



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Autoanticorpos em esclerose sistêmica e sua correlação com as manifestações clínicas da doença em pacientes do Centro-Oeste do Brasil



Alex Magno Coelho Horimoto^{a,*} e Izaias Pereira da Costa^{a,b}

^a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil

^b Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 28 de março de 2014

Aceito em 21 de setembro de 2014

On-line em 7 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Autoanticorpos

Esclerose sistêmica

Antitopoisomerase I

Anticentrômero

Anti-RNA polimerase III

R E S U M O

Introdução: a esclerose sistêmica (ES) é uma enfermidade do tecido conjuntivo de caráter autoimune caracterizada pela tríade de injúria vascular, autoimunidade (celular e humoral) e fibrose tecidual. Os autoanticorpos não parecem ser simplesmente epifenômenos, mas sim estarem envolvidos na patogênese da doença. Acredita-se que os autoanticorpos específicos da ES são responsáveis tanto pela amplificação da resposta imune quanto por alvejar os tipos celulares que são relevantes na fisiopatologia da ES.

Objetivos: correlacionar o perfil de autoanticorpos específicos (anti-SCL70, ACA, anti-POL3) com as manifestações clínicas e laboratoriais observadas em 46 pacientes com ES da região Centro-Oeste do Brasil.

Métodos: pesquisou-se a ocorrência de autoanticorpos específicos em 46 pacientes com diagnóstico de ES e correlacionou-se o tipo de autoanticorpo com as manifestações clínicas e laboratoriais encontradas.

Resultados: dentre todos os pacientes avaliados, encontrou-se predomínio feminino (97,8%), idade média de 50,21 anos, cor branca (50%), forma limitada da doença (47,8%), tempo de diagnóstico entre cinco e 10 anos (50%) e tempo de evolução da doença de 9,38 anos. De acordo com o autoanticorpo específico, 24 pacientes apresentavam ACA positivo (52,2%), 15 apresentavam positividade para anti-SCL70 (32,6%) e sete apresentavam anti-POL3 positivo (15,2%). O autoanticorpo anti-SCL70 se correlacionou com a forma difusa da doença, com maior gravidade e atividade da doença, com pior qualidade de vida medida pelo índice HAQ, com maior prevalência de fenômeno de Raynaud objetivo e microcicatrices de polpas digitais. O ACA se correlacionou com a forma limitada da doença, com o início mais precoce da enfermidade, bem como com maior prevalência de telangiectasias nos pacientes. Já o anti-POL3 se correlacionou com a forma difusa da doença, com maior ocorrência de fenômeno de Raynaud subjetivo e de atrofia muscular. Para as demais variáveis relacionadas às alterações laboratoriais, bem como em relação ao escore cutâneo de Rodnan e às manifestações cutâneas, vasculares, musculoesqueléticas, gastrintestinais, cardiopulmonares e renais, não houve associação entre elas e a positividade para os anticorpos anti-SCL70, ACA e anti-POL3.

* Autor para correspondência.

E-mail: clinicaactivite@gmail.com (A.M. Coelho Horimoto).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.007>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Conclusões: a forma clínica da doença e algumas manifestações clínicas na ES podem se correlacionar positivamente com a presença de autoanticorpos específicos.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Autoantibodies in systemic sclerosis and their clinical correlation in patients from a Midwestern region of Brazil

A B S T R A C T

Keywords:

Autoantibodies
Systemic sclerosis
Anti-topoisomerase I
Anti-centromere
Anti-RNA polymerase III

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease of autoimmune nature characterized by the triad of vascular injury, autoimmunity (cellular and humoral) and tissue fibrosis. Autoantibodies do not seem to be simply epiphenomena, but are involved in disease pathogenesis. It is believed that the SSc-specific autoantibodies are responsible both for amplifying immune response and targeting cell types that are relevant in the pathophysiology of SSc.

Objectives: To correlate the profile of the following specific autoantibodies: anti-centromere (ACA), anti-topoisomerase I (topo I) and anti-RNA polymerase III (RNAP III) with clinical and laboratory manifestations observed in 46 patients with SSc in the Midwest region of Brazil.

