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave;

Φ - Mann-Whitney; Ω - Teste de Proporções; β- Exato de Fisher; δ - Qui-quadrado;

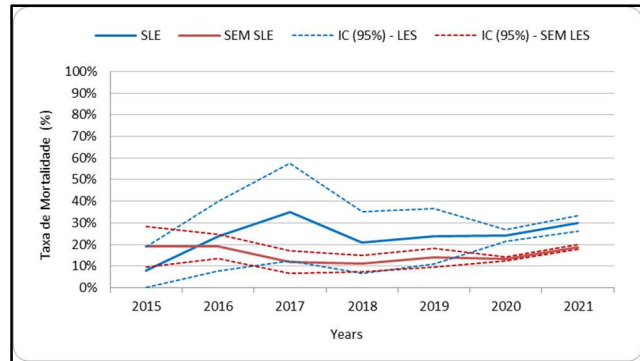
Os resultados estão apresentados em mediana (variação) e n (%).

\*excluído ano de 2019 (dados sobre vacinação não disponíveis em 2019)

A taxa de mortalidade por SRAG ajustada por idade (TMA) permaneceu estável de 2015 a 2019 ( $p=0,323$ ) no grupo LES, com aumento significativo de 2020 a 2021 (24,3% vs. 29,8%  $p=0,007$ ). Entre os pacientes sem LES, a TMA apresentou redução significativa de 2015 a 2019 ( $p=0,046$ ), com elevação significativa em 2021 (18,9%) em relação aos anos anteriores ( $p<0,0001$ ). Não houve diferença significativa na TMA entre o grupo LES e sem LES durante o período 2015-2019, mas em 2020 e 2021, tornou-se maior no grupo LES ( $p<0,05$ ) (**Tabela 3 e Figura 2**).

Tabela 3, Figura 2. Mortalidade ajustada por faixa etária em pacientes com LES vs. pacientes sem LES internados por SRAG

Ano	LES (%)	sem LES (%)
<b>PERÍODO 1</b>		
2015	7,96	18,98
2016	23,80	19,13
2017	35,11	11,77
2018	20,79	11,23
2019	23,93	13,89
p-valor evolutivo	0,323	<b>0,046</b>
<b>PERÍODO 2</b>		
2015 a 2019	24,05	14,87
2020	24,28	13,45
2021	29,79	18,87
p-valor evolutivo	<b>0,007*</b>	<b>p&lt;0,0001**</b>



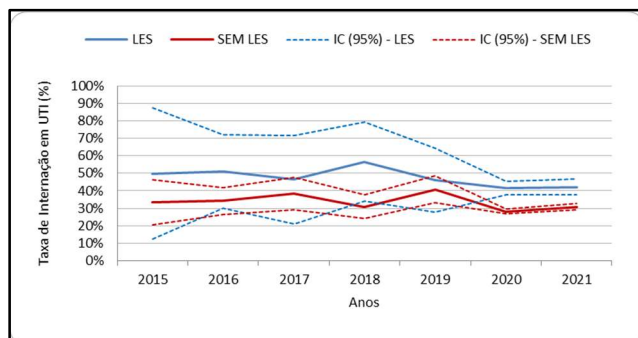
LES, lúpus eritematoso sistêmico; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; IC(95%); intervalo de confiança de 95% \*2020 vs. 2021 / \*\*2021 vs. demais

Não houve diferença significativa nas comparações evolutivas da taxa ajustada de internação em UTI no período de 2015 a 2019 nos pacientes com LES ( $p=0,844$ ) e no grupo sem LES ( $p=0,142$ ), ou entre os anos de 2015-2019 e 2020-2021 no grupo LES ( $p=0,061$ ). No grupo sem LES, houve redução significativa da taxa de internação em UTI de 2015-2019 para 2020-2021 ( $p<0,0001$ ) (**Tabela 4 e Figura 3**). De 2020 a 2021, a taxa de internação em UTI foi maior em pacientes com LES do que nos pacientes sem LES (**Tabela 4 e Figura 3**).

Tabela 4, Figura 3. Internação em UTI ajustada por faixa etária em pacientes com LES vs pacientes sem LES internados por SRAG

Ano	LES (%)	sem LES (%)
<b>PERÍODO 1</b>		
2015	49,87	33,39
2016	51,07	34,21
2017	46,35	38,44
2018	56,73	30,85
2019	46,25	40,84

*continua*



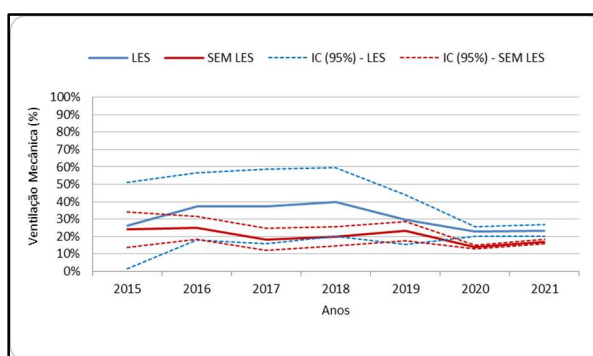
Ano	conclusão	
	LES (%)	sem LES (%)
p-valor evolutivo	0,844	0,142
<b>PERÍODO 2</b>		
2015 a 2019	50,08	35,96
2020	41,73	28,13
2021	42,13	30,93
p-valor evolutivo	<b>0,061</b>	<b>p&lt;0,0001*</b>

UTI, unidade de terapia intensiva; LES, lúpus eritematoso sistêmico; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; IC(95%), intervalo de confiança de 95%  
 \* 2015-2019 vs. 2020 vs. 2021

Em relação à necessidade de ventilação mecânica, houve redução significativa na taxa de ventilação mecânica ajustada após 2019 em ambos os grupos ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença significativa na taxa de ventilação mecânica ajustada entre pacientes com LES e o grupo sem LES ao longo dos anos de 2015 a 2019. De 2020 a 2021, a taxa de ventilação mecânica ajustada foi maior em pacientes com LES do que nos sem LES ( $p < 0,05$ ) (Tabela 5 e Figura 4).

Tabela 5, Figura 4. Ventilação mecânica ajustada por faixa etária em pacientes com LES vs. pacientes sem LES internados por SRAG

Ano	LES (%)	sem LES (%)
<b>PERÍODO 1</b>		
2015	26,28	23,98
2016	37,31	25,08
2017	37,29	18,32
2018	39,97	20,04
2019	29,67	23,16
p-valor evolutivo	0,742	0,401
<b>PERÍODO 2</b>		
2015 a 2019	35,08	22,35
2020	22,74	13,94
2021	23,39	17,05
p-valor evolutivo	<b>p&lt;0,0001*</b>	<b>p&lt;0,0001**</b>



LES, lúpus eritematoso sistêmico; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; IC(95%), intervalo de confiança de 95%  
 \*2015-2019 vs. demais / \*\* 2015-2019 vs. 2020 vs. 2021

Os riscos relativos de morte e desfechos graves de SRAG em pacientes com LES comparados ao grupo sem LES estão apresentados na **Tabela 6**. Após o ajuste de idade, os pacientes com LES tiveram um risco aumentado de 1,68 vezes (IC95%: 1,56-1,81) para morte, 1,42 vezes (IC95%: 1,35-1,50) para admissão em UTI e 1,51 vezes (IC95%: 1,4-1,64) para ventilação mecânica.

