

VALIDAÇÃO DOS NOVOS CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO (SLICC) PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM POPULAÇÃO BRASILEIRA

Ana Carla Alencar Justo¹; Cláudia Diniz Lopes Marques²

¹Estudante do Curso de Medicina- CCS – UFPE; E-mail: acajusto@gmail.com,

²Docente/pesquisador do Depto de Medicina Clínica\Serviço de Reumatologia–Hospital das Clínicas–UFPE. E-mail: claudia.reumatologia@gmail.com.

Sumário: Este trabalho teve como objetivo avaliar a performance dos critérios do SLICC (*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) em pacientes diagnosticados com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), incluindo aqueles considerados como LES incompleto (LESi), atendidos no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE. Este foi um estudo retrospectivo, transversal, com base na análise de prontuários, tendo como padrão ouro o diagnóstico de LES baseado na opinião do especialista, mas tendo como base os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Foram incluídos 286 pacientes, sendo 88 do grupo LES e 198 do grupo de comparação (99 com artrite reumatóide e 99 com esclerose sistêmica). A sensibilidade calculada para os critérios SLICC foi 0.94 (95% CI 0.8751 – 0.9817) e a especificidade foi 0.98 (95% CI 0.9559 to 0.9968); para os critérios ACR a sensibilidade e a especificidade calculadas foram 0.98 (95% CI 0.9369 to 0.9997) e 0.98 (95% CI 0.9543 – 0.9967) respectivamente. O SLICC apresentou sensibilidade e especificidade elevadas, mesmo com a baixa frequência de realização de exames imunológicos e se mostrou útil na prática clínica para diagnóstico precoce do LES.

Palavras-chave: critérios; diagnóstico; lúpus eritematoso sistêmico

INTRODUÇÃO

O primeiro critério de classificação para LES, uma doença autoimune multissistêmica com amplo espectro de manifestações clínicas e etiologia multifatorial, foi publicado em 1971, por Cohen et al¹. Para classificar o paciente como LES era necessário a presença de quatro de 14 características clínicas e laboratoriais. Em 1982, Tan et al³ fizeram a revisão dos critérios de Cohen, visando incluir as modificações que aconteceram após a década de 60, especialmente nos testes sorológicos. O SLICC (*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) é um grupo internacional de investigadores dedicado à pesquisa do LES, que desde 2004 vem realizando estudos visando resolver algumas limitações que surgiram desde a publicação dos critérios de 1982⁸. Ainda havia a preocupação de que estavam sendo classificados como tendo LES – uma doença autoimune, caracterizada pela presença de autoanticorpos – pacientes que não apresentavam qualquer um dos critérios imunológicos, pois para tal, bastava que fossem preenchidos quatro critérios clínicos. Além disso, o grupo SLICC acreditava que uma biópsia renal em paciente com nefrite, que seja compatível com LES (na presença de autoanticorpos típicos de LES), é de forma indiscutível representativa da doença e que deveria ser considerado suficiente como um critério clínico isolado suficiente para o diagnóstico^{8,9}. O estudo com os critérios propostos pelo SLICC foi publicado em 2012, contendo uma lista de 17 critérios (sendo 11 clínicos e 6 imunológicos) e sua validação interna resultou em um menor número de erro de classificações comparado com os critérios do ACR atualmente utilizados (62 e 74, respectivamente; p=0,24) e apresentou uma maior sensibilidade (97% contra 83%;