Methods: The occurrence of specific autoantibodies in 46 patients with SSc was investigated, correlating the type of autoantibody with clinical and laboratory manifestations found.

Results: Among all patients evaluated, we found a predominance of females (97.8%), mean age 50.21 years old, Caucasian (50%), limited cutaneous SSc (47.8%), time of diagnosis between 5-10 years (50%), and disease duration of 9.38 years. According to the specific autoantibody profile, 24 patients were ACA-positive (52.2%), 15 were positive for anti-topo I (32.6%), and 7 showed positive anti-RNAP III (15.2%). The anti-topo I autoantibody correlated with diffuse scleroderma, with greater disease severity and activity, with worse quality of life measured by the SHAQ index, with a higher prevalence of objective Raynaud's phenomenon and digital pitting scars of fingertips. The ACA correlated with limited scleroderma, with earlier onset of disease, as well as higher prevalence of telangiectasias. The anti- RNAP III correlated with diffuse scleroderma, with a higher occurrence of subjective Raynaud's phenomenon and muscle atrophy. There was no association between the positivity for anti-topo I, ACA and anti-RNAP III antibodies and other variables related to laboratory abnormalities, as well as Rodnan skin score and skin, vascular, musculoskeletal, gastrointestinal, cardiopulmonary and renal manifestations.

Conclusions: The clinical subtype of the disease and some clinical manifestations in SSc may correlate positively with the presence of specific autoantibodies.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença do tecido conjuntivo de caráter autoimune, extremamente heterogênea na sua apresentação clínica, com acometimento de vários sistemas e que segue um curso variável e imprevisível.¹ Sua etiologia permanece desconhecida. É sugerida uma causa multifatorial, possivelmente desencadeada por fatores ambientais em um indivíduo geneticamente predisposto.²

A marca registrada da ES é a microvasculopatia, ativação de fibroblastos e excessiva produção de colágeno.³ Trata-se de enfermidade única ao exibir características de três processos fisiopatológicos distintos: consiste na tríade de injúria vascular, autoimunidade (celular e humoral) e fibrose tecidual e leva ao acometimento cutâneo, além de diversos órgãos internos, como pulmão, coração e trato gastrointestinal, entre outros.^{3,4}

Acredita-se que o elo entre o envolvimento vascular inicial e a consequência final da doença (fibrose tecidual) poderia

ser representado pela autoimunidade. Anticorpos circulantes, alteração de mediadores imunológicos e infiltração de células mononucleares em órgãos afetados representam um argumento positivo na hipótese em que a disfunção do sistema imune conduz à enfermidade.^{5,6}

Descreve-se que podemos detectar anticorpos altamente específicos no soro de virtualmente todos os pacientes com ES.⁷ Artigo de revisão de Zimmermann e Pizzichini destaca que os autoanticorpos específicos representam uma das marcas registradas da doença e se constituem na expressão mais evidente do envolvimento do sistema imune humoral na etiopatogênese da ES.⁸ Esses autoanticorpos apresentam características fundamentais de uma resposta desencadeada por antígeno e são representados principalmente por: anticorpos anticentrômeros (ACA), anticorpos anti-DNA topoisomerase I (anti-SCL70) e anticorpos anti RNA polimerase III (anti-POL3).⁹⁻¹²

Recentes estudos ressaltam o potencial patogênico de autoanticorpos em pacientes com ES e sugerem que

anticorpos específicos contra fibroblastos, células endoteliais e receptores para o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) podem diretamente causar ativação de fibroblastos e células endoteliais e contribuir para o dano tecidual.^{1,13,14}

Existem evidências que corroboram a ideia de que a complexidade da ES parece representar mais uma coleção de fenótipos do que uma entidade única de doença. Desse modo, essas associações genéticas podem na realidade estar relacionadas com distintos fenótipos na ES baseado em um padrão de autoanticorpos.¹⁵