**Tabela 6. Riscos relativos de morte, internação em UTI e necessidade de VM ajustados por idade em pacientes com LES vs. pacientes sem LES hospitalizados por SRAG de 2015 a 2021**

Desfechos, n = LES   sem LES	LES n (%)	Sem LES* n (%)	RR (IC95%)
<b>Internação em UTI, n = 2.359   13.075</b>	1.023 (43)	4.094 (31)	1,42 (1,35 - 1,50)
<b>Ventilação Mecânica, n = 2.374   13.075</b>	577 (24)	2.245 (17)	1,51 (1,40 - 1,64)
<b>Óbitos, n = 2.615   13.075</b>	728 (28)	2.339 (18)	1,68 (1,56 - 1,81)

RR, Riscos relativos; IC95%, intervalos de confiança de 95%; UTI, unidade de terapia intensiva; VM, ventilação mecânica; LES, lúpus eritematoso sistêmico; SRAG, síndrome respiratória aguda grave

\* Amostra considerada no estudo, segundo características de amostragem descritas em métodos

### *Fatores associados a desfechos graves de SRAG em pacientes com LES*

A análise univariada dos possíveis fatores associados ao óbito estão apresentados na **Tabela 7**. Pacientes residentes na região norte do Brasil (OR=2,17; IC95% 1,40-3,37; p=0,001), radiografia de tórax alterada (OR=1,94; IC95% 1,11-3,39; p=0,019), necessidade de UTI (OR=5,78; IC95% 4,71-7,08; p<0,0001), necessidade de ventilação mecânica (OR=20; IC 95% 14,29-25,0; p<0,0001) e comorbidades associadas, como doença cardiovascular (OR=1,34; IC95% 1,1-1,65; p=0,004), doença hematológica (OR=1,57; IC 95% 1,03-2,4; p=0,037), doença hepática (OR=2,05; IC 95% 1,11-3,8; p=0,023), imunossupressão (OR=1,26; IC95% 1,02-1,55; p=0,035), doença neurológica (OR=2,24; IC95% 1,38-3,65; p=0,001), diabetes (OR=1,40; IC95% 1,09-1,81; p=0,008) e obesidade (OR=1,83; IC95% 1,31-2,55; p<0,0001) apresentaram maior risco de óbito. Em contrapartida, houve menor risco de óbito entre os caucasianos (OR=0,8; IC95% 0,66-0,97; p=0,022), pacientes com idade inferior a 49 anos (OR=0,63; IC95% 0,53-0,75; p<0,0001), vacinados contra influenza (OR=0,63; IC 95% 0,45-0,88; p=0,007), e tempo de internação inferior a 12 dias (OR=0,56; IC95% 0,47-0,69; p<0,0001). No modelo multivariado, a necessidade de UTI (OR=4,18; IC 95% 2,44-7,13; p<0,0001) e a necessidade de ventilação mecânica (OR=4,17; IC 95% 2,9-9,09; p<0,0001) associaram-se, independentemente,

a um maior risco de morte. Por outro lado, idade menor que 49 anos (OR=0,42; IC95% 0,26-0,70; p=0,001), caucasianos (OR=0,58; IC95% 0,35-0,94; p=0,027) e vacinação contra influenza (OR=0,51; IC95% 0,28-0,90; p=0,02) foram associados a um menor risco de morte.

**Tabela 7. Fatores de risco associados a morte em pacientes com LES internados por SRAG de 2015 a 2021: análise univariada e regressão logística multivariada ajustada por idade**

Características Clínicas e Demográficas	ÓBITO			Análise Univariada		Análise Multivariada	
	Total (n=2615)	Não (n=1,922)	Sim (n=693)	OR (IC95%)	p-valor	OR (IC95%)	p-valor
<b>Idade (anos)</b>	46,6 ± 15,8	45,6 ± 15,6	49,3 ± 16,1	1.02 (1.01-1.02)	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>Faixa Etária</b>							
<i>Até 48 anos</i>	1449 (55)	1124 (58)	325 (47)	0.63 (0.53-0.75)	<b>&lt;0,0001</b>	0.42 (0.26-0.70)	<b>0,001</b>
<i>Acima de 49 anos</i>	1166 (45)	799 (42)	368 (53)	1 (cat ref)		1 (cat ref)	
<b>Sexo Feminino</b>	2313 (88)	1695 (88)	618 (89)	1.11 (0.84-1.46)	0,474		
<b>Raça</b>							
<i>Branca</i>	1067 (41)	806 (42)	261 (38)	0.80 (0.66-0.97)	<b>0,022</b>	0.58 (0.35-0.94)	<b>0,027</b>
<i>Demais</i>	1062 (41)	755 (40)	307 (45)	1 (cat ref)		1 (cat ref)	
<b>Região</b>							
<i>Norte</i>	150 (6)	88 (5)	62 (9)	2.17 (1.40-3.37)	<b>0,001</b>		
<i>Nordeste</i>	462 (18)	324 (17)	137 (20)	1.31 (0.92-1.87)	0,138		
<i>Sudeste</i>	1297 (50)	981 (51)	316 (46)	1.00 (0.72-1.38)	0,985		
<i>Sul</i>	467 (18)	347 (18)	119 (17)	1.07 (0.74-1.53)	0,727		
<i>Centro-Oeste</i>	239 (9)	181 (9)	58 (8)	1 (cat ref)			
<b>Vacinação Influenza*</b>							
<i>Sim</i>	284 (11)	232 (12)	52 (7)	0.63 (0.45-0.88)	<b>0,007</b>	0.51 (0.28-0.90)	<b>0,020</b>
<i>Não</i>	817 (31)	602 (31)	215 (31)	1 (cat ref)		1 (cat ref)	
<i>Não Informado</i>	1514 (58)	1088 (57)	426 (62)				
<b>Raio-x de tórax alterado</b>	1464 (56)	1080 (56)	384 (55)	1.94 (1.11-3.39)	<b>0,019</b>		
<b>Desfechos</b>							
<i>Internação em UTI</i>	1011 (39)	557 (29)	454 (66)	5.78 (4.71-7.08)	<b>&lt;0,0001</b>	4.18 (2.44-7.13)	<b>&lt;0,0001</b>
<i>Sem Suporte Ventilatório</i>	667 (26)	608 (32)	59 (8)	1 (cat ref)			
<b>Ventilação Mecânica</b>							
<i>Ventilação Mecânica</i>	563 (22)	202 (11)	361 (52)	20 (14,29-25)	<b>&lt;0,0001</b>	4,17 (2-9.09)	<b>&lt;0,0001</b>
<i>Não Informado</i>	255 (10)	188 (10)	68 (10)				

*continua*



Características Clínicas e Demográficas	ÓBITO			Análise Univariada		Análise Multivariada	
	Total (n=2615)	Não (n=1,922)	Sim (n=693)	OR (IC95%)	p-valor	OR (IC95%)	p-valor
<b>Diagnóstico Etiológico</b>							
<i>Influenza</i>	52 (2)	40 (2)	12 (2)	0.53 (0.28-1.03)	0,061		
<i>Outros vírus respiratórios</i>	15 (1)	12 (1)	3 (0)	0.44 (0.12-1.59)	0,210		
<i>Outros agentes etiológicos</i>	10 (0)	9 (0)	1 (0)	0.18 (0.02-1.56)	0,120		
<i>SARS-COV2</i>	1340 (51)	863 (45)	477 (69)	1 (cat ref)			
<i>Não especificado/não informado</i>	1198 (46)	998 (52)	200 (29)				
<b>Faixa de Tempo de Internação</b>							
<i>Até 11 dias</i>	1279 (49)	914 (48)	365 (53)	0.564 (0.465-0.685)	<b>&lt;0,0001</b>		
<i>Acima de 12 dias</i>	696 (27)	408 (21)	289 (42)	1 (cat ref)			
<b>Comorbidades</b>							
<i>Doença Cardiovascular Crônica</i>	751 (29)	523 (27)	229 (33)	1.344 (1.098-1.647)	<b>0,004</b>		
<i>Pneumopatia Crônica</i>	107 (4)	81 (4)	26 (4)	0.942 (0.596-1.487)	0,797		
<i>Doença Renal Crônica</i>	375 (14)	277 (14)	97 (14)	1.017 (0.785-1.319)	0,898		
<i>Doença Hematológica Crônica</i>	103 (4)	67 (3)	35 (5)	1.569 (1.027-2.398)	<b>0,037</b>		
<i>Doença Hepática Crônica</i>	43 (2)	26 (1)	18 (3)	2.050 (1.106-3.800)	<b>0,023</b>		
<i>Imunossupressão</i>	691 (26)	494 (26)	197 (28)	1.256 (1.016-1.554)	<b>0,035</b>		
<i>Doença Neurológica Crônica</i>	69 (3)	40 (2)	30 (4)	2.240 (1.374-3.653)	<b>0,001</b>		
<i>Diabetes</i>	365 (14)	250 (13)	114 (16)	1.404 (1.092-1.805)	<b>0,008</b>		
<i>Obesidade</i>	169 (6)	106 (6)	63 (9)	1.826 (1.308-2.549)	<b>&lt;0,0001</b>		

