

ORIGINAL  
ORIGINAL

**Editor**

José Luís Braga de Aquino

**Conflito de interesse**

Não há.

**Recebido**

19 de novembro de 2021

**Versão final**

21 de novembro de 2022

**Aprovado**

05 de dezembro de 2022

# Baixo estado de atividade da doença e avaliação de dano permanente em pacientes ambulatoriais com lúpus eritematoso sistêmico

## *Low disease activity state and evaluation of damage accrual in out-patients with systemic lupus erythematosus*

Tulio Mendes Quito Alves<sup>1</sup> , Wilson Nunes Neto<sup>1</sup> , Ricardo Duarte Louro Corrêa de Freitas<sup>1</sup> , Gilberto Santos Novaes<sup>1</sup> (in memoriam) 

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Centro de Ciências Médicas e da Saúde, Departamento de Medicina. Conjunto Hospitalar de Sorocaba. R. Joubert Wey, 290, Vila Boa Vista, Sorocaba, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: G. S. NOVAES. E-mail: <gnovaes@pucsp.br>.

**Como citar este artigo/How to cite this article:** Alves TMQ, Nunes Neto W, Freitas RDLC de, Novaes GS. Baixo estado de atividade da doença e avaliação de dano permanente em pacientes ambulatoriais com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Ciênc Med.* 2023;32:e5507 <https://doi.org/10.24220/2318-0897v32a2023e5507>

### Resumo

#### Objetivo

Verificar a associação entre baixa atividade da doença e a presença de dano permanente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

#### Métodos

Avaliados 60 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico conforme critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia e Liga Européia contra o Reumatismo atendidos no ambulatório de Reumatologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Dados clínico-demográficos como idade, gênero e duração de doença foram obtidos. A avaliação da atividade foi realizada pelo Escore de Baixa Atividade de Doença no Lúpus Eritematoso Sistêmico e a presença de danos permanentes pelo Índice de Dano Permanente da Clínicos em Colaboração Internacional de Lúpus Sistêmico e Colégio Americano de Reumatologia. Na análise estatística utilizou-se o teste do Qui-Quadrado com nível de significância  $p < 0,05$ .

#### Resultados

Nos 60 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico avaliados, baixa atividade de doença foi encontrada em 45 (75%) pacientes e 15 (25%) estavam em atividade de doença. Dano permanente foi encontrado em 11 pacientes (4,3%) e 40 (66,6%) não apresentavam dano. Dos pacientes com dano cinco não apresentavam atividade de doença e nos pacientes com ausência de dano em 40 não foi observada atividade. Dos pacientes com atividade de doença 11 apresentavam dano e em nove dano estava ausente. Predomínio de mulheres em 98,3% dos pacientes, a média de idade foi de 43,4 anos e a média de duração de doença foi de 12,8 anos. A análise dos resultados mostrou associação entre baixa atividade de doença e ausência de dano permanente ( $p < 0,005$ ).



**Conclusão**

Nossos resultados demonstram que há uma associação entre baixa atividade de doença e ausência de dano permanente em pacientes ambulatoriais com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

**Palavras-chave:** Dano ao paciente. Inflamação. Lúpus Eritematoso Sistêmico.

**Abstract****Objective**

Verify the association between low disease activity and damage accrual in Systemic Lupus Erythematosus patients.

**Methods**

We evaluated 60 patients following the Rheumatology Out-patient Clinic with American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism of Systemic Lupus Erythematosus diagnostic criteria. We evaluated clinical and demographic data like gender, age, and disease duration. We evaluated disease activity using the Systemic Lupus Erythematosus Low disease activity score, and damage accrual we evaluated using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. The Chi-Square test realized statistical analysis, and a level of 0.05 was considered significant.

**Results**

On 60 patients studied, we found lupus low disease activity state in 45 (75%) and 15 (25%) were in disease activity. Concerning damage accrual, we found that 11 (42.3%) had damage, and 40 (66,6%) did not have damage. Five patients with damage did not have disease activity, and 40 with no activity did not have damage. Of patients with disease activity, 11 we found with damage, and no damage was found in nine. Females predominate in this population with 98.3% of patients; the mean age was 43.4 years old, and the mean disease duration was 12.8 years. The statistical analysis results showed an association between low disease activity and no damage accrual in SLE patients ( $p < 0.005$ ).

**Conclusion**

Our results demonstrated an association between low disease activity and no damage accrual in systemic lupus erythematosus patients.