$p < 0,001$), mas menor especificidade (84% contra 96%; $p < 0,0001$). Desta forma, qual seria o desempenho dos critérios SLICC quando aplicados a pacientes com diagnóstico de LES definido pelos critérios ACR em uma população de pacientes brasileiros? E nos casos suspeitos, que não preenchem os quatro critérios do ACR? Os critérios classificatórios revisados do SLICC são importantes por incluírem novas manifestações clínicas e critérios imunológicos para diagnóstico de LES, porém estes ainda não foram validados com o propósito de diagnosticar o LES na prática clínica. Uma das propostas do grupo SLICC é que estes sejam aplicados e validados em populações diferentes de pacientes com LES, a fim de que seja avaliado seu desempenho no diagnóstico da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, baseado na análise de dados de prontuários de pacientes acompanhados com diagnóstico de LES no serviço de Reumatologia do HC-UFPE, através de amostragem aleatória simples, de dezembro de 2013 a dezembro de 2014. O presente estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ético do Centro de Ciências da Saúde da UFPE. Foram definidos como caso os pacientes com idade acima de 18 anos, com diagnóstico de LES segundo os critérios de classificação do ACR. Também foram incluídos pacientes que apresentavam diagnóstico de LES na opinião do especialista, que não preenchiam pelo menos quatro critérios do ACR (LESi). Como grupo de comparação, foram incluídos os pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide (AR) e esclerose sistêmica (ES), acompanhados no mesmo serviço, nos quais também foram aplicados os critérios do ACR e do SLICC para LES. Foram excluídos da análise pacientes com diagnóstico de síndrome de sobreposição no momento da avaliação. Pacientes com diagnóstico de LES, que obtiveram resultados discordantes entre o ACR e o SLICC, tiveram seus prontuários reavaliados afim de confirmar os dados, bem como aqueles do grupo de comparação que foram classificados como LES por qualquer um dos critérios analisados. *Análise estatística:* A estatística descritiva das variáveis contínuas e categóricas foi determinada utilizando-se o programa SPSS 17.0. Através de tabelas de contingência 2x2 foram calculados, no programPrism 6 Graphpad (versão 6), a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) (CI 95%) dos critérios SLICC e dos critérios ACR, tendo como padrão ouro o diagnóstico de LES baseado na opinião do especialista. O grau de concordância entre os critérios foi calculado através do teste Kappa.

RESULTADOS

Foram incluídos 286 pacientes, sendo 88 do grupo LES e 198 do grupo de comparação (99 com AR e 99 com ES). A média de idade nos grupos foi de 40 anos (± 10) para pacientes com LES, 52,6 anos ($\pm 12,7$) AR e 48,8 anos ($\pm 13,87$) ES, sendo a maioria do sexo feminino em todos os grupos (93,38%). O tempo médio de diagnóstico nos pacientes que apresentavam LES foi de 11,6 anos ($\pm 8,21$). A sensibilidade calculada para os critérios SLICC foi 0.94 (95% CI 0.8751 – 0.9817) e a especificidade foi 0.98 (95% CI 0.9559 to 0.9968); para os critérios ACR a sensibilidade e a especificidade calculadas foram 0.98 (95% CI 0.9369 to 0.9997) e 0.98 (95% CI 0.9543 – 0.9967) respectivamente. A medida de concordância entre os dois critérios demonstrou um Kappa de 0.918 ($p = 0.000$).

Quanto às alterações clínicas e laboratoriais, as mais frequentes no grupo SLE foram FAN positivo (98.9%), lúpus cutâneo agudo (87.5%), leuco/linfopenia (65.9%) e sinovite (65.9%). Quando comparadas estas alterações entre o grupo SLE e não SLE não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para sinovite, presença de cilindros hemáticos e positividade do teste de Coombs direto. Dos pacientes acompanhados com diagnóstico de LES, três eram considerados como LESi, e todos puderam ser classificados de forma completa pelos critérios SLICC. Por outro lado, três pacientes que apresentavam diagnóstico de LES definido pelo ACR não preencheram critérios SLICC. Em todos eles

havia a presença de rash malar e fotossensibilidade, contados separadamente como dois critérios, o que passou a contar apenas como um critério quando aplicado o SLICC.

No grupo de comparação, nenhum paciente com AR fechou critérios ACR ou SLICC para LES; no grupo de pacientes com ES, um paciente fechava ambos os critérios para LES e três outros pacientes fechavam critérios apenas pelo SLICC.

DISCUSSÃO

No Brasil, assim como acontece em outros países em desenvolvimento, os cenários de prática clínica muitas vezes estão longe do ideal pelas dificuldades encontradas no sistema de saúde, principalmente no que diz respeito à realização de exames laboratoriais imunológicos. Dentro desta perspectiva seria de se esperar que a utilização dos critérios SLICC, que agregou um maior número de exames laboratoriais para o diagnóstico do LES, poderia dificultar a sua aplicabilidade na prática clínica nestes locais. Apesar destas dificuldades, ao aplicarmos os critérios do SLICC na nossa realidade, este apresentou um desempenho semelhante aos critérios do ACR, permitindo inclusive classificar pacientes que não haviam sido identificados pelos critérios ACR. Foi observada sensibilidade semelhante à encontrada no trabalho original de derivação dos critérios SLICC⁷, com uma maior especificidade e elevado valor preditivo negativo (VPN), com uma concordância elevada em relação aos critérios do ACR.