A região dos genes do HLA é um exemplo claro de polimorfismo genético no desenvolvimento da ES.¹⁵ Estudos de associação do HLA foram muito inconsistentes quando os pacientes foram agrupados por etnia.^{15,16} Contudo, quando os pacientes com ES foram agrupados de acordo com o perfil de autoanticorpos de cada paciente, os achados foram consistentes entre grupos étnicos diferentes.¹⁵ Por exemplo, haplótipos HLA-DRB1*01 – DQB1*0501 são mais comuns em pacientes com ES positivos para ACA enquanto haplótipos HLA-DRB1*11 – DQB1*0301 têm sido associados com a positividade dos anticorpos anti-SCL70.¹⁶

Os mecanismos postulados para o desenvolvimento de autoanticorpos em pacientes com ES incluem: mimetismo molecular, hiper-reatividade crônica de linfócitos B decorrente de anormalidades intrínsecas da célula e expressão aumentada ou localização subcelular alterada de peptídeos potencialmente autoantigênicos.¹ Alguns anticorpos não parecem ser simplesmente epifenômenos, mas sim estar envolvidos na patogênese da doença,¹⁷ possivelmente por amplificarem a resposta imune e alvejarem os tipos celulares que são relevantes na fisiopatologia da doença.¹⁸

A importância do estudo de autoanticorpos na ES reside no fato de que alguns deles apresentam associação restrita com a doença e participam dos critérios propostos por LeRoy e Medsger para o diagnóstico precoce da patologia, o que lhes confere considerável valor diagnóstico.^{9,10,19} Além disso, estão associados a determinados traços fenotípicos da doença e são usados para auxiliar na classificação e caracterização das duas formas clínicas principais: forma difusa e forma limitada.^{10,20} Foi observada ainda uma estreita relação entre níveis de anti-SCL70 e a severidade do envolvimento cutâneo e da atividade global da doença na ES, o que revela um possível papel prognóstico.^{10,21} Relatam-se ainda significativas correlações entre o padrão de anticorpo apresentado com a resposta terapêutica.²²

Objetivos

Correlacionar o perfil de autoanticorpos específicos (ACA, anti-SCL70 e anti-POL3) com as manifestações clínicas observadas em 46 pacientes com ES da região Centro-Oeste do Brasil.

Métodos

Estudo observacional, do tipo analítico e de delineamento transversal, com análise prospectiva dos dados dos pacientes.

A seleção de 46 pacientes de forma aleatória foi feita a partir do levantamento dos prontuários médicos do Serviço de

Reumatologia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FM-UFMS).

Os pacientes foram subdivididos em três grupos, de acordo com a positividade de um dos autoanticorpos específicos (ACA, anti-SCL70 e anti-POL3).

Os pacientes, para ser selecionados, deveriam obedecer aos seguintes critérios:

- Preencher os novos critérios de classificação de 2013 para ES;²³
- No caso de não apresentarem espessamento cutâneo, deveriam preencher os critérios de ES precoce de LeRoy e Medsger de 2001;²⁴
- Terem assinado o Termo de Consentimento previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS.
- Foram excluídos os pacientes que apresentavam outras doenças infecciosas associadas ou neoplasias malignas.

As informações necessárias para a caracterização socio-demográfica e clínica da doença foram obtidas a partir dos registros médicos contidos nos prontuários de cada paciente e complementadas com duas entrevistas do paciente. O tempo entre as entrevistas foi de seis meses. Na primeira consulta foram colhidos dados demográficos e clínicos, incluindo tempo de doença, ano de diagnóstico, escore cutâneo de Rodnan modificado,²⁵ pesquisa de autoanticorpos, exame clínico completo e tratamento atual.

Na análise dos pacientes, o tempo de duração da doença foi subdividido em dois: tempo total em anos do fenômeno de Raynaud (FRy) antes do diagnóstico da doença (Tempo FRy) e tempo total em anos das manifestações clínicas da doença após o diagnóstico, sem levar em conta o FRy (Tempo sem FRy).

