

Formulário de acesso a dados do Registo Nacional de Doentes Reumáticos (Reuma.pt) da SPR

Título do projeto

Avaliação de dano e a sua associação a factores clínicos e laboratoriais de doentes com Lupus eritematoso sistémico em Portugal

Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença inflamatória, multissistémica, que se caracteriza pela produção de auto-anticorpos e presença de imunocomplexos. Os doentes com LES podem apresentar manifestações clínicas muito diversas, por vezes debilitantes e com risco para a vida^{1,2}. Nas últimas décadas verificou-se um aumento substancial da sobrevivência destes doentes, devido sobretudo ao avanço nas terapêuticas imunossupressoras e controlo das comorbilidades, embora a esperança de vida no LES ainda seja reduzida comparativamente ao esperado para pessoas do mesmo sexo e idade^{1,3,4}.

No decurso do LES, muitos doentes desenvolvem sequelas irreversíveis. Para avaliação do dano irreversível foi introduzido em 1992 um índice desenvolvido e validado pelos membros do *Systemic Lupus International Collaborative Clinics (SLICC)*, que permite medir o dano cumulativo ao longo da evolução da doença^{3,9,10}. O dano foi definido como um *score* maior ou igual a 1.

Trabalhos prévios documentaram que o dano medido pelo *SLICC Damage Index* está associado a uma maior taxa de mortalidade, especialmente quando reflecte envolvimento renal, cardiovascular e quando ocorre precocemente na evolução da doença¹¹.

Assim, é fundamental identificar, numa fase precoce da doença, factores preditivos de dano que possam ajudar o clínico a orientar e otimizar a sua opção terapêutica.

Na última década, diversos estudos procuraram identificar factores de risco para a ocorrência e progressão de dano irreversível no LES. Até à data, alguns dos factores identificados foram: idade, duração da doença, frequência de *flares*, presença de anticorpos antifosfolipídicos, corticoterapia e presença de hipertensão arterial^{2,4,5,6,7,9,10}. Diferenças étnicas e no nível socio-económico poderão também contribuir para o dano acumulado.^{3,12}

O melhor conhecimento dos factores preditores de dano surge assim como um elemento chave para um melhor seguimento dos doentes e prevenção de sequelas irreversíveis. No entanto, os dados referentes a doentes portugueses são relativamente escassos.

Em Portugal, foi lançado em Setembro de 2012, uma nova aplicação – Reuma.pt / LES que consiste numa plataforma electrónica, disponível *online*, que funciona como um registo longitudinal em todo o país e simultaneamente como um processo clínico electrónico de todos os doentes com LES.

Na Reuma.pt/LES são registados dados demográficos, caracterização clínica e laboratorial do LES, comorbilidades, actividade lúpica, dano irreversível, assim como as terapêuticas utilizadas.

Com este estudo pretendemos por um lado caracterizar os doentes com LES seguidos em diversos centros de reumatologia e registados na Reuma.pt, descrevendo variáveis demográficas, clínicas, presença de comorbilidades, e o dano acumulado, bem como variáveis laboratoriais, nomeadamente positividade para diferentes auto-anticorpos e terapêuticas utilizadas. Por outro lado, pretendemos verificar a associação entre o dano mensurado pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index* e variáveis demográficas, clínicas (especificamente envolvimento renal, neurológico, hematológico, mucocutâneo e articular), laboratoriais, (nomeadamente factores imunológicos), co-morbilidades e uso de fármacos (corticosteroides, antipalúdicos e imunossupressores).

Objectivo Primário

- 1) Identificar factores demográficos, clínicos e laboratoriais associados à presença de dano irreversível nos doentes com LES registados na Reumat.pt/LES

Objectivos Secundários:

- 1) Caracterizar do ponto de vista clínico e imunológico os doentes com lupus eritematoso sistémico registados na Reuma.pt/LES
- 2) Identificar os órgãos e sistemas em que o dano irreversível é mais prevalente
- 3) Caracterizar as opções terapêuticas mais comuns

Metodologia a aplicar

Para alcançar os objectivos propostos, iremos realizar uma análise transversal detalhada da coorte de doentes com LES seguida no Reuma.pt. Serão utilizados os dados da última visita de cada doente.

Critérios de inclusão – 1) Diagnóstico de LES; 2) Registo na ReumaPt,; 3) Preenchimento de critérios de classificação ACR 1997

Crítérios de exclusão: 1) Lúpus “incompleto”; 2) Diagnóstico de outra doença reumática sistémica, à excepção de Síndrome de Sjögren secundária e de Síndrome Antifosfolípídica secundária

Pretendemos analisar as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, nível educacional, idade de início da doença, duração da doença, critérios ACR 1997, actividade da doença avaliado pelo SLEDAI, dano avaliado pelo SLICC, terapêutica (utilização de corticosteróides, antipalúdicos, fármacos imunossupressores e biotecnológicos), velocidade de sedimentação, proteína C reactiva, presença de anticorpos anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP e antifosfolípídicos e hipocomplementémia.

