

Influência do tabagismo no dano cumulativo do lúpus eritematoso sistêmico

Impact of smoking on the systemic lupus erythematosus cumulative damage

Arturo Vincenzo Dassoler **PUFF**¹*, Tiago Takahiro **HIOKI**¹*, Thelma L. **SKARE**¹ *.

RESUMO

Introdução: Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença autoimune que afeta principalmente mulheres jovens. Pode desenvolver dano permanente pela doença em si ou pelo tratamento utilizado. O fumo pode aumentar este dano.

Objetivo: Comparar o dano cumulativo em pacientes lúpicos tabagistas e não-tabagistas.

Método: Estudo retrospectivo de 100 pacientes com LES (50 tabagistas e 50 não tabagistas) pareados para sexo, idade e tempo de doença, comparando-se o dano cumulativo pelo SLICC/ACR DI (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index).

Resultados: Nesta amostra, 90% dos pacientes tinham algum dano permanente. Os valores do SLICC/ACR DI nos 2 grupos foram equivalentes. Todavia, nos domínios ocular e cardiovascular, pacientes tabagistas tiveram maior pontuação do que os não-tabagistas.

Conclusão: Pacientes com LES e tabagistas têm maior risco de dano ocular e cardiovascular permanentes.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus eritematoso sistêmico. Tabagismo. Catarata. Doenças cardiovasculares.

Mensagem Central

Lúpus eritematoso sistêmico é doença autoimune que afeta principalmente mulheres jovens. Pode desenvolver dano permanente pela doença em si ou pelo tratamento utilizado. O fumo pode aumentar este dano.

Perspectiva

Este estudo mostra a repercussão do tabagismo sobre o dano ocular e cardiovascular no lúpus, sendo que este último impacta sobremaneira na sobrevida. Ele é fator potencialmente modificável pela educação, e, assim, este trabalho reforça a necessidade de que medidas educativas de combate ao fumo façam parte do cuidado oferecido a estes indivíduos.

ABSTRACT

Background: SLE (systemic lupus erythematosus) is an autoimmune disease that affects mostly young females. These patients may suffer with cumulative damage secondary to the disease itself or to the treatment. Smoking may affect the accrual damage.

Objective: To compare cumulative damage in smoking and non-smoking SLE patients.

Method: Retrospective study of 100 patients with SLE (50 smokers and 50 non-smokers) matched for gender, age, and disease duration, comparing cumulative damage by SLICC/ACR DI (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index).

Results: In the obtained sample, 90% of the patients had some permanent damage. The values for SLICC/ACR DI in both groups were equivalent. However, in the ocular and cardiovascular domains, smokers had higher scores than non-smokers. **Conclusion:** Patients with SLE smokers have a higher risk of permanent ocular and cardiovascular damage.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus. Tobacco use disorder. Cataract. Cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

Historicamente, lúpus eritematoso sistêmico (LES) tem sido considerado enfermidade rapidamente fatal.¹ A sobrevivência nos anos de 1950 era estimada em 50% dos afetados em 5 anos. Atualmente as chances são muito melhores, graças ao advento de métodos de diagnóstico e de tratamento mais eficientes, e chegam a 96%, 93% e 76% em 5, 10 e 15 anos respectivamente.¹ Apesar disso, a taxa de mortalidade ainda é de 2 a 5 vezes maior do que aquela da população em geral.¹

A mortalidade no LES assume padrão bimodal com pico precoce (dentro do primeiro ano de doença) devido a atividade vasculítica e outro, tardio, associado principalmente com infecções e aterogênese acelerada e intimamente associada com o dano cumulativo gerado por esta doença e/ou seu tratamento.^{2,3} Esforços no sentido de evitar tais danos devem ser feitos não só com intuito de melhorar prognóstico, mas também, de melhorar a qualidade de vida dos com LES.

O tabagismo é um dos fatores que pode influir no dano cumulativo no LES. Ele está associado com diminuição de atuação dos antimaláricos, que são peças centrais na prevenção da atividade da doença 4-6, assim como do belimumabe (anti-Blyss) que bloqueia o crescimento de linfócito B.⁷ O tabagismo também influi na desregulação do sistema imune específico e do processo inflamatório, aumentando o estresse oxidativo, alterando a função de células Th17 e Th22, e aumentando os títulos de anti-dsDNA.⁸ Além disso, são bem conhecidos os seus efeitos deletérios sobre o aparelho cardiovascular e respiratório, ou seja, a sua associação com aparecimento de várias neoplasias, acidentes cerebrovasculares e ataques cardíacos, dentre outros.⁹

Neste trabalho objetivou-se comparar a taxa de dano cumulativo em uma população de LES não fumante com outra fumante, e verificar quais os órgãos mais afetados neste contexto.