Dados específicos sobre os Critérios de Gravidade de Medsger²⁶ e os Critérios de Atividade de Valentini da doença²⁷ foram coletados em formulários específicos na avaliação inicial e após seis meses. O Scleroderma Health Assessment Questionnaire (sHAQ)²⁸ também foi colhido na avaliação inicial do paciente e na segunda avaliação.

O sHAQ é uma medida de função na ES, ferramenta útil para a avaliação de deficiência física funcional²⁹ e do impacto da doença no bem estar físico e mental dos pacientes.³⁰ Objetivou-se correlacionar se o índice de incapacidade aferido pelo sHAQ seria maior em um dos três grupos de pacientes com autoanticorpos específicos (ACA, anti-SCL70 e anti-POL3).

Com relação às amostras de soros, foram usados para a pesquisa soros dos pacientes previamente selecionados e que se encontravam adequadamente congelados a -50 °C e armazenados no Laboratório do Hospital Universitário da UFMS.

- a) Para a pesquisa de anticentrômero (ACA) – Foi usada a técnica de imunofluorescência indireta, que teve como substrato as células HEp2, conforme os critérios do II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em células Hep-2 (2003)³¹ para a interpretação dos resultados.
- b) Para a pesquisa de anti-DNA topoisomerase1 (anti-SCL70) – Foi usada a técnica de ensaio imunoenzimático²¹ e considerados não reagente se < 20 unidades, fracamente reagente entre 20 e 39 unidades, moderadamente reagente entre 40 e 80 unidades e fortemente reagente (valores

elevados) se > 80 unidades. Foi usado kit específico Quanta Lite TM Scl-70 do Laboratório Inova (Inova Diagnostics, Inc; San Diego, CA, USA), seguindo-se as especificações do fabricante.

- c) Anticorpo anti-RNA polimerase III (anti-POL3) – Exames foram feitos em duplicatas pela técnica de Elisa, como previamente descrita.³² Foram considerados negativos os valores < 20 unidades, fracamente reagentes entre 20 e 39 unidades, moderadamente reagentes entre 40 e 80 unidades e fortemente reagentes (valores elevados) se > 80 unidades.

Análise estatística

A comparação entre pacientes com anticorpo positivo para anti-SCL70, ACA ou anti-POL3, em relação às variáveis quantitativas avaliadas neste estudo, foi feita por meio do teste Anova de uma via.

O teste do qui-quadrado foi usado na avaliação da associação entre os resultados para os anticorpos (anti-SCL70/ACA/anti-POL3 positivo), com as variáveis qualitativas mensuradas neste estudo. Os resultados das demais variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. A análise estatística foi feita com o software SPSS, versão 20.0 e considerado um nível de significância de 5%.

Resultados

Encontraram-se 46 pacientes, 45 mulheres (97,8%) e um homem (2,2%), com idade média de $50,21 \pm 3,55$ anos (média \pm erro padrão da média).

Dos pacientes, 23 referiam cor branca (50%), 21 cor parda (45,7%) e dois cor negra (4,3%).

Com relação ao diagnóstico, 42 pacientes diagnosticados preenchiam os critérios de classificação ACR/Eular de 2013 para ES (91,3%). Os quatro pacientes (8,7%) que não preenchiam esses critérios preenchiam os critérios de LeRoy/Medsger para ES precoce.

Com relação às formas clínicas da doença, 22 pacientes tinham a forma limitada (47,8%), 16 a difusa (34,8%), três a precoce (6,5%), cinco a de *overlap* (10,9%) e nenhum tinha a forma síncleiderma. Esses resultados estão apresentados na [figura 1](#).

Com relação ao tempo de diagnóstico, 12 pacientes foram diagnosticados havia mais de 10 anos (26,1%), 23 entre cinco e 10 anos (50%) e 11 havia menos de cinco anos (23,9%).

O tempo de evolução da doença dos pacientes em geral foi de $9,38 \pm 3,08$ anos.

Entre todos os pacientes, 24 apresentavam ACA positivo (52,2%), 15 positividade para anti-SCL70 (32,6%) e sete anti-POL3 positivo (15,2%).