Define-se, como presença de dano irreversível um valor de *SLICC damage index* maior ou igual a um.

A amostra terá uma dimensão expectável de 1400 doentes.

Análise estatística

As variáveis contínuas serão apresentadas com média \pm desvio padrão, se apresentarem uma distribuição normal, ou mediana com intervalo interquartil, se não apresentarem distribuição normal. As variáveis categóricas serão apresentadas como frequências. Para determinar a relação entre as variáveis contínuas serão calculados os coeficientes de correlação de *Pearson* (para distribuição normal) ou de *Spearman* (para distribuição não normal).

Define-se dano como pontuação ≥ 1 no índice *SLICC*. Serão construídos modelos de regressão logística para avaliar a associação de dano com os diferentes factores laboratoriais e clínicos acima descritos. Posteriormente, serão realizados modelos de regressão logística multivariada para tentar identificar os factores preditivos de dano, permitindo o ajustamento para potenciais confundidores e covariáveis clinicamente relevantes.

A análise estatística será efectuada para um nível de significância de 5%, utilizando o SPSS v18.

Resultados expectáveis

Podem existir factores clínicos e laboratoriais que estejam associados a maior dano estrutural nos doentes portugueses com LES. Estudos anteriores na população portuguesa demonstraram que idade avançada, presença de anticorpos anti-fosfolípidicos, corticoterapia, uso de azatioprina e hipertensão arterial estão associados a maior progressão de dano. Foi também adiantado que alguns marcadores imunológicos estão associados a envolvimento de órgão preferencial e consequentemente dano desses órgãos. A exemplo disto, a presença de anti-SSA foi associada a dano neuropsiquiátrico em algumas coortes.⁵

Calendarização das tarefas

Data de início prevista para a recolha de dados: logo que sejam disponibilizados pela CCRN da SPR. A análise estatística dos dados será efectuada durante os meses de Julho e Agosto de 2013, estando prevista publicação para o fim do ano de 2013.

Identificação de Proponentes

Proponentes: Maria João Gonçalves – Interna de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Maria, EPE, CHLN e Sandra Sousa – Interna de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, EPE.

Orientadores: Maria José Santos, Helena Canhão

Instituições envolvidas: a participação neste projecto é aberta a todos os Centros Nacionais que estejam interessados em colaborar.

Considerações éticas

O projecto será submetido `para parecer das Comissões de ética das instituições participantes

A ReumaPt está aprovada pela CNPD e os doentes fornecem consentimento informado para registo

Financiamento e Conflito de interesses

Não existe financiamento externo e não existem conflitos de interesse neste estudo.

Coautorias

Serão coautores os clínicos que colaboram activamente no projecto, de acordo com as regras de Vancouver, com um máximo de 4 coautores por Centro participante.

Referências

- (1) Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A *et al.* Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 1065-1070.
- (2) Bonakdara ZS, Mohtasham N, Karimifara M. Evaluation of damage index and its association with risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *JRMS* 2011; 16: 427-432.
- (3) Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C, Farewell V, Isenberg DA. The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 1999; 38: 1130-1137.
- (4) Alarcón GS, McGwin G, Bartolucci AA, Roseman J, Lisse J *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: IX. Differences in damage accrual. *Arthritis & Rheumatism* 2001. 44 (12): 2797–2806.
- (5) Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology* 2004; 43:1555–1560.
- (6) Santos MJ, Vinagre F, Nero P, Barcelos F, Barcelos A. Predictors of Damage Progression in Portuguese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences, Contemporary Challenges in Autoimmunity.* 2009, 1173: 822–828.
- (7) Soares M, Reis L, Papi JAS. Rate, pattern and factors related to damage in Brazilian systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2003 12: 788-794.
- (8) Rivest C, Lew RA, Welsing PM, Sangha O, Wright EA *et al.* Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2000; 27 (3): 680-4.
- (9) 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. *Rheumatology.* 2002; 29 (7):1398-400.
- (10) Alarcón GS, Roseman J, Bartolucci AA, Friedman AW, Moulds JM *et al.*, the Lumina Study Group, Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course, *Arthritis & Rheumatism.* 1998; 41(7): 1173–1180.
- (11) Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001; 10(2):93-6.
- (12) Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(12):4021-8.