**Keywords:** Patient damage. Inflammation. Systemic Lupus Erythematosus.

**Introdução**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença complexa caracterizada pela perda da tolerância imunológica com geração de autoanticorpos, deposição nos órgãos alvo e resultante lesão ou dano tecidual [1]. Apresenta variada heterogeneidade clínica, resposta a tratamentos e consequente prognóstico. Os principais determinantes dos desfechos a longo prazo no LES são a idade, gênero, etnia, genética, e fatores ambientais em que se incluem: tabagismo, atividade da doença, envolvimento de sistemas orgânicos como rim e envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC), comorbidades como doença cardiovascular e infecções graves, concomitância com síndrome antifosfolípide, aderência ao tratamento, fatores sócio-econômicos e acesso ao sistema de saúde [2].

Entre os vários determinantes de desfechos no LES está a atividade do lúpus, a qual significa a progressão da doença em dado indivíduo sendo apontada na literatura, dentro do conceito de tratar para o alvo, como importante alvo terapêutico no controle da doença [3-6]. Há sólidas evidências de que baixa atividade de doença esteja relacionada a melhores desfechos no LES [7-9]. Desta forma, avaliação de baixa atividade da doença no LES, que seja exequível e sensível, especialmente na prática clínica, seria muito importante neste contexto. Portanto, buscando avaliar um Baixo Estado de Atividade da Doença (BEAD) no LES, que se sustentado, estaria associado a baixa probabilidade

de desfechos adversos e que considerasse atividade de doença e segurança dos medicamentos, é que foi construído e validado o instrumento BEAD-LES [3]. Esse instrumento de avaliação se mostrou confiável em validação preliminar e estar associado a melhores desfechos no LES [3]. Pacientes que permanecem mais do que 50% do seu período de observação em BEAD tem uma redução pela metade do risco de ter uma mudança significativa no índice de danos permanentes [3,10]. O objetivo deste estudo é verificar a associação entre baixo escore de atividade de doença e dano permanente em pacientes ambulatoriais com LES.