Os resultados referentes aos dados epidemiológicos e ao índice de monitoramento, em pacientes com anticorpo anti-SCL70, ACA ou anti-POL3 positivos, estão apresentados na [tabela 1](#).

Não houve diferença significativa entre os pacientes com anticorpo anti-SCL70, ACA ou anti-POL3 positivos, em relação às variáveis quantitativas idade, tempo de FRy antes do

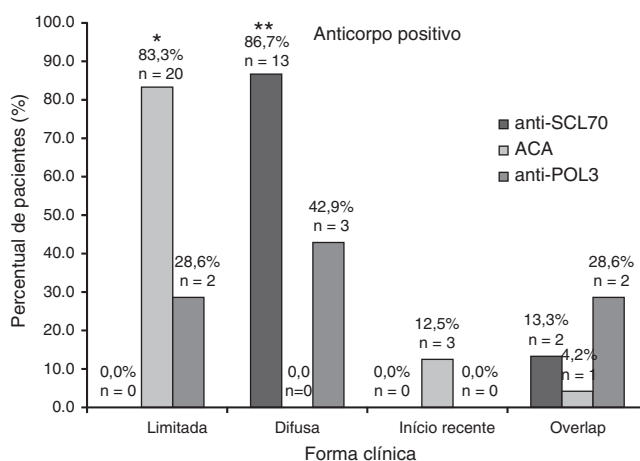


Figura 1 – Gráfico que apresenta o percentual de pacientes com anticorpo positivo para anti-SCL70, ACA e anti-POL3, entre pacientes com diferentes formas clínicas da doença. Cada coluna representa o valor percentual de pacientes. * Diferença significativa em relação aos pacientes com anti-SCL70 e anti-POL3 positivo, na forma clínica limitada. ** Diferença significativa em relação aos pacientes com ACA positivo, na forma clínica difusa (Teste do qui-quadrado; $p < 0,050$).

diagnóstico, tempo da doença sem contar o FRy. Por outro lado, o SHAQ dos pacientes com anti-SCL70 positivo foi significativamente maior do que aquele para os pacientes com anticorpo ACA ou anti-POL3 positivo ($p < 0,05$). O mesmo resultado foi observado em relação à escala de atividade. Além disso, o SHAQ entre os pacientes com anticorpo anti-SCL70 ou ACA positivo foi maior do que aquele para os pacientes com anticorpo anti-POL3 positivo ($p < 0,05$).

Para a escala de gravidade, o escore entre os pacientes com anticorpo anti-SCL70 positivo foi maior do que aquele para os pacientes com anticorpo ACA positivo ($p < 0,05$), porém sem diferença para pacientes com anticorpo anti-POL3 positivo ($p > 0,05$). Não houve ainda associação entre os anticorpos anti-SCL70, ACA ou anti-POL3 positivo e as variáveis qualitativas nominais ou ordinais sexo, cor, tempo de diagnóstico e critérios de classificação ACR/Eular de 2013 para ES. Porém, houve associação entre os anticorpos anti-SCL70, ACA ou anti-POL3 positivo e a forma clínica da doença ($p < 0,001$). O percentual de pacientes com a forma clínica limitada, entre pacientes com anticorpo ACA positivo (83,3%; $n = 20$), foi significativamente maior do que aquele entre pacientes com o anticorpo anti-SCL70 e anti-POL3 positivo (0,0%; $n = 0$ e 28,6%; $n = 2$, respectivamente). Por outro lado, o percentual de pacientes com a forma clínica difusa, entre pacientes com anticorpo anti-SCL70 e anti-POL3 positivo (86,7%; $n = 13$ e 42,9%; $n = 3$, respectivamente), foi significativamente maior do que aquele entre pacientes com o anticorpo ACA positivo (0,0%; $n = 0$).