MÉTODO

Trabalho retrospectivo no qual foram estudados os prontuários de 100 pacientes com LES, 50 fumantes e 50 não fumantes, pareados para sexo, idade e tempo de doença. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, sob protocolo 4.^{405.940.}

Para inclusão, os pacientes deveriam preencher os critérios classificatórios para LES do SLICC/2012.¹⁰ Foram excluídos os com diagnóstico antes dos 16 anos (lúpus juvenil) e que possuíam outras doenças inflamatórias crônicas associadas. Todos os prontuários pertenciam a pacientes de uma única unidade de reumatologia de um hospital terciário que atende indivíduos do Sistema Único de Saúde (SUS) e que tinham comparecido para consulta de rotina durante os últimos 5 anos (de janeiro de 2015 a janeiro de 2020) tendo sido acompanhados por, pelo menos, 12 meses.

Foram coletados dados epidemiológicos (idade, tempo de doença, idade ao diagnóstico, raça) e

de índice de massa corporal. Para medida do dano cumulativo foi aplicado o SLICC/ACR DI (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index).^{11,12} Ele é instrumento onde são quantificados os danos ocorridos desde o início da doença (de maneira cumulativa) e que estão presentes por pelo menos 6 meses. Os sistemas avaliados são pontuados da seguinte maneira: ocular (0-2), neuropsiquiátrico (0-6), renal (0-3), pulmonar (0-5), cardiovascular (0-6), vascular periférico (0-5), gastrointestinal (0-6), musculoesquelético (0-7), cutâneo (0-3), endócrino (diabetes mellitus) (0-1), gonadal (0-1) e malignidades (0-2). O total máximo é de 47 pontos.^{11,12}

Foram considerados indivíduos não tabagistas aqueles que nunca fumaram e tabagistas os que fumaram por pelo menos 3 meses consecutivos antes da data de coleta de dados. Indivíduos ex-fumantes não foram incluídos pela dificuldade de obtenção retrospectiva de dados fidedignos acerca do tempo de descontinuidade.

Análise estatística

Os fumantes e não fumantes foram comparados entre si através dos testes de Fisher e qui-quadrado para dados nominais e t não pareado ou Mann-Whitney para dados numéricos. Dados numéricos tiveram sua distribuição estudada pelo teste de Shapiro-Wilk e as medidas de tendência central foram expressas em medianas e intervalos interquartis (IQR) se os dados eram não paramétricos e em médias e desvio-padrão (SD), se paramétricas. Os cálculos foram feitos com auxílio do software GraphPad Prism, versão 8.0.0 para Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, "www.graphpad.com" e a significância adotada foi de 5%.

RESULTADOS

Descrição da amostra estudada

Os principais dados da amostra estão na Tabela 1 que aponta para predominância de mulheres, na meia idade e com longa duração de doença.

TABELA 1- Características demográficas da população estudada (n=100)

| Variável | % ou medida de tendência central |
|--------------------------|--------------------------------------------|
| Sexo (n) | Feminino - 91% Masculino - 9% |
| Raça (auto-declarada) | Caucasiana - 53% Afrodescendentes - 47% |
| IMC (Kg/m ²) | Mediana de 24,9 (22,6- 29,9) |
| Idade atual - anos | Média de 46,6±11,86 |
| Tempo de doença - anos | Mediana de 16,00 (9,7-21,0) |

IMC= índice de massa corporal; n=número; entre parêntesis - intervalo interquartil

A distribuição de dano permanente verificada nessa amostra, de acordo com os domínios estudados, está na Figura 1. Esta figura demonstra que os domínios mais afetados foram o neuropsiquiátrico, renal e dermatológico. Nesta amostra apenas 10 pacientes (10%) não tinham nenhum dano.

