

Projeto de Investigação com o Registo Nacional de Doentes Reumáticos da SPR

1. Título do Estudo: Comparação da Sensibilidade dos Critérios de Classificação ACR 1997 e SLICC 2012 para LES.

2. Introdução: O Lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença reumática sistémica, cuja grande variabilidade de manifestações multissistémicas coloca um desafio difícil ao seu diagnóstico e à sua classificação. É necessária uma definição consistente do LES para efeitos de investigação, para o que são fundamentais os critérios de classificação da doença. Os critérios de classificação habitualmente utilizados são os desenvolvidos pelo American College of Rheumatology (ACR) em 1982 ¹ e revistos em 1997 (Critérios ACR 1997) ². Desde então, têm sido reconhecidas insuficiências a estes critérios, em particular uma sensibilidade limitada face ao 'gold-standard' do diagnóstico de LES estabelecido por especialistas. Entre 15-50% dos diagnósticos de LES não cumprem os critérios ACR 1997 ³, casos habitualmente denominados de 'Lúpus incompleto'. Isto significa que os doentes incluídos em ensaios clínicos e outros estudos em LES, definido de acordo com os critérios ACR 1997, poderão não ser representativos do espectro completo da doença. Por isso, foi desenvolvido pelo grupo 'Systemic Lupus International Collaborating Clinics' (SLICC) um novo conjunto de critérios de classificação, publicados em Agosto de 2012 (Critérios SLICC 2012) ⁴. Numa amostra de conveniência de doentes selecionada das mesmas coortes utilizadas para o desenvolvimento destes novos critérios, a sensibilidade dos critérios ACR 1997 e SLICC 2012 para LES em relação com o 'gold-standard' do diagnóstico clínico, foi de 83% e 97%, respetivamente ⁴. Inversamente com o aumento de sensibilidade, os novos

critérios apresentaram redução de especificidade, que foi 96% e 84%, respetivamente

⁴. Globalmente, os dados sugerem que os critérios SLICC 2012 permitem aumentar o acerto de classificação do LES, dado o seu ganho de sensibilidade em relação aos critérios ACR 1997 e potencialmente irão substituir estes últimos como o padrão para a classificação do LES.

Contudo, ainda não sabemos se o potencial aumento de sensibilidade para LES dos critérios SLICC 2012 em comparação com os critérios ACR 1997 é válido noutras populações de doentes com LES. Isto é importante porque os critérios podem funcionar bem na população na qual foram desenvolvidos (boa validade interna), mas tal não ser generalizável para outras populações, potencialmente mais heterogéneas (limitada validade externa). Para demonstrar o seu valor, os critérios SLICC 2012 têm de ser testados noutras populações distintas daquela em que foram desenvolvidos, o que ainda não foi feito.

A pergunta primária deste projeto de investigação é: A sensibilidade para o diagnóstico clínico de LES é diferente, aplicando os critérios de classificação ACR 1997 comparados com os critérios SLICC 2012, numa população multicêntrica de doentes com LES? Secundariamente, pretendemos analisar se existem diferenças entre o grupo de doentes que cumprem ambos os critérios de classificação e o daqueles que cumprem apenas um dos conjuntos, quanto a: a) Nas características clínicas e imunológicas do LES; b) Na duração da doença desde as manifestações iniciais; c) No atraso diagnóstico entre o início da doença e o diagnóstico clínico.

A relevância científica principal deste projeto é o contributo para a validação externa dos critérios de classificação SLICC 2012, que ainda não foi feita, tendo estes critérios o potencial para se constituírem no padrão para a classificação do LES.

3. Objetivos específicos. Hipóteses de investigação:

A hipótese primária é:

– O número de doentes com diagnóstico clínico de LES que cumpre os critérios de classificação ACR 1997 e SLICC 2012 na população do estudo é diferente.

As hipóteses secundárias são:

1 - A proporção de doentes que cumpre o parâmetro X dos critérios de classificação ACR 1997 e SLICC 2012 é diferente, entre o grupo de doentes cumprindo os critérios ACR 1997 com o grupo que cumpre apenas os critérios SLICC 2012. (Os parâmetros X são cada um dos parâmetros incluídos nos critérios de classificação ACR1997 e SLICC2012).

2 - A duração da doença desde as manifestações iniciais é diferente, entre o grupo de doentes cumprindo os critérios ACR 1997 com o grupo que cumpre apenas os critérios SLICC 2012.

3 – O atraso diagnóstico, entre o início da doença e o diagnóstico clínico é diferente, entre o grupo de doentes cumprindo os critérios ACR 1997 com o grupo que cumpre apenas os critérios SLICC 2012.

4. Metodologia a aplicar. População do estudo: A definição de caso será o diagnóstico clínico de LES, estabelecido pelo Reumatologista responsável pelo seguimento do

doente (diagnóstico clínico de LES implicando que a monitorização e tratamento segue efetivamente a prática clínica para o LES). A população-alvo é a população de doentes com LES na população geral portuguesa. A população acessível será a dos doentes com LES registados na Reuma.pt pelos Centros participantes no estudo. Será feita amostragem probabilística de 100% dos casos registados. Planeia-se ainda a extensão do estudo à população espanhola, a efetuar em colaboração com a Sociedad Española de Reumatologia, através do seu Registo Nacional e com a mesma metodologia.