LES, lúpus eritematoso sistêmico; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; UTI, unidade de terapia intensiva; SARS-COV2, coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; OR, *odds ratio*; (IC95%), intervalo de confiança de 95%

Os resultados estão apresentados em média  $\pm$  desvio padrão e n (%). \* excluído ano de 2019 (dados sobre vacinação não disponíveis em 2019)

A análise univariada dos possíveis fatores associados à internação em UTI está apresentada na **Tabela 8**. Observou-se maior risco de internação em UTI entre os pacientes com radiografia de tórax alterada (OR=1,65; IC95% 1,05-2,59; p=0,031) com necessidade de ventilação mecânica (OR=33,33; IC 95% 25-50; p<0,0001) e comorbidades associadas, como doença renal crônica (OR=1,56; IC95% 1,23-1,98; p<0,0001), doença neurológica crônica (OR=1,67; 95% IC 1,03-2,72; p=0,039) e obesidade (OR=1,55; IC95% 1,11-2,15; p=0,009). Houve menor risco de internação em UTI entre os pacientes com tempo de internação inferior a 11 dias (OR=0,29; IC95% 0,24-0,35; p<0,0001). Na análise multivariada, necessidade de ventilação mecânica (OR=33,33; IC 95% 25-50; p<0,0001) foi associada ao aumento do risco de

internação em UTI. Já um menor tempo de internação se associou a menor risco de internação em UTI.

**Tabela 8. Fatores de risco associados à necessidade de UTI em pacientes com LES internados por SRAG de 2015 a 2021: análise univariada e regressão logística multivariada ajustada por idade**

Características Clínicas e Demográficas	UTI			Análise Univariada		Análise Multivariada	
	Total n= 2374	Não n=1362	Sim n=1012	OR (IC95%)	p-valor	OR (IC95%)	p-valor
<b>Idade (anos)</b>	46,7 ± 15,9	46,4 ± 15,6	47,2 ± 16,2	1.00 (1.00-1.01)	0,248		
<b>Faixa Etária</b>							
<i>Até 47 anos</i>	1240 (52)	727 (53)	513 (51)	0.90 (0.76-1.06)	0,197		
<i>Acima de 48 anos</i>	1134 (48)	635 (47)	499 (49)	1 (cat ref)			
<b>Sexo Feminino</b>	2101 (89)	1201 (88)	900 (89)	1.08 (0.83-1.39)	0,572		
<b>Raça</b>							
<i>Branca</i>	990 (42)	569 (42)	421 (42)	1.04 (0.87-1.25)	0,656		
<i>Demais</i>	959 (40)	561 (41)	398 (39)	1 (cat ref)			
<i>Não Informado</i>	425 (18)	231 (17)	194 (19)				
<b>Região</b>							
<i>Norte</i>	130 (5)	70 (5)	60 (6)	1.26 (0.81-1.96)	0,297		
<i>Nordeste</i>	397 (17)	221 (16)	176 (17)	1.19 (0.85-1.66)	0,319		
<i>Sudeste</i>	1179 (50)	681 (50)	499 (49)	1.09 (0.81-1.47)	0,560		
<i>Sul</i>	450 (19)	259 (19)	191 (19)	1.10 (0.79-1.53)	0,583		
<i>Centro-Oeste</i>	217 (9)	130 (10)	87 (9)	1 (cat ref)			
<b>Vacinação Influenza*</b>							
<i>Sim</i>	261 (11)	168 (12)	94 (9)	0.94 (0.70-1.25)	0,659		
<i>Não</i>	766 (32)	479 (35)	286 (28)	1 (cat ref)			
<i>Não Informado</i>	1347 (57)	715 (52)	632 (62)				
<b>Raio-x de tórax alterado</b>	1401 (59)	809 (59)	592 (58)	1.65 (1.05-2.59)	<b>0,031</b>		
<b>Suporte Ventilatório</b>							
<i>Sem Suporte Ventilatório</i>	623 (26)	505 (37)	117 (12)	1 (cat ref)			
<i>Ventilação mecânica</i>	557 (23)	67 (5)	491 (48)	33,33 (25-50)	<b>&lt;0,0001</b>		
<i>Não Informado</i>	126 (5)	69 (5)	56 (6)			33,33 (16,67-50)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Diagnóstico Etiológico</b>							
<i>Influenza</i>	50 (2)	27 (2)	23 (2)	1.04 (0.59-1.83)	0,893		
<i>Outros vírus respiratórios</i>	15 (1)	9 (1)	6 (1)	0.76 (0.27-2.17)	0,613		
<i>Outros agentes etiológicos</i>	10 (0)	4 (0)	6 (1)	1.75 (0.49-6.30)	0,391		

continua

Características Clínicas e Demográficas	UTI			Análise Univariada		conclusão Análise Multivariada	
	Total n= 2374	Não n=1362	Sim n=1012	OR (IC95%)	p-valor	OR (IC95%)	p-valor
SARS-COV2	1225 (52)	671 (49)	553 (55)	1 (cat ref)			
Não especificado/não informado	1074 (45)	650 (48)	424 (42)				
<b>Tempo de Internação (dias)</b>	12,4 ± 13,8	9,4 ± 11,3	16,3 ± 15,6	1.05 (1.04-1.05)	<b>&lt;0,000</b> <b>1</b>		
<b>Faixa de Tempo de Internação</b>							
Até 10 dias	1123 (47)	758 (56)	365 (36)	0.29 (0.24-0.35)	<b>&lt;0,000</b> <b>1</b>		
Acima de 11 dias	742 (31)	280 (21)	462 (46)	1 (cat ref)		0.36 (0.25-0.51)	<b>&lt;0,000</b> <b>1</b>
<b>Comorbidades</b>							
Doença Cardiovascular Crônica	689 (29)	385 (28)	304 (30)	1.11 (0.92-1.34)	0,296		
Pneumopatia Crônica	103 (4)	56 (4)	47 (5)	1.23 (0.82-1.83)	0,319		
Doença Renal Crônica	347 (15)	168 (12)	178 (18)	1.56 (1.23-1.98)	<b>&lt;0,000</b> <b>1</b>		
Doença Hematológica Crônica	98 (4)	50 (4)	48 (5)	1.43 (0.95-2.16)	0,087		
Doença Hepática Crônica	40 (2)	23 (2)	17 (2)	1.04 (0.55-1.97)	0,894		
Imunossupressão	636 (27)	352 (26)	283 (28)	1.20 (0.99-1.46)	0,071		
Doença Neurológica Crônica	68 (3)	31 (2)	37 (4)	1.67 (1.03-2.72)	<b>0,039</b>		
Diabetes	335 (14)	189 (14)	146 (14)	1.10 (0.86-1.40)	0,455		
Obesidade	158 (7)	77 (6)	81 (8)	1.55 (1.11-2.15)	<b>0,009</b>		

UTI, unidade de terapia intensiva; LES, lupus eritematoso sistêmico; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; SARS-COV-2, coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; OR, *odds ratio*; (IC95%), intervalo de confiança de 95%

Os resultados estão apresentados em média ± desvio padrão e n (%). \*excluído ano de 2019 (dados sobre vacinação não disponíveis em 2019).

A **Tabela 9** mostra a análise univariada dos possíveis fatores associados à necessidade de ventilação mecânica. Houve maior risco de ventilação mecânica entre residentes na região norte do Brasil (OR=1,71; IC95% 1,07-2,73; p=0,025), pacientes com admissão em UTI (OR=19,4; IC95% 14,67-25,66; p<0,0001) com doença renal crônica (OR=1,53; IC95% 1,18-2,0; p=0,002), doença hematológica (OR=1,65; IC 95% 1,06-2,56; p=0,026), imunossupressão (OR=1,38; IC 95% 1,1-1,73; p=0,005), doença neurológica (OR=2,19 IC 95% 1,32-3,63; p=0,002) e obesidade (OR=1,75; IC95% 1,23-2,49; p=0,002). Houve menor risco de ventilação mecânica entre aqueles que receberam vacinação contra influenza (OR=0,61; IC 95% 0,42-0,89; p=0,011) e com tempo de internação inferior a 5 dias (OR=0,67; IC 95% 0,53-0,85 ; p=0,001). Na regressão logística multivariada, a necessidade de internação em UTI (OR=23,74; IC95% 14,81-38,07; p<0,0001) associou-se independentemente com a necessidade de ventilação mecânica. Na regressão logística multivariada, desconsiderando a

internação em UTI, o menor tempo de internação ( $\leq 4$  dias) se associou a um menor risco de ventilação mecânica.

