

Tópico Avaliado Criticamente (TAC)

Título:

Sensibilidade e especificidade do FAN e do Anti-dsDNA no diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico: Uma comparação usando soro controle obtido através de indivíduos saudáveis e pacientes com múltiplos problemas médicos. (Estudo transversal – Teste diagnóstico. Revista de Alergia e Imunologia asiática, 2012)

Cenário Clínico:

Paciente hígido ou com comorbidades, sem sinais e sintomas sugestivos de Lúpus Eritematoso Sistêmico ou outras doenças do tecido conjuntivo apresentando teste de screening com FAN reagente/positivo.

Pergunta Clínica/PIRO:

P: Pacientes adultos hígidos ou com comorbidades, sem sinais e sintomas sugestivos de doenças do tecido conjuntivo, apresentando FAN (anticorpo antinuclear) reagente;

I: Diagnóstico clínico (Critérios de classificação para LES)

R: IIF (Hep -2 cells e *Crithidia luciliae*);

O: Sensibilidade e especificidade do teste diagnóstico em relação aos pacientes avaliados e diagnóstico clínico da doença

Estratégia de Busca:

Palavras-chave: “Antinuclear antibodies and Connective tissue diseases and Systemic lupus erythematosus and Diagnosis”

- PubMed/Medline
Resultado: Diagnosis (Filters) - 29 revisões sistemáticas; 2515 ensaios clínicos (Data: 23.09.18)
- Biblioteca Cochrane
Resultado: 20 ensaios clínicos (Data: 23.09.18)
- Qual a probabilidade de um paciente saudável ou com comorbidades, sem sinais e sintomas sugestivos de doença do tecido conjuntivo, mas apresentando FAN (anticorpo antinuclear) reagente, ter de fato doença clínica?

Resultado da Pesquisa:

Table 1. Cumulative clinical manifestations in SLE patients

Clinical manifestations	% (n=100)
Malar rash	45
Discoid rash	33
Photosensitivity	54
Oral ulcers	36
Arthritis	66
Renal disorder	66
Serositis	
Pleuritis	10
Pericarditis	0
Neurological disorder	
Seizures	14
Psychosis	3
Hematologic disorder	
AIHA	34
Leukopenia	50
Thrombocytopenia	20

Table 2. Diseases and common medications used by MMP patients

Diseases	% (n = 100)	Medications	% (n = 100)
Hypertension	31	Anti-hypertensive	39
Chronic renal failure	21	- Calcium channel blocker	11
Diabetes Mellitus	20	- ACEI or ARB	17
Dyslipidemia	15	- β -blocker	16
Congestive heart failure	12	- Hydralazine	4
HIV infection	9	Furosemide	24
Mycobacterial infection	6	Spirolactone	10
Cirrhosis	6	Hydrochlorothiazide	5
Gout	6	Aspirin	16
Chronic HBV infection	5	Statin	15
Chronic HCV infection	4	Allopurinol	12
Malignancies	4	Omeprazole	12

HIV = human immunodeficiency virus, HBV = hepatitis B virus, HCV = hepatitis C virus, ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker

Table 3. Prevalence of ANA and anti-dsDNA among SLE, HC, and MMP patients

	SLE % (n = 100)	HC % (n = 100)	MMP patients % (n = 100)
ANA positive			
Mode (min, max)	1280 (0,1280)	0 (0,1280)	0 (0, 1280)
ANA positive \geq 1:80			
Positive \geq 1:80	98	8	12
Positive \geq 1:160	90	4	6
Anti-ds DNA positive			
Mode (min, max)	80 (10, 1280)	0	[10,20,40]*
Positive	37	0	3

* Three MMP patients had positive anti-dsDNA at a titer of 1:10, 1:20 and 1:40.

Table 4. Details of ANA titer and pattern and occupations of HC who were positive for ANA

Case	Age/Sex	ANA titer	ANA pattern	Occupations
1	47/F	1:80	FS	Nurse
2	23/F	1:80	Nu	Laboratory technician
3	30/M	1:80	Nu	Worker
4	68/M	1:80	CS	Healthy elderly
5	29/F	1:160	FS + Nu	Nurse
6	72/F	1:320	Ho	Healthy elderly
7	73/F	1:640	Ho	Healthy elderly
8	34/F	1:1280	Fs	Secretary

FS = fine speckle, CS = coarse speckle, Ho = homogeneous, P = peripheral, Nu = nucleolar.