Desenho do estudo: Estudo observacional transversal. As variáveis independentes são os parâmetros incluídos nos critérios ACR 1997 e SLICC 2012, medidos de forma dicotómica (sim/não), de acordo com as definições estabelecidas. A variável dependente é a classificação de cada caso como LES, aplicando primeiro o conjunto de critérios ACR 1997 e depois o conjunto SLICC 2012, de acordo com as definições estabelecidas, medido de forma dicotómica. Todas as variáveis independentes serão obtidas do registo do doente na Reuma.pt e os casos analisados de forma anonimizada. **Análise estatística:** Para o objetivo primário, a análise diz respeito a uma só população avaliada por dois testes quanto a uma variável dependente dicotómica, expressa numa tabela de contingência 2x2, pelo que iremos aplicar o Teste de McNemar. Para os objetivos secundários, a análise respeita à comparação das características de duas populações independentes, quanto a variáveis independentes dicotómicas expressas como proporções de casos em tabelas de contingência 2x2, pelo que será aplicado o teste de Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. Serão consideradas significativas as diferenças com $p < 0,05$.

Cálculo da dimensão da amostra⁵: Os resultados de estudo prévio sugerem que a diferença de sensibilidade para LES dos critérios SLICC 2012 e ACR 1997 é de 14%. Com

base nestes dados, pretendemos incluir uma amostra de pelo menos 425 casos, de forma a poder identificar uma diferença de pelo menos 12% com $\alpha=0,05$ e power=80%. Estimamos ainda que a inclusão de uma amostra de 614 casos permitirá identificar uma diferença de pelo menos 10% com $\alpha=0,05$ e power=80%. A realização do estudo na população portuguesa e espanhola permitirá, com uma amostra de 1073 casos, obter um power=95%, para a deteção de uma diferença de pelo menos 10%, com $\alpha=0,05$.

5. Limitações e resultados expectáveis: Limitações – O diagnóstico de LES na prática clínica é frequentemente muito influenciado pela aplicação dos critérios de classificação ACR 1997. Por isso, a população acessível de doentes com LES registados na Reuma.pt poderá estar enviesada pela aplicação destes critérios e por outros fatores condicionantes da referenciação à Reumatologia. Pode assim não ser adequadamente representativa da população geral de doentes com LES. Estes fatores podem enviesar a avaliação do objetivo primário do estudo (spectrum bias). A inclusão de casos provenientes de múltiplos centros, particularmente se estendida a Portugal e Espanha, irá contribuir para tornar o case-mix mais heterogéneo e consequentemente a estimativa da sensibilidade dos critérios mais generalizável. **Resultados expectáveis** – O estudo irá testar a validade externa dos novos critérios de classificação do LES, SLICC 2012, quanto à sua sensibilidade comparativa. Isto é muito importante, pois estes critérios podem potencialmente constituir-se o padrão da definição de caso para a investigação em LES.

6. Calendarização: Recolha dos dados no RNDR prevista finalizar a 31/05/2013; análise dos dados: Junho/2013; preparação do manuscrito e submissão para publicação: até 30/09/2013.

7. Investigadores: Proponente – Luís Inês (Serviço de Reumatologia do HUC-CHUC, Coimbra); Equipa de investigadores - Maria José Santos (Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, Almada); Carla Pinheiro, Filipa Ramos, M^a João Saavedra (Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa); Cândida Silva, Luís Miranda (Instituto Português de Reumatologia, Lisboa); Patrícia Nero, Filipe Araújo, Alexandre Sepriano, Teresa Pedrosa, Jaime Branco (Serviço de Reumatologia do Hospital Egas Moniz, Lisboa); Luís Inês, Cátia Duarte, JAP Silva (HUC, Coimbra); Cláudia Vaz (Reumatologia, Hospital Sousa Martins, Guarda); Anabela Barcelos (Serviço de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro, Aveiro); Pedro Abreu (Reumatologia, Hospital Amato Lusitano, Castelo Branco); Maura Couto (Reumatologia, Hospital de S. Teotónio, Viseu); Miguel Bernardes, Georgina Terroso (Serviço de Reumatologia, Hospital de S. João, Porto); Domingos Araújo (Serviço de Reumatologia, Hospital Conde de Bertiandos, Ponte de Lima). O trabalho será coordenado em Espanha pelo Dr. Jaime Calvo-Alen, com participação de equipa de investigadores do RELESSER.

Tarefas a desempenhar: Proponente – elaboração do draft do protocolo do estudo, avaliação clínica de participantes e inclusão dos respetivos dados através do RNDR, realização da análise estatística, elaboração do draft do manuscrito, coordenação do projeto. Todos os Investigadores – Revisão crítica do protocolo, da análise dos dados e do manuscrito e sua aprovação final; avaliação clínica de participantes e inclusão dos

respetivos dados através do RNDR. A definição de Autoria e Coautoria do trabalho reger-se-á pelas “*Normas de Vancouver*”.

8. Declaração de Financiamento e Conflito de Interesses: Nada a declarar.

Referências:

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
3. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 15-25.
4. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2677-86
5. Faul F., Erdfelder E., Lang A.-G., & Buchner A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 2007; 39:175-191.