**Tabela 9. Fatores de risco associados à necessidade de ventilação mecânica em pacientes com LES internados por SRAG de 2015 a 2021: análise univariada e regressão logística multivariada ajustada por idade**

Características Clínicas e Demográficas	VENTILAÇÃO MECÂNICA			Análise Univariada		Análise Multivariada		Análise Multivariada (desconsiderando internação em UTI)	
	Total n=2359	Não n= 1791	Sim n=568	OR (IC95%)	p-valor	OR (IC95%)	p-valor	OR (IC95%)	p-valor
<b>Idade (anos)</b>	46,8 ± 15,8	46,8 ± 15,8	46,7 ± 15,9	1.00 (0.99-1.01)	0,902				
<b>Faixa Etária</b>									
Até 52 anos	1501 (64)	1131 (63)	370 (65)	1.08 (0.89-1.32)	0,426				
Acima de 53 anos	858 (36)	659 (37)	199 (35)	1 (cat ref)					
<b>Sexo Feminino</b>	2094 (89)	1589 (89)	505 (89)	1.02 (0.75-1.38)	0,905				
<b>Raça</b>									
Branca	990 (42)	752 (42)	237 (42)	0.98 (0.80-1.21)	0,867				
Demais	954 (40)	722 (40)	232 (41)	1 (cat ref)					
Não Informado	415 (18)	316 (18)	99 (17)						
<b>Região</b>									
Norte	138 (6)	89 (5)	48 (8)	1.71 (1.07-2.73)	<b>0,025</b>				
Nordeste	389 (17)	294 (16)	95 (17)	1.02 (0.69-1.50)	0,925				
Sudeste	1164 (49)	918 (51)	246 (43)	0.85 (0.60-1.19)	0,339				
Sul	452 (19)	324 (18)	128 (22)	1.25 (0.86-1.81)	0,247				
Centro-Oeste	217 (9)	165 (9)	52 (9)	1 (cat ref)					
<b>Vacinação Influenza*</b>									
Sim	264 (11)	224 (13)	40 (7)	0.61 (0.42-0.89)	<b>0,011</b>				
Não	766 (32)	595 (33)	171 (30)	1 (cat ref)					
Não Informado	1329 (56)	972 (54)	358 (63)						
<b>Raio-x de tórax alterado</b>	1420 (60)	1059 (59)	361 (64)	1.69 (0.97-2.94)	0,065				
<b>Internação em UTI</b>	961 (41)	473 (26)	489 (86)	19.40 (14.67-25.66)	<b>&lt;0,0001</b>	23.74 (14.81-38.07)	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>Diagnóstico Etiológico</b>									
Influenza	49 (2)	35 (2)	14 (3)	1.16 (0.62-2.17)	0,645				
Outros vírus respiratórios	14 (1)	10 (1)	4 (1)	1.05 (0.32-3.46)	0,939				
Outros agentes etiológicos	10 (0)	6 (0)	4 (1)	1.82 (0.52-6.42)	0,353				
SARS-COV2	1229 (52)	907 (51)	322 (57)	1 (cat ref)					
Não especificado/não informado	1057 (45)	832 (46)	225 (39)						
<b>Tempo de Internação (dias)</b>	12,4 ± 13,8	11 ± 12,1	16,4 ± 17,2	1.03 (1.02-1.03)	<b>&lt;0,0001</b>				
<b>Faixa de Tempo de Internação</b>									
Até 4 dias	532 (23)	419 (23)	114 (20)	0.67 (0.53-0.85)	<b>0,001</b>			0.58 (0.40-0.84)	<b>0,004</b>
Acima de 5 dias	1303 (55)	928 (52)	376 (66)	1 (cat ref)					<i>continua</i>

Características Clínicas e Demográficas	VENTILAÇÃO MECÂNICA			Análise Univariada		Análise Multivariada		conclusão Análise Multivariada (desconsiderando internação em UTI)	
	Total	Não	Sim	OR (IC95%)	p-valor	OR (IC95%)	p-valor	OR (IC95%)	p-valor
	n=2359	n= 1791	n=568						
<b>Comorbidades</b>									
<i>Doença Cardiovascular Crônica</i>	678 (29)	504 (28)	174 (31)	1.14 (0.91-1.42)	0,247				
<i>Pneumopatia Crônica</i>	104 (4)	79 (4)	24 (4)	0.99 (0.62-1.59)	0,977				
<i>Doença Renal Crônica</i>	335 (14)	231 (13)	104 (18)	1.53 (1.18-2.00)	<b>0,002</b>				
<i>Doença Hematológica Crônica</i>	100 (4)	68 (4)	32 (6)	1.65 (1.06-2.56)	<b>0,026</b>				
<i>Doença Hepática Crônica</i>	43 (2)	30 (2)	13 (2)	1.40 (0.72-2.72)	0,322				
<i>Imunossupressão</i>	634 (27)	459 (26)	175 (31)	1.38 (1.10-1.73)	<b>0,005</b>				
<i>Doença Neurológica Crônica</i>	67 (3)	40 (2)	27 (5)	2.19 (1.32-3.63)	<b>0,002</b>				
<i>Diabetes</i>	328 (14)	246 (14)	82 (14)	1.08 (0.81-1.42)	0,614				
<i>Obesidade</i>	160 (7)	107 (6)	53 (9)	1.75 (1.23-2.49)	<b>0,002</b>				

LES, lúpus eritematoso sistêmico; SRAG, síndrome respiratória aguda grave; UTI, unidade de terapia intensiva; SARS-COV2, coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; OR, *odds ratio*; (IC95%), intervalo de confiança de 95%

Os resultados estão apresentados em média ± desvio padrão e n (%).

\* excluído ano de 2019 (dados sobre vacinação não disponíveis em 2019)

## **5. DISCUSSÃO**

## 5. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a avaliar as tendências de desfechos graves da SRAG ao longo do tempo em pacientes com LES no Brasil usando um sistema nacional de vigilância epidemiológica durante o período de 2015 a 2021. As taxas de mortalidade ajustadas por idade associadas à SRAG permaneceram altas e estáveis no período de 2015 a 2019, com um aumento significativo em 2021 tanto em pacientes com LES quanto no grupo sem LES, enquanto a taxa de ventilação mecânica diminuiu durante 2020 e 2021 em ambos os grupos. É importante observar que, os pacientes com LES tiveram taxas de mortalidade e internação em UTI mais altas do que os pacientes sem LES especialmente durante 2020 e 2021 (pandemia de COVID-19). Idade avançada, raça não caucasiana, internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica e ausência de vacinação contra influenza foram os principais fatores associados à morte entre pacientes com LES hospitalizados com SRAG.

A SRAG é caracterizada pela superexpressão da resposta inflamatória sistêmica por várias causas, incluindo infecções, tornando essa condição patogênicamente muito semelhante ao LES <sup>(14)</sup>. Essa síndrome é uma forma de edema pulmonar não cardiogênico, decorrente de lesão alveolar secundária a um processo inflamatório de origem pulmonar ou sistêmica <sup>(22)</sup>. A sepse pulmonar grave é o fator de risco mais comum para o desenvolvimento da síndrome e, juntamente com a broncoaspiração, tem a maior mortalidade associada <sup>(22)</sup>. Importante ressaltar que Kim et al. demonstraram anteriormente que 3,5% dos pacientes com LES tinham as características clínicas e fisiológicas da SRAG e que essa complicação estava associada a uma alta taxa de letalidade em pacientes com LES <sup>(16)</sup>. Essas observações sugerem que a SRAG é um evento pré-morte comum no LES. De fato, observamos neste estudo que mais de um quarto dos pacientes com LES hospitalizados com SRAG evoluíram para óbito, com um risco de óbito ~70% maior em comparação com a população sem LES. Semelhante a este achado, Bertoglio et al demonstraram, recentemente, um aumento de 74% no risco de morte e 39% no risco de desfecho grave em pacientes com LES em comparação com pacientes sem LES hospitalizados com SRAG devido a COVID-19 <sup>(17)</sup>.