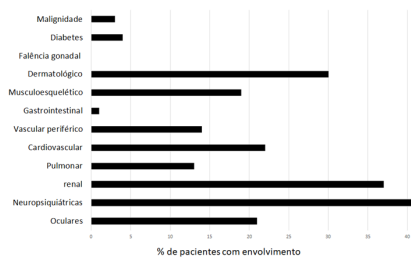


FIGURA 1- Frequência de dano permanente de acordo com órgãos/sistemas na população estudada (n=100)

Comparação de fumantes e não fumantes

Os dados do pareamento estão na Tabela 2, mostrando que fumantes e não fumantes eram semelhantes nos quesitos estudados.

TABELA 2 - Dados do pareamento da amostra (n=100)

| | fumantes n=50 | Não fumantes n=50% | p |
|----------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|------|
| Sexo (n) | Homens- 5 Mulheres- 45 | Homens- 4 Mulheres- 46 | 1,0 |
| Tempo de doença (anos) | Mediana de 12,5 (10,0-18,0) | Mediana de 12,0 (9,0-21,0) | 0,96 |
| Idade (anos) | Mediana de 49,5 (40,5- 54,2) | Mediana de 46,0 (34,7-55,2) | 0,25 |
| Idade de início da doença (anos) | Mediana de 33,5 (24,0-42,0) | Mediana de 30,5 (19,2-39,5) | 0,13 |
| IMC (kg/m2) | Mediana de 24,8 (23,0-30,0) | Mediana de 25,4 (22,3 a 30,0) | 0,96 |
| Raça | Afrodscendentes – 22 Caucasianos – 28 | Afrodscendentes- 24 Caucasianos-26 | 0,68 |

IMC= índice de massa corporal; n=número; entre parêntesis=intervalo interquartil

A Tabela 3 mostra a comparação entre dano cumulativo total e por domínios nos indivíduos fumantes e não fumantes. Ela demonstra que não foi possível verificar diferenças no SLICC/ACR DI total entre fumantes e não fumantes, mas que os domínios cardiovascular e ocular foram mais afetados nos fumantes.

TABELA 3 - Número de pacientes e suas pontuações de envolvimento em cada domínio do SLICC/ACR DI comparando fumantes e não fumantes

| | Fumantes n=50 | Não fumantes n=50 | p |
|---------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------|
| SLICC/ACR DI total | 0-12 Mediana de 3 (1,7- 4,0) | 0-7,0 Mediana de 2,0 (1,0-4,0) | 0,17 |
| Ocular | 0= 35 1=15 2=0 | 0=44 1=5 2=1 | 0,02 |
| Neuropsiquiátrico | 0=26 1=18 2=4 Mais que 3=2 | 0=33 1=15 2=2 Mais que 3=0 | 0,28 |
| Renal | 0=31 1=13 2=5 3=1 4=0 | 0=32 1=10 2=5 3=0 4=3 | 0,35 |
| Pulmonar | 0=43 1=5 2=2 | 0= 44 1=6 2=0 | 0,34 |
| Cardiovascular | 0=35 1=7 2=7 3=1 | 0=43 1=5 2=0 3=2 | 0,03 |
| Vascular periférico | 0=40 1=8 2=1 3=1 | 0-42 1=8 2=0 3=0 | 0,56 |
| Musculoesquelético | 0=41 1=6 2=3 | 0=40 1=6 2=4 | 0,92 |
| Dermatológico | 0= 34 1=12 2=4 | 0= 33 1=14 2=3 | 1,00 |
| Falência ovariana | 0 | 0 | |

Envolvimentos gastrintestinal, malignidade e diabete – não puderam ser estudados por número muito pequeno de envolvidos; todos os pacientes com diabete (n=4) eram fumantes; n=número; SLICC/ACR DI=Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index

DISCUSSÃO

Os resultados não demonstraram diferenças na pontuação total do SLICC/ACR DI entre fumantes e não fumantes. É possível que a amostra, por ser pequena, não teve poder para demonstrar alguma diferença. Ghaussy et al.¹³, estudando 111 pacientes americanos com LES também não conseguiram provar associação entre o dano cumulativo total e tabagismo. Todavia McKown et al.¹⁴ em 322 pacientes com LES, demonstrou que indivíduos fumantes atuais e com história de uso de 1 maço/ano por mais de 10 anos tinham 2 vezes mais danos permanentes do que não fumantes.