Na [tabela 2](#) estão apresentados os resultados referentes às manifestações cutâneas, vasculares e musculoesqueléticas, em pacientes com resultado positivo para os anticorpos anti-SCL70, ACA e anti-POL3. Nesta avaliação, foi observado que o percentual de pacientes com anticorpo anti-SCL70 positivo que apresentavam FRy objetivo (93,3%; $n = 14$) foi

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes avaliados neste estudo e resultados referentes aos dados epidemiológicos e ao índice de monitoramento, em pacientes com anticorpo anti-SCL70, ACA ou anti-POL3 positivo

Variável	Anticorpo positivo			Valor de p
	anti-SCL70	ACA	anti-POL3	
<i>Dados epidemiológicos</i>				
Idade	46,27 ± 1,82	54,21 ± 2,72	50,14 ± 6,10	0,149
Sexo				
Masculino	6,7 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,348
Feminino	93,3 (14)	100,0 (24)	100,0 (7)	
Cor				
Branca	33,3 (5)	54,2 (13)	71,4 (5)	0,516
Parda	60,0 (9)	41,7 (10)	28,6 (2)	
Negra	6,7 (1)	4,2 (1)	0,0 (0)	
<i>Tempo de diagnóstico</i>				
Menos de 5 anos	13,3 (2)	25,0 (6)	42,9 (3)	0,384
Entre 5 e 10 anos	53,3 (8)	45,8 (11)	57,1 (4)	
Mais de 10 anos	33,3 (5)	29,2 (7)	0,0 (0)	
<i>Tempo de FRY antes diagnóstico</i>				
Tempo de doença sem contar FRY	2,27 ± 0,68	5,87 ± 1,87	0,86 ± 0,34	0,136
<i>Critérios ACR/Eular</i>				
Sim	100,0 (15)	83,3 (20)	100,0 (7)	0,134
Não	0,0 (0)	16,7 (4)	0,0 (0)	
<i>Forma clínica</i>				
Limitada	0,0 (0) ^b	83,3 (20) ^a	28,6 (2) ^b	<0,001
Difusa	86,7 (13) ^a	0,0 (0) ^b	42,9 (3) ^a	
Início recente	0,0 (0) ^a	12,5 (3) ^a	0,0 (0) ^a	
Overlap	13,3 (2) ^a	4,2 (1) ^a	28,6 (2) ^a	
Sinescleroderma	0,0 (0) ^a	0,0 (0) ^a	0,0 (0) ^a	
<i>Índices de monitoramento</i>				
sHAQ	0,90 ± 0,11 ^a	0,64 ± 0,08 ^a	0,16 ± 0,06 ^b	< 0,001
Escala de gravidade	6,47 ± 0,80 ^a	4,25 ± 0,48 ^b	4,43 ± 1,04 ^{ab}	0,044
Escala de atividade	3,20 ± 0,35 ^a	1,94 ± 0,21 ^b	1,64 ± 0,37 ^b	0,002

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). *Valor de p no teste Anova de uma via ou no teste do qui-quadrado. Letras diferentes na linha indicam diferença significativa entre os anticorpos. ACA, anticorpos anticentrômero; anti-SCL70, anticorpos anti-DNA topoisomerase I; anti-POL3, anticorpos anti-RNA polimerase III; Fry, fenômeno de Raynaud; ACR, American College of Rheumatology; Eular, European League Against Rheumatism; sHAQ, Scleroderma Health Assessment Questionnaire.

significativamente maior do que aquele de pacientes com anticorpo anti-POL3 positivo que também apresentavam FRY objetivo (42,9%; n=3 – p<0,05). Por outro lado, o percentual de pacientes com anticorpo anti-POL3 positivo que apresentavam FRY subjetivo (57,1%; n=4) foi significativamente maior do que aquele de pacientes com anticorpo anti-SCL70 positivo que também apresentavam FRY subjetivo (6,7%; n=1).