A partir de 2020, com o surgimento da pandemia de COVID-19, houve um aumento significativo no número de casos de SRAG registrados no SIVEP-GRIPE,

com um total de casos superior ao acumulado dos quatro anos anteriores, sendo ~200.000 casos de SRAG notificados de 2015 a 2019 e mais de 2 milhões de casos de 2020 a 2021. Essa tendência se mantém também entre os pacientes com LES; de 2015 a 2019, foram relatadas 223 internações por SRAG em pacientes com LES, e houve um aumento de 10 vezes no período 2020-2021.

Durante o período pré-COVID19, de 2015 a 2019, as taxas de mortalidade ajustadas por idade de pacientes com LES hospitalizados com SRAG permaneceram estáveis, em torno de 25%; e, apesar de estatisticamente não significativas, as taxas de mortalidade ajustadas por idade de pacientes com LES hospitalizados com SRAG permaneceram cerca de 10% acima da taxa de mortalidade do grupo sem LES. Excepcionalmente, em 2015, a taxa de mortalidade dos pacientes sem LES foi maior do que a dos pacientes com LES, provavelmente devido ao baixo número de casos notificados com SRAG naquele ano. Analisando o período da pandemia (2020 a 2021), houve uma tendência de aumento das taxas de mortalidade em ambos os grupos. O risco de óbito entre os pacientes com LES foi particularmente aumentado entre os internados em UTI e naqueles com necessidade de ventilação mecânica. Em contraste, um menor risco de morte foi associado a idade mais jovem, raça caucasiana e vacinação prévia contra influenza. De forma semelhante, a idade avançada e a raça negra já haviam sido associadas à mortalidade por infecção hospitalar em pacientes com lúpus<sup>(23)</sup>. No contexto da pandemia de COVID-19, Gianfrancesco et al relataram anteriormente um risco aumentado de hospitalização associada a COVID-19 entre pacientes reumáticos com mais de 65 anos (OR = 2,56)<sup>(24)</sup>. Além disso, raças não caucasianas já haviam sido associadas a um risco significativamente maior de hospitalização por COVID-19 na população em geral<sup>(25)</sup>.

A taxa de internação em UTI permaneceu estável durante todo o período do estudo, sendo maior entre os pacientes com LES (39%) do que no grupo sem LES (31%) ao longo de 2015 a 2021, com um incremento de ~15% nessas diferenças em 2020 e ~ 11% em 2021. Importante ressaltar que a porcentagem de pacientes com LES internados em UTI no presente estudo foi semelhante à relatada em pacientes com LES e COVID-19 grave<sup>(17,26)</sup> e muito maior do que os valores descritos em estudos anteriores que incluíram causas gerais de hospitalizações na população com LES<sup>(27)</sup>.



Encontramos, como fatores associados a maior risco de internação em UTI, a necessidade de ventilação mecânica e o tempo de internação superior a 10 dias. De forma semelhante, Pires da Rosa et al demonstraram que o tempo de internação mais longo foi associado à internação na UTI entre pacientes com LES em uma análise de hospitalizações por um período de 20 anos na Catalunha <sup>(27)</sup>.

Curiosamente, a taxa de ventilação mecânica diminuiu significativamente dos anos pré-COVID-19 (2015-2019) para o período da pandemia de COVID-19 (2020-2021), o que possivelmente pode estar relacionado às recomendações para o uso de cateter nasal de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva em casos de desconforto respiratório e/ou hipoxemia com base em evidências especializadas no contexto de recursos limitados durante a pandemia <sup>(28)</sup>. No entanto, durante o período de 2015 a 2021, os pacientes com LES tiveram taxas de ventilação mecânica aproximadamente 50% maiores do que os pacientes não lúpicos, compatível com os desfechos limitados previamente reportados nessa população <sup>(16)</sup>.

No presente estudo, pacientes com LES apresentaram mais comorbidades associadas do que o grupo sem LES hospitalizados com SRAG; essas comorbidades incluem doença cardiovascular crônica, doença renal crônica, imunossupressão, doença hematológica crônica e doença hepática crônica. Esses achados também foram demonstrados em um estudo anterior de pacientes reumáticos com COVID-19 que identificou hipertensão, doença pulmonar, diabetes, doença cardiovascular e insuficiência renal crônica como fatores de risco associados à hospitalização <sup>(24)</sup>.

Em relação à vacinação contra influenza, apesar de uma cobertura em torno de 90% na população brasileira de alto risco durante todo o período do estudo (29), ela foi baixa (menos de 40%) entre os pacientes com LES internados com SRAG, com queda adicional em 2021. Isso pode ser um reflexo de uma provável priorização da imunização contra SARS-CoV-2 durante aquele ano. Dados recentes também sugeriram uma associação entre a vacinação contra influenza e melhores desfechos, mesmo na infecção por COVID-19. Fink et al demonstraram que pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil que haviam recebido vacina recente contra influenza apresentaram menor probabilidade de morte, necessidade de tratamento intensivo e ventilação mecânica <sup>(30)</sup>. Da mesma forma, Zanettini et al mostraram que uma maior cobertura vacinal contra influenza foi associada a menores taxas de

mortalidade por COVID-19 <sup>(31)</sup>, e Conlon et al também demonstraram que pacientes vacinados contra influenza com teste positivo para COVID-19 tinham menor probabilidade de hospitalização ou necessidade de ventilação mecânica e tiveram menor tempo de internação <sup>(32)</sup>.

Os pontos fortes do nosso estudo incluem um tamanho de amostra grande e representativo, característico das internações brasileiras, com uma análise em escala nacional de todos os pacientes com LES e SRAG. Todos os dados dos casos foram inseridos por profissionais de saúde no sistema de banco de dados eletrônico de notificação compulsória durante o período de 2015 a 2021, incluindo casos de serviços públicos e privados de todas as regiões brasileiras, sugerindo que nossos achados são mais generalizáveis do que um estudo de único centro ou região. O pareamento dos grupos de análise por sexo, idade e região geográfica foi essencial, uma vez que esses parâmetros foram associados de forma independente ao risco de morte em pacientes com LES <sup>(23)</sup>.

No entanto, algumas limitações devem ser consideradas. Em primeiro lugar, o estudo se baseia exclusivamente em uma análise retrospectiva de dados de registros, sem detalhes clínicos ou informações específicas sobre medicamentos em uso, o que impossibilita a avaliação do grau de atividade do LES ou do nível de imunossupressão dos pacientes. Além disso, não houve padronização na definição de lúpus dentro do sistema de notificação. Por fim, ressalta-se a possibilidade de subnotificação de casos de SRAG no período pré-COVID, quando havia menor vigilância ativa e testagem de infecções respiratórias, resultando em notificações incompletas e possivelmente subestimadas. Esse fenômeno é reconhecido em diversos cenários de vigilância epidemiológica, em que casos de SRAG de etiologias variadas podem não ter sido adequadamente reportados por falta de sensibilização ou limitação de recursos e testes diagnósticos disponíveis na época, o que também pode ter influenciado os resultados obtidos.<sup>(33)</sup>

## **6. CONCLUSÕES**

## 6. CONCLUSÕES

- Demonstramos frequências de mortalidade altas e estáveis em pacientes com LES hospitalizados por SRAG em comparação com a população geral até a pandemia de COVID-19. Durante a pandemia de COVID-19 (2020 a 2021), houve um aumento significativo das taxas de mortalidade e internação em UTI em pacientes com LES, que foram superiores às de pacientes sem LES.
- Pacientes com LES internados com SRAG devem ser considerados um subgrupo com pior evolução, com maior risco de morte, principalmente naqueles com idade avançada, raça não caucasiana, admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica e não vacinados contra influenza.
- Este estudo de escala nacional de SRAG na população com LES pode trazer informações valiosas sobre programas e políticas de saúde pública.