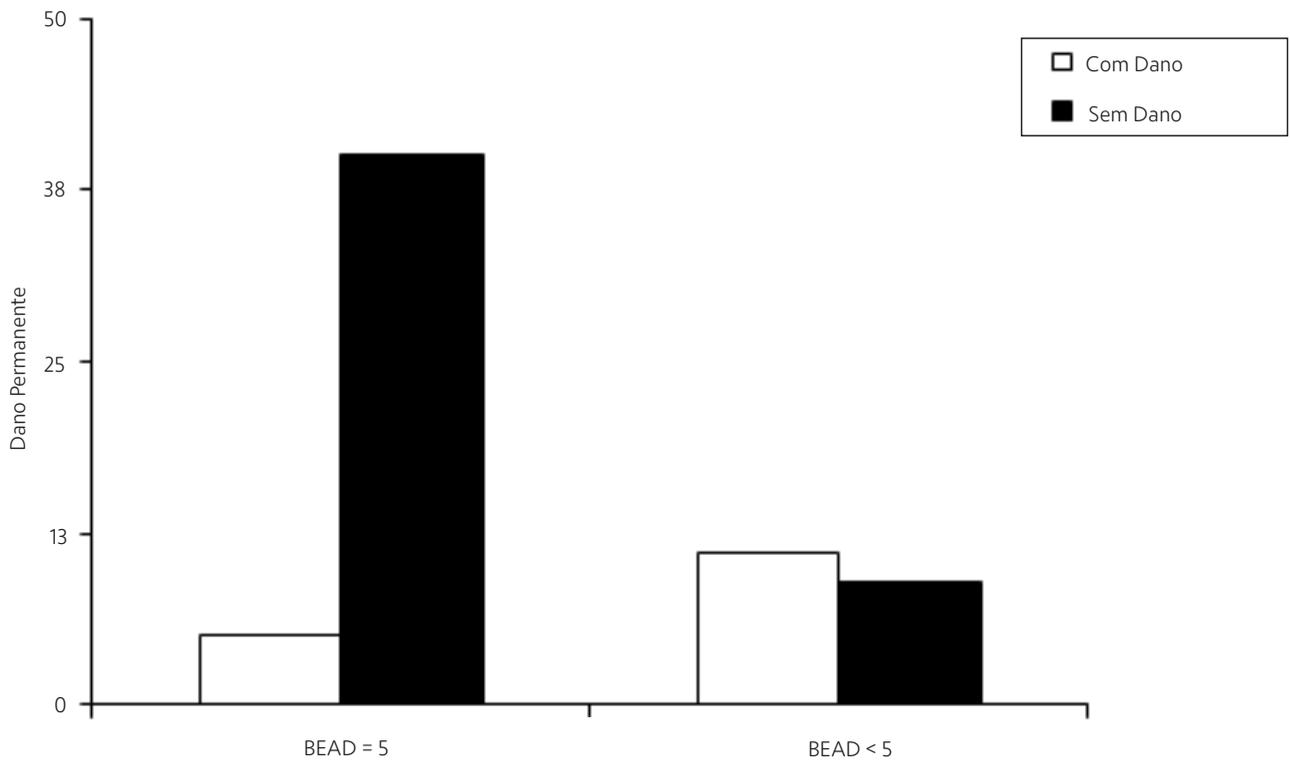
## Métodos

Foram estudados e analisados uma amostra de 60 pacientes com diagnóstico de LES conforme critérios de classificação do ACR/EULAR de 2019 e atendidos no ambulatório de Reumatologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CCMS), PUC/SP [11]. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do CCMS, PUC/SP, processo número 4.124.924. Dados clínico-demográficos como idade, gênero e duração de doença foram obtidos. A avaliação da atividade da doença nos pacientes com LES foi realizada pelo BEAD-LES um escore de atividade composto por 5 ítems: (1) SLEDAI-2K  $\leq 4$ ; (2) Nenhuma nova manifestação de atividade comparada com avaliação prévia; (3) Avaliação Global do/a Médico/a (AGM) em escala de 0-3 devendo ser menor ou igual a 1 (normal ou doença leve); (4) Prednisona na dose  $\leq 7,5$ mg/dia; (5) Imunossupressores e biológicos em dose de manutenção padrão e bem tolerados [3,4]. Se os 5 ítems estiverem presentes o paciente é considerado em baixa atividade de doença, se 4 ou menos é considerado em atividade de doença.

A presença ou não de dano permanente foi realizada pelo Índice de Dano Permanente (SLICC/ACR-D1) em que são avaliados doze órgãos e sistemas como: ocular, neuro-psiquiátrico, renal, pulmonar, cardiovascular, vascular periférico, gastrointestinal, musculoesquelético, cutâneo, endócrino, gonadal e malignidade [10]. Considera-se como dano ou lesão permanente uma alteração não reversível e não relacionada a inflamação ativa, ocorrendo desde o início do lúpus, verificada por avaliação clínica e presente por no mínimo seis meses. Para fins do estudo consideramos a presença ou não de dano permanente em qualquer órgão, ou sistema. Os dados foram analisados utilizando EPI-INFO versão 7. Na análise estatística utilizou-se o teste do Qui-Quadrado com correção de Yates e nível de probabilidade de 0,05.

## Resultados

Sessenta pacientes com LES foram estudados e baixa atividade de doença foi encontrada em 45 (75%) dos pacientes e em 15 pacientes (25%) apresentavam atividade de doença. Quanto ao dano permanente foi encontrado em 11 (42,3%) dos pacientes e 40 pacientes (66,6%) não apresentavam dano permanente. Houve predomínio de mulheres em 98,3% dos pacientes, a média de idade foi de 43,4 anos e a duração de doença em média de 12,8 anos. Dos pacientes com dano permanente, cinco não apresentavam atividade de doença e nos pacientes com ausência de dano, em 40 pacientes não foi observada atividade de doença. Dos pacientes com atividade de doença, 11 apresentavam dano permanente e em nove pacientes dano estava ausente. A Figura 1 mostra a frequência de distribuição de dano permanente em relação aos escores de atividade de doença. A análise estatística dos resultados mostrou associação entre baixa atividade de doença e ausência de dano permanente, qui-quadrado=13,73, número de graus de liberdade=1,  $p < 0,005$ .



**Figura 1** – Frequência de distribuição de dano permanente em relação aos escores de atividade de doença.

Nota: BEAD: Baixo Estado de Atividade da Doença; 5 = Baixa atividade de doença; <5 Atividade de doença; \* $p < 0,005$ .

## Discussão

No presente estudo de associação entre baixo estado de atividade de doença e dano permanente registramos as características clínicas e demográficas, a mensuração do escore de baixa atividade de doença e a presença ou não de dano permanente em pacientes ambulatoriais com LES. Pacientes com LES e baixa atividade de doença são predominantes (75%) nesta população estudada em relação aos pacientes com doença ativa (25%). Encontramos que pacientes com LES e baixa atividade de doença estavam em sua maioria no grupo de pacientes com ausência de dano permanente. Nossos resultados suportam ou corroboram o fato de existir uma significativa associação entre baixa atividade de doença e ausência de dano permanente em pacientes com LES. A mensuração da atividade de doença no LES é altamente recomendada sendo parte importante da avaliação de pacientes com LES na prática clínica. Entre eles o SLEDAI tem sido amplamente utilizado [12].