Table 5. Details of ANA titer and pattern, underlying diseases and current medication used in MMP patients who were positive for ANA

Case	Age/Sex	ANA titer	ANA pattern	Underlying disease	Current medication
1	65/M	1:80	FS	Gout, rheumatic heart disease (post valvular replacement), CKD	Metoprolol, furosemide, warfarin, hydralazine, isosorbide dinitrate, erythropoietin
2	56/M	1:80	CS	Cirrhosis, hepatoma, HCV	Omeprazole, spironolactone, furosemide, propranolol
3	72/M	1:80	NA	HT, CAD, CHF, COPD, gout	Isosorbide dinitrate, aspirin, simvastatin, furosemide, theophylline, enalapril, allopurinol
4	64/M	1:80	CS	Gout, rheumatic heart disease, CKD, CVD	Warfarin, atenolol, furosemide
5	88/M	1:80	FS + Nu	MDS, HT, BPH, CAD, CKD	Esomeprazole, carvedilol, manidipine, isosorbide dinitrate, hydralazine, atorvastatin, erythropoietin
6	48/F	1:80	FS	Cirrhosis, HBV, CKD	Vitamin B1-6-12, folic acid
7	48/F	1:160*	P	MDS, CKD	Folic acid, lorazepam, ferrous sulfate, vitamin B complex
8	66/M	1:160	FS	DCM, loculated pleural effusion, hemoptysis, atrial fibrillation	Digoxin, furosemide, losartan, isosorbide dinitrate
9	54/M	1:320*	Ho + Nu	Steven Johnson's syndrome, CVD, HT, dyslipidemia	Simvastatin, sodium valproate, amlodipine
10	65/F	1:320	CS	HT, DM, dyslipidemia, gout, CAD	Aspirin, furosemide, bisoprolol, spironolactone, isosorbide dinitrate, hydralazine
11	59/M	1:640	FS	Hepatoma, cirrhosis, HBV	Lamivudine, silymarin
12	72/F	1:1280*	Ho	HT, CAD, CKD, CHF	Carvedilol, simvastatin, hydralazine, warfarin, furosemide, manidipine, isosorbide dinitrate, allopurinol

* = also had positive anti-dsDNA test. FS = fine speckle, CS = coarse speckle, Ho = homogeneous, P = peripheral, Nu = nucleolar. NA = not available in the report.

ARF = acute renal failure, BPH = benign prostatic hypertrophy, CAD = coronary artery disease, CHF = congestive heart failure, CKD = chronic kidney disease, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, CVD = cerebrovascular disease, DCM = dilated cardiomyopathy, DM = diabetes mellitus, HBV = hepatitis B virus infection, HCV = hepatitis C virus infection, HT = hypertension, MDS = myelodysplastic syndrome

Table 6. Sensitivity and specificity of ANA, anti-dsDNA and their 95% CIs in patients with SLE using sera from HC and MMP patients

	ANA ≥ 1:80	ANA ≥ 1:160	anti-dsDNA
Sensitivity	98 (92.3-99.7)	90 (82.0-94.8)	37 (27.7-47.3)
Specificity			
HC	92 (84.4-96.2)	96 (89.5-98.7)	100 (95.4-100.0)
MMP patients	88 (79.6-93.4)	94 (86.9-97.5)	97 (90.9-99.2)

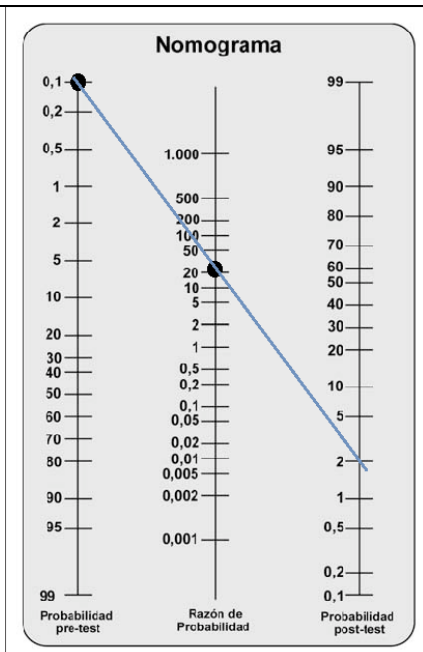
Data are expressed as %, (-) = 95% CI

Sumário da Evidência:

O avaliação do referido estudo mostra que o mesmo apresenta tendência a vieses e que devemos analisá-lo cuidadosamente. O estudo se propôs analisar a especificidade e sensibilidade do FAN e do anti-dsDNA, usando como testes comparativos os critérios de classificação clínicos para diagnóstico de LES (ACR 1997) e a Imunofluorescência indireta -IIF, padrão ouro para diagnóstico laboratorial. Em relação as amostras analisadas, os indivíduos foram agrupados em três grupos – pacientes com diagnóstico de LES, indivíduos que se diziam saudáveis e que não faziam uso de medicações crônicas e pacientes com múltiplas doenças, sendo as mais prevalentes, HAS, DRC, DM, dislipidemias, insuficiência cardíaca e neoplasia, e em uso de medicações diárias. É importante observar que o autor não descreve se houve averiguação em relação aos