## **7. REFERÊNCIAS**

## 7. REFERÊNCIAS

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299-308.
2. Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, Teh CL, Arden N, Chng HH. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus*. 2003;12(9):672-6.
3. Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(4):234-9.
4. Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalizations and mortality. *Lupus*. 2009;18(8):682-9.
5. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1559-65.
6. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60(2):221-5.
7. Lee J, Dhillon N, Pope J. All-cause hospitalizations in systemic lupus erythematosus from a large Canadian referral centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(5):905-9.
8. Feldman CH, Marty FM, Winkelmayr WC, Guan H, Franklin JM, Solomon DH, et al. Comparative Rates of Serious Infections Among Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressive Medications. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):387-97.
9. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*. 2019;28(9):1101-10.
10. Jung JY, Yoon D, Choi Y, Kim HA, Suh CH. Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2019;9(1):9704.
11. Staples PJ, Gerding DN, Decker JL, Gordon RS, Jr. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1974;17(1):1-10

12. Mac Sweeney R, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016; 388: 2416–30
13. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788–800.
14. Fernandez-Bustamante A, Repine JE. Chronic inflammatory diseases and the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Curr Pharm Des*. 2014;20(9):1400-8.
15. Andonopoulos AP, Adult respiratory distress syndrome: an unrecognized premortem event in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 1991,30(5):346–348
16. Kim WU, Kim SI, Yoo WH, Park JH, Min JK, Kim SC, Hong YS, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY. Adult respiratory distress syndrome in systemic lupus erythematosus causes and prognostic factors: a single center, retrospective study. *Lupus*. 1999;8(7):552-7.
17. Bertoglio IM, Valim JML, Daffre D, Aikawa NE, Silva CA, Bonfá E, Ugolini-Lopes MR. Poor Prognosis of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome in Lupus Erythematosus: Nationwide Cross-Sectional Population Study Of 252 119 Patients. *ACR Open Rheumatol*. 2021 Nov;3(11):804-811.
18. DATASUS, Ministério da Saúde SRAG 2013-2018 Banco de dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave. Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave SRAG 2013 -2018. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2012-a-2018> [acessado em 10 de setembro de 2020]
19. DATASUS, Ministério da Saúde SRAG 2019 Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave. Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave SRAG 2019. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2019>. [acessado em 8 de setembro de 2020]
20. DATASUS, Ministério da Saúde SRAG 2020 Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020>. [acessado em 6 de janeiro de 2021].
21. DATASUS, Ministério da Saúde: Definição de caso e notificação. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao> [acessado em 8 de setembro de 2020]

22. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005; 353:1685–93
23. Singh JA, Cleveland JD. Hospitalized Infections in Lupus: A Nationwide Study of Types of Infections, Time Trends, Health Care Utilization, and In-Hospital Mortality. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):617-630.
24. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, Izadi Z, Jacobsohn L, Katz P, Lawson-Tovey S, Mateus EF, Rush S, Schmajuk G, Simard J, Strangfeld A, Trupin L, Wysham KD, Bhana S, Costello W, Grainger R, Hausmann JS, Liew JW, Sirotych E, Sufka P, Wallace ZS, Yazdany J, Machado PM, Robinson PC; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020. Jul;79(7):859-866.
25. Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Kirley PD, Alden NB, Yousey-Hindes K, Anderson EJ, Ryan PA, Kim S, Lynfield R, Torres SM, Barney GR, Bennett NM, Sutton M, Talbot HK, Hill M, Hall AJ, Fry AM, Garg S, Kim L; COVID-NET Surveillance Team. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 1;72(11):e695-e703.
26. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, Roumier M, Cohen-Aubart F, Amador-Borrero B, et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:837–9
27. Rosa GPD, Ortega MF, Teixeira A, Espinosa G, Cervera R. Causes and factors related to hospitalizations in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of a 20-year period (1995-2015) from a single referral centre in Catalonia. *Lupus*. 2019 Aug;28(9):1158-1166.
28. Jin YH, Zhan QY, Peng ZY, Ren XQ, Yin XT, Cai L, et al; Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM); Chinese Research Hospital Association (CRHA). Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19:



- An evidence-based clinical practice guideline (updated version). *Mil Med Res*. 2020 Sep 4;7(1):41.
29. DATASUS, Ministério da Saúde: Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: <https://sipni-gestao.datasus.gov.br/si-pni-web/faces/relatorio/consolidado/vacinometroInfluenza.jsf> [acessado em 19 de fevereiro de 2023]
30. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grisi S, Ferrer APS, Daubenberger C, Brentani A. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid Based Med*. 2020 Dec 11:bmjebm-2020-111549.
31. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, Parmigiani G, Marchionni L. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. *medRxiv* [Preprint]. 2020 Jun 26:2020.06.24.20129817.
32. Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Hofmann Bowman MA. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control*. 2021 Jun;49(6):694-700.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica [Internet]. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 406 p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/arquivos/2021/guias-e-manuais/guia-de-vigilancia-epidemiologica-final.pdf>. [acessado em 28 jan 2025]

## **8. ANEXOS**

## 8. ANEXOS

## 8.1 Anexo A - Ficha de notificação compulsória de SRAG (2015-2018)

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - DESTINADA PARA UNIDADES COM INTERNAÇÃO				
<b>SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) - INTERNADA OU ÓBITO POR SRAG CID - J11</b>				
<b>VIGILÂNCIA DE INFLUENZA POR MEIO DE SRAG-INTERNADA OU ÓBITO POR SRAG:</b> indivíduo de qualquer idade, INTERNADO com SÍNDROME GRIPAL <sup>1</sup> e que apresente Dispneia OU Saturação de O <sub>2</sub> <95% OU Desconforto Respiratório. Deve ser registrado o óbito por SRAG independente de internação.				
<b>DADOS DA UNIDADE DE SAÚDE, DO INDIVÍDUO E DE SUA RESIDÊNCIA</b>				
1. Data do preenchimento		2. UF	3. Município de registro do caso	
			Código (IBGE)	
4. Unidade de Saúde de identificação do caso (hospital, PS, UPA, policlínica)			Código (CNES)	5. Data dos Primeiros Sintomas
6. Nome			7. Número do Cartão SUS	
8. Data de Nascimento	9. (ou) Idade	10. Sexo	11. Gestante	
		M - Masculino F - Feminino	1. 1º Trimestre 2. 2º Trimestre 3. 3º Trimestre 4. Idade Gestacional Ignorada 5. Não 6. Não se aplica 9. Ignorado	
12. Raça/Cor	13. Escolaridade		14. Nome da Mãe	
1. Branca 2. Preta 3. Amarela 4. Parda 5. Indígena 9. Ignorado	0. Analfabeto 1. Fundamental (1-9 anos) 2. Médio (1-3 anos) 3. Superior 9. Ignorado 10. Não se aplica			
15. UF	16. Município de Residência		Código (IBGE)	17. Distrito
18. Bairro		19. Logradouro (rua, avenida,...)		Código
20. Número		21. Complemento (edifício, apartamento, casa, ...)		
22. Ponto de Referência				23. CEP
24. (DDD) Telefone		25. Zona	26. País (se residente fora do Brasil)	
		1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		
<b>ANTECEDENTES E HISTÓRICO DA INTERNAÇÃO OU DO ÓBITO</b>				
27. Recebeu Vacina contra Gripe nos últimos 12 meses?				28. Se sim, data da última dose
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				
29. Principais sinais e sintomas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				
<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dor de Garganta <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Mialgia <input type="checkbox"/> Saturação de O <sub>2</sub> < 95% <input type="checkbox"/> Desconforto respiratório <input type="checkbox"/> Outros sinais e sintomas importantes: _____				
30. Fatores de Risco 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				
<input type="checkbox"/> Pneumopatias Crônicas <input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular Crônica <input type="checkbox"/> Imunodeficiência/Imunodepressão <input type="checkbox"/> Doença Hepática Crônica <input type="checkbox"/> Doença Neurológica Crônica <input type="checkbox"/> Doença Renal Crônica <input type="checkbox"/> Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Puerpério (até 42 dias do parto) <input type="checkbox"/> Obesidade. Se sim, especifique: IMC = _____ <input type="checkbox"/> Outros fatores de risco relacionados com a SRAG: _____				
31. Uso de antiviral?				32. Data de início do tratamento
1 - Não usou    2 - Oseltamivir    3 - Zanamivir 4 - Outro, especifique: _____    9. Ignorado				
33. Ocorreu internação?	34. Data da internação	35. UF	36. Município da unidade de internação	
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			Código (IBGE)	
37. Nome da unidade de saúde da internação (Hospital, Pronto-Socorro, UPA, Policlínica)				Código (CNES)
38. Raio X de Tórax (registrar preferencialmente o mais sugestivo para o diagnóstico de SRAG)				39. Data do Raio X
1. Normal    2. Infiltrado intersticial    3. Consolidação    4. Misto 5. Outro: _____    6. Não realizado    9. Ignorado				
40. Fez uso de suporte ventilatório?				
1. Não usou    2. Sim, invasivo    3. Sim, não invasivo    9. Ignorado				
41. Foi Internado em Unidade de Terapia Intensiva?				42. Data de entrada na UTI
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				
				43. Data de saída na UTI