Desde sua publicação em 2012, somente quatro artigos descreveram a performance dos critérios do SLICC^(2, 4-6) e um deles foi baseado em uma população infantil. Similar para nosso estudo, Amezcua et al⁴ avaliou a performance dos critérios do SLICC na classificação do Lupus Eritematoso Sistêmico num cenário incontrolado da vida real usando o diagnóstico clínico como padrão ouro. Eles observaram uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 99% pelo critério do SLICC, comparado ao do ACR de 1997, que obteve 97% e 99%, respectivamente, também com alto VPN. Ighe et al² aplicaram os critérios do SLICC numa população suíça de 243 casos de LES confirmado ou LES incompleto e compararam com 55 casos controle com possível LES. A sensibilidade foi muito similar ao nosso estudo (94%), mas a especificidade foi mais baixa (74%), classificando mais incorretamente os controles do que o critério do ACR. Inês et al⁵ em uma amostra maior de 2055 casos de LES de 17 centros europeus mostrou que a sensibilidade dos critérios do SLICC foram mais altos que os do ACR (93,2% versus 85,6% $p < 0.0001$); de 296 pacientes não completando o ACR, 62,8% puderam ser classificados no SLICC. Todos esses resultados demonstram que os critérios do SLICC podem ser usados para o que foi proposto: diagnosticar um maior número de pacientes num cenário prático, especialmente mais cedo no decorrer da doença.

Para cálculo da sensibilidade e especificidade dos critérios SLICC, foram utilizados pacientes de um hospital universitário no Brasil, onde há uma dificuldade para realizar exames imunológicos e a frequência de exames como anti-DNA, anti-Sm, anticorpo antifosfolípidios e Coombs direto foi baixa. Além disso estes exames não são solicitados rotineiramente para pacientes com diagnóstico inequívoco de AR ou ES, o que pode alterar o resultado do cálculo de sensibilidade e especificidade dos critérios. Apesar disso, não houve diferença entre a sensibilidade e especificidade calculadas previamente em outros estudos, nem houve prejuízo para o diagnóstico destes pacientes. Inês e col⁵, no seu trabalho realizado em Portugal e na Espanha, também calcularam a sensibilidade do SLICC x ACR no que ela chamou de “sua realidade”, onde apesar da perda de dados para cada critério ter sido menor que 4%, o Coombs direto não foi realizado em 36,3% dos pacientes e mesmo assim a sensibilidade do SLICC foi maior que a do ACR (93.2% versus 85.6%, $p < 0.0001$).

CONCLUSÕES

Os critérios do ACR e do SLICC são similares para classificar o LES no cenário da vida real e podem ser benéficos em pacientes com LESi. O SLICC apresentou sensibilidade e especificidade elevadas, mesmo com a baixa frequência de realização de exames imunológicos, dificuldades inerentes à maioria dos hospitais dos países em desenvolvimento.

AGRADECIMENTOS

Os agradecimentos são direcionados à equipe do serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas e à PROACAD – Pro Reitoria de Assuntos Acadêmicos.

REFERÊNCIAS

1. Cohen AS RW, Franklin EC, Kulka JP, Rops MW, Shulman LE, et al. . Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis.* 1971;21:6.
2. Ighe A, Dahlstrom O, Skogh T, Sjowall C. Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):3.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
4. Amezcua-Guerra LM, Higuera-Ortiz V, Arteaga-Garcia U, Gallegos-Nava S, Hubbe-Tena C. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics and the 1997 American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus in a real-life scenario. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(3):437-41.
5. Ines L, Silva C, Galindo M, Lopez-Longo FJ, Terroso G, Romao VC, et al. Classification of Systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015.
6. Sag E, Tartaglione A, Batu ED, Ravelli A, Khalil SM, Marks SD, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3):440-4.
7. Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(2):245-54, vi.
8. Stahl Hallengren C, Nived O, Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. *Lupus.* 2004;13(2):85-8.
9. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:834291..
10. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6