No presente trabalho, os domínios ocular e cardiovascular tiveram pior desempenho nos fumantes do que naqueles não fumantes. Os danos oculares medidos pelo SLICC/ACR DI são cataratas, alterações de retina e alterações de nervo ótico.^{11,12} As mais comumente encontradas neste domínio foram as cataratas. Embora o corticoide desempenhe papel importante no aparecimento de cataratas - favorecendo a forma de catarata subcapsular posterior¹⁵ -, o fumo exerce papel importante neste contexto. Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado a associação entre tabagismo e aparecimento de catarata do tipo nuclear¹⁶⁻²¹, que é aquela com esclerose no núcleo da lente e que, por ter localização central, causa importante prejuízo para a visão.²² Acredita-se, inclusive, que exista efeito dose-resposta entre o risco de aparecimento desta complicação com dose cumulativa do fumo, ou seja fumantes pesados têm risco ainda maior para o seu aparecimento.²²

No domínio cardiovascular do SLICC/ACR DI são avaliados angina/angioplastia, infarto agudo do miocárdio/miocardiopatias, doença valvular e pericardites crônicas ou pericardiectomia.^{11,12} O item mais encontrado foi a doença vascular coronariana na qual a associação com o tabagismo é conhecida de longa data. O LES, por si só, acentua o risco cardiovascular. Isto pode ser explicado pela persistência de processo inflamatório crônico, doença renal alterando perfil lipídico e trazendo aumento de estresse oxidativo em casos de insuficiência deste órgão e favorecendo a hipertensão, uso crônico de corticoide levando a obesidade, diabete e alterações lipídicas.²³⁻²⁵ Por outro lado, o fumo também é conhecido fator de risco cardiovascular independente. A nicotina causa danos ao endotélio vascular por promover produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e por aumentar a apoptose e anormalidade morfológicas em células endoteliais. Ela também atua em receptores nicotínicos existentes em células de músculo liso dos vasos sanguíneos favorecendo a sua proliferação e migração.²⁶ Além disso, acredita-se que o fumo tem a capacidade de favorecer o aparecimento do lúpus, de aumentar a sua atividade e de reduzir a atuação de medicamentos como antimaláricos e do belimumabe.^{6,7,13,27,28} Desta maneira é possível compreender que a associação LES e tabagismo tende a agravar o risco cardiovascular de maneira exponencial.

Outro dado que pode ser obtido da presente pesquisa é o de que nesta amostra, com uma mediana de idade de

46 anos, apenas 10% dos pacientes não tinham algum tipo de dano permanente, mostrando a vulnerabilidade deste grupo de pacientes. Tentativas de minimizar o uso de glicocorticoides, substituir ciclofosfamida por medicamentos menos tóxicos, combater agressivamente a dislipidemia, hipertensão, sedentarismo e obesidade são algumas das medidas propostas no sentido de melhorar este aspecto.^{29,30} O combate ao fumo deve ser incluído neste conjunto.

Este trabalho é limitado pelo seu desenho retrospectivo e pelo pequeno número da amostra. Outra limitação é o fato de não ter sido feita a quantificação do uso do fumo, uma vez que vários efeitos podem ser dose-dependentes. Também, os pacientes ex-fumantes não foram estudados pela dificuldade de obtenção dos dados a respeito do tempo de isenção de fumo. Segundo a literatura existe diminuição dos riscos de ativação do LES pelo fumo, 5 anos após cessar o seu uso o que poderia interferir nos resultados.²⁸ Por outro lado, este estudo mostra a repercussão do tabagismo sobre o dano ocular e cardiovascular no LES, sendo que este último impacta sobremaneira a sobrevida. Sendo o fumo um fator potencialmente modificável pela educação do paciente, este trabalho reforça a necessidade de que medidas educativas de combate ao fumo façam parte do cuidado oferecido a estes indivíduos.

CONCLUSÃO

Pacientes com LES tabagistas e não tabagistas tiveram pontuação do dano cumulativo total semelhante, mas o dano ocular e cardiovascular foi maior naqueles com o hábito de fumar.

Trabalho realizado na

¹Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesses: Nenhum

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FEMPAR sob protocolo 4.405.940.