## DADOS LABORATORIAIS

<p>44. Coletou que tipo de amostra?</p> <input type="checkbox"/> 1. Não coletou   2. Secreção de oro e nasofaringe   3. Tecido post-mortem <input type="checkbox"/> 4. Lavado Bronco-alveolar   5. Outro, especifique: _____ <input type="checkbox"/> 9- Ignorado	<p>45. Data da Coleta</p> <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table>										

46. Metodologia realizada: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado																																
<input type="checkbox"/> IFI Data do Resultado - IFI <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table>											<input type="checkbox"/> RT-PCR Tipo de RT-PCR: <input type="checkbox"/> 1. Convencional   2. Em tempo real Data do Resultado - RT-PCR <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table>											<input type="checkbox"/> Outro método, especifique (ex. cultura): _____ Data do Resultado do outro método <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table>										

47. Diagnóstico Etiológico:

1 - Positivo   2 - Negativo   3 - Inconclusivo   4 - Não realizado

<input type="checkbox"/> Influenza A <input type="checkbox"/> Influenza B	<b>Se positivo para influenza A, qual subtipo:</b> <input type="checkbox"/> 1- Influenza A(H1N1)pdm09   2- Influenza A/H1 sazonal   3- Influenza A/H3 sazonal <input type="checkbox"/> 4- Influenza A não subtipado   5- Influenza A/H3N2v <input type="checkbox"/> 6- Outro subtipo de Influenza A, especifique: _____	Outros agentes etiológicos respiratórios: <input type="checkbox"/> Vírus Sincicial Respiratório (VSR) <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus ou agente etiológico, especifique: _____
--	--	--

## CONCLUSÃO

<p>48. Classificação final da SRAG - Internada ou Óbito por SRAG</p> <p>1. SRAG por Influenza   2. SRAG por outros vírus respiratórios  <input type="checkbox"/> 3. SRAG por outros agentes etiológicos, especifique: _____  <input type="checkbox"/> 4. SRAG não especificada</p>	<p>49. Critério de Confirmação</p> <p>1. Laboratorial   2. Clínico-Epidemiológico   3. Clínico</p> <input type="checkbox"/>
--	---

<p>50. Evolução clínica</p> <p>1. Recebeu alta por cura   <input type="checkbox"/>          2. Evolveu para óbito          9. Ignorado</p>	<p>51. Data da alta ou óbito</p> <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table>											<p>52. Data do Encerramento</p> <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table>										

## ORIENTAÇÕES SOBRE A VIGILÂNCIA SÍNDROMICA DE INFLUENZA

1. CONCEITO DE SÍNDROME GRIPAL (PROTOCOLO DE TRATAMENTO):  
 - > 6 meses de idade: febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhado de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia.  
 - < 6 meses de idade: febre de início súbito mesmo que referida e sintomas respiratórios.  
 Obs.: maiores informações acesse o Protocolo de Tratamento em [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs).

- Não aguardar resultado laboratorial para registrar a ficha no Sinan Influenza On-Line.
- Lembrar de atualizar a evolução no encerramento da investigação.
- No caso de co-infecção, priorizar o resultado de Influenza para a Classificação Final.
- A ficha deve ser disponibilizada somente em Unidades Hospitalares ou unidades de saúde com estrutura para internação.

## ANOTAÇÕES

--

## DADOS DO RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO (PARA CONTROLE LOCAL)

UF	Município	Nome da Unidade	Código da Unidade de Saúde
Nome		Função	Assinatura

## 8.2 Anexo B - Ficha de notificação compulsória de SRAG (2019)


 MINISTÉRIO DA SAÚDE  
 SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE

SIVEP Gripe

FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO

Nº

**CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO):**
 Indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de O<sub>2</sub> < 95% ou desconforto respiratório ou que evoluiu para óbito por SRAG independente de internação.

1	Data do preenchimento da ficha de notificação:	2	Data de 1 <sup>os</sup> sintomas da SRAG:
3	UF:	4	Município:
			Código (IBGE):
5	Unidade de Saúde:		Código (CNES):
6	CPF do cidadão: _____		
7	Nome:	8	Sexo: <input type="checkbox"/> 1-Masculino 2-Feminino 9-Ignorado
9	Data de nascimento:	10	(ou) Idade: _____ 1-Dia 2-Mês 3-Ano _____
12	Raça/Cor: <input type="checkbox"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	11	Gestante: <input type="checkbox"/> 1-1 <sup>o</sup> Trimestre 2-2 <sup>o</sup> Trimestre 3-3 <sup>o</sup> Trimestre 4-Idade Gestacional Ignorada 5-Não 6-Não se aplica 9-Ignorado
13	Se indígena, qual etnia?		
14	Escolaridade: <input type="checkbox"/> 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1 <sup>o</sup> ciclo (1 <sup>a</sup> a 5 <sup>a</sup> série) 2-Fundamental 2 <sup>o</sup> ciclo (6 <sup>a</sup> a 9 <sup>a</sup> série) 3-Médio (1 <sup>o</sup> ao 3 <sup>o</sup> ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado		
15	Nome da mãe:		
16	CEP: _____	18	Município:
17	UF: _____		Código (IBGE): _____
19	Bairro:	20	Logradouro (Rua, Avenida, etc.):
		21	Nº:
22	Complemento (apto, casa, etc...):	23	(DDD) Telefone: _____
24	Zona: <input type="checkbox"/> 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado	25	País: (se residente fora do Brasil)
26	É caso proveniente de surto de SG que evoluiu para SRAG? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
27	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-ignorado		
28	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves ou suínos? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-ignorado		
29	Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-ignorado <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dor de Garganta <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Desconforto Respiratório <input type="checkbox"/> Saturação O <sub>2</sub> <95% <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Outros _____		
30	Possui fatores de risco/comorbidades? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-ignorado Se sim, qual(is)? (Marcar X) <input type="checkbox"/> Puérpera (até 45 dias do parto) <input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular Crônica <input type="checkbox"/> Doença Hematológica Crônica <input type="checkbox"/> Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Doença Hepática Crônica <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Doença Neurológica Crônica <input type="checkbox"/> Outra Pneumopatia Crônica <input type="checkbox"/> Imunodeficiência/Imunodepressão <input type="checkbox"/> Doença Renal Crônica <input type="checkbox"/> Obesidade, IMC _____ <input type="checkbox"/> Outros _____		
31	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	32	Data da vacinação: _____
	Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		Se sim, data: _____
	a mãe amamenta a criança? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
	Se >= 6 meses e <= 8 anos: Data da dose única 1/1: _____ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores) Data da 1 <sup>a</sup> dose: _____ (1 <sup>a</sup> dose para crianças vacinadas pela primeira vez) Data da 2 <sup>a</sup> dose: _____ (2 <sup>a</sup> dose para crianças vacinadas pela primeira vez)		