Recentemente um escore de atividade de doença chamado de BEAD-LES tem sido validado e mostra correlação com dano permanente [3,4]. O BEAD-LES tem sido utilizado em estudos clínico-terapêuticos mostrando capacidade de discriminar entre respondedores e não respondedores [13]. Danos permanentes são relativamente precoces na evolução do LES, com 3,8 anos em média para seu aparecimento e relacionam-se com a idade do paciente [14]. Desta forma, nossos pacientes com duração média de doença de 12,8 anos e média de idade de 43,4 anos estariam mais propensos a dano permanente, fato que não foi observado na população por nós estudada. O tempo de uso de hidroxiquina parece estar entre os preditores de baixa atividade da doença [15]. Evidentemente, múltiplos fatores além da atividade da doença podem levar a dano

permanente no LES, entre eles particularmente o uso crônico de corticoesteroides em doses iguais ou acima de 20mg/dia, uso de imunossupressores, escore de dano permanente, assim como idade e duração da doença no início do seguimento reumatológico e comorbidades [16].

Nosso estudo apresenta limitações e ressalvas em relação a ser um estudo transversal de avaliação de atividade de doença e comparado com dano permanente ao longo do tempo. A população estudada compreende pacientes ambulatoriais com menor possibilidade de dano renal e neuropsiquiátrico, mas maior possibilidade de dano cardiovascular decorrente da média de idade da população estudada. Estudos futuros serão necessários para corroborar e afirmar o papel na prática clínica do instrumento BEAD-LES na avaliação de atividade de doença no LES e proteção de dano permanente.

## Conclusão

Em conclusão, baixa atividade de doença foi encontrada em 75% dos pacientes e dano permanente em 42,3% dos pacientes. Nossos resultados demonstram que há uma associação entre baixa atividade de doença e ausência de dano permanente em pacientes ambulatoriais com LES.

## Referências

1. Bouali H, Gilkeson G. New therapies and preventive strategies to treat and minimize damage in lupus. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(6):457-62. <https://doi.org/10.1007/s11926-005-0052-5>
2. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl5):29-38. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa382>
3. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, *et al.* Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1615-21. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207726>
4. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Huq M, Nim HT, Louthrenoo W, Luo SF, *et al.* Lupus low disease activity state as a treatment endpoint for systemic lupus erythematosus: a prospective validation study. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e95-102. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30037-23](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30037-23)
5. Ramirez GA, Canti V, Moiola L, Magnoni M, Rovere-Querini P, Coletto LA, *et al.* Performance of SLE responder index and lupus low disease activity state in real life: a prospective cohort study. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(9):1752-61. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13663>
6. Koelmeyer R, Nim HT, Nikpour M, Sun YB, Kao A, Guenther O, *et al.* High disease activity status suggests more severe disease and damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2020;7:e000372. <https://doi.org/10.1136/lupus-2019-000372>
7. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. How can we define low disease activity in systemic lupus erythematosus? *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48:1035-40. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.013>
8. Golder V, Tsang-A-Sjoe MWP. Treatment targets in SLE: remission and low disease activity state. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:v19-v28. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa420>
9. Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Reátegui-Sokolova C, Pons-Estel GJ, van Vollenhoven RF, Bertsias G, *et al.* Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus Sci Med.* 2021;8:e000542. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000542>
10. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, *et al.* The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:363-9. <https://doi.org/10.1002/art.17803903039>

11. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1400-12. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
12. Castrejón I, Tani C, Jolly M, Huang A, Mosca M. Indices to access patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(Suppl 85):S85-95.
13. Morand EF, Trasieva T, Berglind A, Illei GG, Tummala R. Lupus low disease activity state (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:706-13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212504>
14. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, Sangha O, Wright EA, Roberts WN, *et al.* Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:680-4.
15. Babaoglu H, Li J, Goldman D, Magder LS, Petri M. Predictors of predominant lupus low disease activity state (LLDAS-50). *Lupus.* 2019;28:1648-55. <https://doi.org/10.1177/0961203319886028>
16. AlSawah S, Shang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Ikuni N, *et al.* Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus – the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Science & Medicine.* 2015;2:e000066. <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000066>