Correspondência

Arturo Vicenzo Dassoler Puff

Email: arturopuff98@hotmail.com

Contribuição dos autores

Conceituação: Thelma L. Skare

Investigação: Arturo Vicenzo Dassoler Puff

Metodologia: Tiago Takahiro Hioki

Redação (revisão e edição): Thelma L. Skare

REFERÊNCIAS

1. Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 ;26(5 Suppl 51): S72-9. PMID: 19026147.
2. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019; 393(10188):2332-2343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5.
3. Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002; 29(7):1398-400. PMID: 12136895.
4. Ezra N, Jorizzo J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2012; 37(4):327-34. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04266.x.
5. Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus erythematosus tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):244-8. doi: 10.1001/archdermatol.2008.592.
6. Hugel R, Schwarz T, Glaser R. Resistance to hydroxychloroquine due to smoking in a patient with lupus erythematosus tumidus. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 1081-3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08178.x.
7. Parodis I, Sjöwall C, Jonsen A, Ramskold D, Zickert A, Frodlund M, et al. Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4): 343-51. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.005
8. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):481-487. doi:10.1080/1744666X.2018.1473035.
9. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1731-7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.047
10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (8): 2677-2686. doi: 10.1002/art.34473.
11. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al: The reliability of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40: 809-813. PMID: 9153540.
12. Gladman DD, Urowitz MB: The SLICC/ACR damage index - progress report and experience in the field. *Lupus*.1999; 8(8): 632-7. doi: 10.1191/096120399680411335.
13. Ghaussy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003; 30: 1215-21. PMID: 12784392
14. McKown T, Schletzbaum M, Unnithan R, Wang X, Ezech N, Bartels CM. The effect of smoking on cumulative damage in systemic lupus erythematosus: An incident cohort study. *Lupus*. 2021;30(4):620-629. doi: 10.1177/0961203320988603.
15. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008;31(2): 127-41. doi: 10.2165/00002018-200831020-00003.
16. Beltrán-Zambrano E, García-Lozada D, Ibáñez-Pinilla E. Risk of cataract in smokers: A meta-analysis of observational studies. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)*. 2019;94(2):60-74. doi: 10.1016/j.oftal.2018.10.020.
17. Ye J, He J, Wang C, Wu H, Shi X, Zhang H, Xie J, Lee SY. Smoking and risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3885-95. doi: 10.1167/iovs.12-9820.
18. Weintraub JM, Willett WC, Rosner B, Colditz GA, Seddon JM, Hankinson SE. Smoking cessation and risk of cataract extraction among US women and men. *Am J Epidemiol*. 2002; 155(11):72-9. doi: 10.1093/aje/155.1.72.
19. West S, Munoz B, Schein OD, Vitale S, Maguire M, Taylor HR. Cigarette smoking and risk for progression of nuclear opacities. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113 (11):1377-80. doi: 10.1001/archophth.1995.01100110037022.
20. Cumming RG, Mitchell P. Alcohol, smoking, and cataracts. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115 (10):1296-303. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160466015.
21. Hiller R, Sperduto RD, Podger MJ, Wilson PW, et al. Cigarette smoking and the risk of development on lens opacities. The Framingham Studies. *Arch Ophthalmol* 1997; 115 (9):1113-8. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160283003.
22. Cheng AC, Pang CP, Leung AT, Chua JK, Fan DS, Lam DS. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Hong Kong Med J*. 2000; 6(2):195-202. PMID: 10895144
23. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertsias G. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: recent data on epidemiology, risk factors and prevention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):549-565. doi: 10.2174/157016118666191227101636.
24. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30(5):441-448. doi: 10.1097/BOR.0000000000000528.
25. Sharma SK, Rathi M, Sahoo S, Prakash M, Dhir V, Singh S.

- Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis. *Lupus*. 2016; 25(5):525-31. doi: 10.1177/0961203315622822.
- 26.** Li K, Chen J, Wang C, Shao J, Lai Z, Yu X, et al. Irisin ameliorates nicotine-mediated atherosclerosis via inhibition of the PI3K pathway. *Ann Transl Med*. 2021;9(9):805. doi: 10.21037/atm-21-2072.
- 27.** Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (3): 849–57. doi: 10.1002/art.20049.
- 28.** Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14(6):481-487. doi: 10.1080/1744666X.2018.1473035.
- 29.** Chavatzka K, Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Gioti O, Togia K, Andreoli L, et al. Quality indicators for systemic lupus erythematosus based on the 2019 EULAR recommendations: development and initial validation in a cohort of 220 patients. *Ann Rheum Dis*. 2021:annrheumdis-2021-220438. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220438.
- 30.** Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v29-v38. doi: 10.1093/rheumatology/kea