Dados de Atendimento	33	Usou antiviral para gripe? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	34	Qual antiviral? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____	35	Data início do tratamento ____ ____ ____
	36	Houve internação? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	37	Data da internação por SRAG: ____ ____ ____	38	UF de internação: ____ ____
	39	Município de internação: _____	Código (IBGE): ____ ____ ____ ____ ____ ____			
	40	Unidade de Saúde de internação: _____	Código (CNES): ____ ____ ____ ____ ____ ____			
	41	Internado em UTI? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	42	Data da entrada na UTI: ____ ____ ____	43	Data da saída da UTI: ____ ____ ____
	44	Uso de suporte ventilatório: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado	45	Raio X de Tórax: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	46	Data do Raio X: ____ ____ ____
	47	Coletou amostra? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	48	Data da coleta: ____ ____ ____	49	Tipo de amostra: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Broco-alveolar 3-Tecido <i>post-mortem</i> 4-Outra, qual? _____ 9-Ignorado
Dados Laboratoriais	50	Nº Requisição do GAL: _____				
	51	Resultado da IF/outro método que não seja Biologia Molecular: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	52	Data do resultado da IF/outro método que não seja Biologia Molecular: ____ ____ ____		
	53	Agente Etiológico – IF/outro método que não seja Biologia Molecular: Positivo para Influenza? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1- Influenza A 2- Influenza B Positivo para outros vírus? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> Vírus Sincial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	54	Laboratório que realizou IF/outro método que não seja Biologia Molecular: _____ Código (CNES): ____ ____ ____ ____ ____ ____				
	55	Resultado da RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	56	Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: ____ ____ ____		
	57	Agente Etiológico – RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1- Influenza A 2- Influenza B Influenza A, qual subtipo? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H3N2 3-Influenza A não subtipado 4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____ Influenza B, qual linhagem? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Victoria 2-Yamagata 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____ Positivo para outros vírus? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> Vírus Sincial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 4 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Metapneumovírus <input type="checkbox"/> Bocavírus <input type="checkbox"/> Rinovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	58	Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____ Código (CNES): ____ ____ ____ ____ ____ ____				
Conclusão	59	Classificação final do caso: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual _____ 4-SRAG não especificado			60	Critério de Encerramento: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Laboratorial 2-Vínculo-Epidemiológico 3-Clinico
	61	Evolução do Caso: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Cura 2-Óbito 9-Ignorado	62	Data da alta ou óbito: ____ ____ ____	63	Data do Encerramento: ____ ____ ____
64 OBSERVAÇÕES:						
65 Profissional de Saúde Responsável: _____				66 Registro Conselho/Matrícula: ____ ____ ____ ____ ____ ____		

## 8.3 Anexo C - Ficha de notificação compulsória de SRAG (2020-2021)


 MINISTÉRIO DA SAÚDE  
 SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE

SIVEP Gripe

FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO

Nº

**CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO):**
 Indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de O<sub>2</sub> < 95% ou desconforto respiratório ou que evoluiu para óbito por SRAG independente de internação.

1	Data do preenchimento da ficha de notificação:	2	Data de 1 <sup>os</sup> sintomas da SRAG:
3	UF:	4	Município:
			Código (IBGE):
5	Unidade de Saúde:		Código (CNES):
6	CPF do cidadão: _____		
7	Nome:	8	Sexo: _____ 1-Masculino 2-Feminino 9-Ignorado
9	Data de nascimento:	10	(ou) Idade: _____ 1-Dia 2-Mês 3-Ano _____
12	Raça/Cor: _____ 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	11	Gestante: _____ 1-1 <sup>o</sup> Trimestre 2-2 <sup>o</sup> Trimestre 3-3 <sup>o</sup> Trimestre 4-Idade Gestacional Ignorada 5-Não 6-Não se aplica 9-Ignorado
13	Se indígena, qual etnia?		
14	Escolaridade: _____ 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1 <sup>o</sup> ciclo (1 <sup>a</sup> a 5 <sup>a</sup> série) 2-Fundamental 2 <sup>o</sup> ciclo (6 <sup>a</sup> a 9 <sup>a</sup> série) 3-Médio (1 <sup>o</sup> ao 3 <sup>o</sup> ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado		
15	Nome da mãe: _____		
16	CEP: _____	18	Município:
17	UF: _____		Código (IBGE): _____
19	Bairro:	20	Logradouro (Rua, Avenida, etc.):
		21	Nº:
22	Complemento (apto, casa, etc...):	23	(DDD) Telefone: _____
24	Zona: _____ 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado	25	País: (se residente fora do Brasil)
26	É caso proveniente de surto de SG que evoluiu para SRAG? _____ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
27	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? _____ 1-Sim 2-Não 9-ignorado		
28	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves ou suínos? _____ 1-Sim 2-Não 9-ignorado		
29	Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-ignorado _____  Febre _____  Tosse _____  Dor de Garganta _____  Dispneia _____  Desconforto Respiratório _____  Saturação O <sub>2</sub> <95% _____  Diarreia _____  Vômito _____  Outros _____		
30	Possui fatores de risco/comorbidades? _____ 1-Sim 2-Não 9-ignorado Se sim, qual(is)? (Marcar X) _____  Puérpera (até 45 dias do parto) _____  Doença Cardiovascular Crônica _____  Doença Hematológica Crônica _____  Síndrome de Down _____  Doença Hepática Crônica _____  Asma _____  Diabetes mellitus _____  Doença Neurológica Crônica _____  Outra Pneumopatia Crônica _____  Imunodeficiência/Imunodepressão _____  Doença Renal Crônica _____  Obesidade, IMC _____ _____  Outros _____		
31	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha?	32	Data da vacinação:
	_____  1-Sim 2-Não 9-Ignorado		_____ _____ _____
	Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? _____ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		Se sim, data: _____ _____ _____
	a mãe amamenta a criança? _____ 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
	Se >= 6 meses e <= 8 anos: Data da dose única 1/1: _____ _____ _____  (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores) Data da 1 <sup>a</sup> dose: _____ _____ _____  (1 <sup>a</sup> dose para crianças vacinadas pela primeira vez) Data da 2 <sup>a</sup> dose: _____ _____ _____  (2 <sup>a</sup> dose para crianças vacinadas pela primeira vez)		

Dados de Atendimento	33	Usou antiviral para gripe? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado	34	Qual antiviral? <input type="checkbox"/>   1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____	35	Data início do tratamento ____ ____ ____
	36	Houve internação? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado	37	Data da internação por SRAG: ____ ____ ____	38	UF de internação: ____
	39	Município de internação: _____	Código (IBGE): ____ ____ ____ ____ ____ ____			
	40	Unidade de Saúde de internação: _____	Código (CNES): ____ ____ ____ ____ ____ ____			
	41	Internado em UTI? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado	42	Data da entrada na UTI: ____ ____ ____	43	Data da saída da UTI: ____ ____ ____
	44	Uso de suporte ventilatório: <input type="checkbox"/>   1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado	45	Raio X de Tórax: <input type="checkbox"/>   1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	46	Data do Raio X: ____ ____ ____
	47	Coletou amostra? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado	48	Data da coleta: ____ ____ ____	49	Tipo de amostra: <input type="checkbox"/>   1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Broco-alveolar 3-Tecido <i>post-mortem</i> 4-Outra, qual? _____ 9-Ignorado
Dados Laboratoriais	50	Nº Requisição do GAL: _____				
	51	Resultado da IF/outro método que não seja Biologia Molecular: <input type="checkbox"/>   1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	52	Data do resultado da IF/outro método que não seja Biologia Molecular: ____ ____ ____		
	53	Agente Etiológico – IF/outro método que não seja Biologia Molecular: Positivo para Influenza? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? <input type="checkbox"/>   1- Influenza A 2- Influenza B Positivo para outros vírus? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> Vírus Sincial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	54	Laboratório que realizou IF/outro método que não seja Biologia Molecular: _____			Código (CNES): ____ ____ ____ ____ ____ ____	
	55	Resultado da RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: <input type="checkbox"/>   1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	56	Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: ____ ____ ____		
	57	Agente Etiológico – RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? <input type="checkbox"/>   1- Influenza A 2- Influenza B Influenza A, qual subtipo? <input type="checkbox"/>   1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H3N2 3-Influenza A não subtipado 4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____ Influenza B, qual linhagem? <input type="checkbox"/>   1-Victoria 2-Yamagata 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____ Positivo para outros vírus? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> Vírus Sincial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 4 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Metapneumovírus <input type="checkbox"/> Bocavírus <input type="checkbox"/> Rinovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	58	Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____			Código (CNES): ____ ____ ____ ____ ____ ____	
Conclusão	59	Classificação final do caso: <input type="checkbox"/>   1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual _____ 4-SRAG não especificado			60	Critério de Encerramento: <input type="checkbox"/>   1-Laboratorial 2-Vínculo-Epidemiológico 3-Clinico
	61	Evolução do Caso: <input type="checkbox"/>   1-Cura 2-Óbito 9-Ignorado	62	Data da alta ou óbito: ____ ____ ____	63	Data do Encerramento: ____ ____ ____
64 OBSERVAÇÕES:						
65 Profissional de Saúde Responsável: _____				66 Registro Conselho/Matrícula: ____ ____ ____ ____ ____ ____		