dados relatados pelos pacientes, por exemplo se os mesmos não faziam uso de medicações ou não tinham doenças subclínicas, que pudessem subestimar a avaliação. Outro fator confundidor, que pode ser observado, é o agrupamento de diversas condições médicas que analisadas no grupo em conjunto também podem subestimar a prevalência de positividade do teste, como nas neoplasias. Os pacientes foram submetidos a avaliação pelos dois métodos diagnósticos (pacientes com sinais e sintomas sugestivos de doença do tecido conjuntivo, foram excluídos) simultaneamente e o avaliador foi cegado para os dados clínicos. A forma como os testes forem executados e as perdas na amostra durante o estudo não foram relatadas pelo autor. Em relação a análise dos resultados, pode-se aferir que a sensibilidade e a especificidade irão variar de acordo com os títulos de FAN (títulos $\geq 1:160$, são considerados com maior significância clínica e diagnóstica) e Anti-dsDNA. O estudo mostra resultados de sensibilidade de 98%, 90% e 37% referentes a FAN com títulos $\geq 1:80$, $\geq 1:160$ e na-dsDNA, respectivamente. Sobre a avaliação da especificidade, o estudo divide os grupos em pacientes saudáveis e com múltiplas comorbidades: Nos pacientes saudáveis - 92% apresentaram FAN $\geq 1:80$ e 96% apresentaram FAN $\geq 1:160$. Nos pacientes com múltiplas comorbidades – 88% com FAN $\geq 1:80$ e 94% com FAN $\geq 1:160$. Analisando os resultados, observamos também que não há descrição da razão de verossimilhança no estudo, mas que essa probabilidade pode ser calculada, ajudando a avaliar a probabilidade pós-teste, através do normograma de Fagan (Vide abaixo).

Estimando esses dados, é possível perceber que em pacientes saudáveis, com uma probabilidade pré-teste para LES de 0,1% (prevalência de LES na população mundial) e admitindo uma razão de verossimilhança positiva de 22,5, a probabilidade pós teste para esses pacientes é baixa, de aproximadamente 2%. Mesmo se analisarmos a prevalência encontrada no estudo, de 4% para esses pacientes, é possível encontrar uma probabilidade pós-teste de 50%. Além dos dados já comentados, é importante ressaltar que os testes não foram aplicados de forma independente, já que o FAN faz parte dos critérios de classificação para o LES (ACR 1997), o que pode, de certa forma, ter subestimado os resultados. Uma ressalva também pode ser feita em relação aos critérios classificatórios utilizados, já que no mesmo ano da publicação do estudo, foram validados os critérios do SLICC para LES, mais cautelosos em relação ao diagnóstico da doença e que poderia ter sido usado na referida publicação.



Pacientes controle – saudáveis:

- **Probabilidade pré-teste?**
Prevalência de LES na população mundial : **0,1%**

- **Teste de IIF (Hep-2 cells e *Crithidia luciliae*)**

RVP = 22,5

RVN = 0,104

- **Probabilidade pós-teste?**

Prevalência de 2%

Aplicabilidade:

O teste laboratorial para avaliação do FAN, tanto o método ELISA, quanto a IIF (padrão ouro) são acessíveis e o rastreamento pode ser bem empregado na maioria dos níveis de saúde. O que deve, ser avaliado com cautela, nesse contexto, é a necessidade de solicitar o exame, já que nos grupos de pacientes estudados, o valor de probabilidade pós-teste é baixo.

Conclusão Clínica:

Embasado no estudo avaliado é possível concluir que nos grupos controles - indivíduos saudáveis e com múltiplas doenças, mas sem sinais e sintomas sugestivos de doenças do tecido conjuntivo, grupos estes muito semelhantes a nossa realidade clínica, não é benéfico o screening para LES com testes diagnósticos para FAN, dada a probabilidade pós-teste baixa. Mesmo no cenário descrito no estudo, onde as prevalências para a positividade do teste são mais altas, com probabilidade pós-teste entre 48 e 50%, o benefício ainda é questionado, já que esses resultados ao meu ver, não alterariam a condição clínica do paciente na prática médica diária. É importante resaltar novamente, os vieses presentes no estudo, fazendo-se necessária uma análise mais individualizada e crítica na tomada de decisão.

Referências:

Ramjai Wichainun, et al. Sensitivity and specificity of ANA and anti-dsDNA in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: A comparison using control sera obtained from healthy individuals and patients with multiple medical problems. (Estudo transversal com teste diagnóstico, Revista de Alergia e Imunologia Asiática, 2012)

Avaliador: Bianca Sales Santos

Data: 25/09/18

Validade: __/__/__