Pacientes com anticorpo anti-SCL70 positivo apresentaram mais microcicatrizes do que os pacientes com anticorpo ACA positivo (p<0,05). Ademais, pacientes com anticorpo ACA positivo apresentaram mais telangiectasias do que os pacientes com anticorpo anti-SCL70 positivo (p<0,050). Além disso, pacientes com anticorpo anti-POL3 positivo apresentaram mais atrofia muscular do que pacientes com anticorpo ACA positivo (p<0,050). Esses resultados estão apresentados na [figura 2](#). Para as demais variáveis relacionadas às manifestações cutâneas, vasculares e musculoesqueléticas, não houve associação entre elas e a positividade para os anticorpos anti-SCL70, ACA e anti-POL3. Também não houve diferença significativa entre os pacientes com positividade

para esses três anticorpos em relação ao escore cutâneo (p=0,065).

Os resultados referentes às manifestações gastrointestinais, cardiopulmonares e renais em pacientes com anticorpo anti-SCL70, ACA ou anti-POL3 positivo estão apresentados na [tabela 3](#). Não houve associação entre a presença dos autoanticorpos específicos para ES e as variáveis estudadas.

Os resultados referentes aos exames laboratoriais (VHS, PCR, CPK, creatinina, C3 e C4), pesquisa dos anticorpos (anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP e anti-Jo 1) e alterações observadas em radiografias das mãos nos pacientes com anticorpos anti-SCL70, ACA e/ou anti-POL3 positivo estão apresentados na [tabela 4](#), onde se verifica a ausência de significâncias estatísticas para todos os parâmetros estudados.

Discussão

No presente trabalho, definiu-se uma amostra inédita, representativa do Centro-Oeste do Brasil, caracterizada por um grupo heterogêneo de pacientes, com vários espectros da

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes avaliados neste estudo e resultados referentes às manifestações cutâneas, vasculares e musculoesqueléticas, em pacientes com anticorpo anti-SCL70, ACA ou anti-POL3 positivo

Variável	Anticorpo positivo			Valor de p
	anti-SCL70	ACA	anti-POL3	
<i>Manifestações cutâneas</i>				
<i>Calcinose</i>				
Sim	20,0 (3)	25,0 (6)	14,3 (1)	0,817
Não	80,0 (12)	75,0 (18)	85,7 (6)	
<i>Mãos</i>				
Sem alterações	13,3 (2)	20,8 (5)	28,6 (2)	0,685
Com alterações	86,7 (13)	79,2 (19)	71,4 (5)	
<i>Achados nas mãos (n = 37)</i>				
Fase edematosa	15,4 (2)	36,8 (7)	20,0 (1)	0,735
Fase indurativa	46,2 (6)	31,6 (6)	40,0 (2)	
Fase atrófica	38,5 (5)	31,6 (6)	40,0 (2)	
Score cutâneo (Rodnan modificado)	16,33 ± 2,03	10,79 ± 1,30	13,86 ± 2,80	0,065
<i>Manifestações vasculares</i>				
<i>FRy</i>				
Objetivo	93,3 (14) ^a	66,7 (16) ^{ab}	42,9 (3) ^b	0,036
Subjetivo	6,7 (1) ^b	33,3 (8) ^{ab}	57,1 (4) ^a	
Ausente	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
<i>Microcicatrizes</i>				
Sim	53,3 (8) ^a	16,7 (4) ^b	14,3 (1) ^{ab}	0,031
Não	46,7 (7) ^b	83,3 (20) ^a	85,7 (6) ^{ab}	
<i>Úlceras ativas</i>				
Sim	20,0 (3)	8,3 (2)	0,0 (0)	0,316
Não	80,0 (12)	91,7 (22)	100,0 (7)	
<i>Necrose ou amputação</i>				
Sim	13,3 (2)	12,5 (3)	0,0 (0)	0,602
Não	86,7 (13)	87,5 (21)	100,0 (7)	
<i>Telangiectasias</i>				
Sim	53,3 (8) ^b	87,5 (21) ^a	57,1 (4) ^{ab}	0,045
Não	46,7 (7) ^a	12,5 (3) ^b	42,9 (3) ^{ab}	
<i>Manifestações musculoesqueléticas</i>				
<i>Artrite/sinovite</i>				
Sim	40,0 (6)	37,5 (9)	0,0 (0)	0,134
Não	60,0 (9)	62,5 (15)	100,0 (7)	
<i>Contratura em flexão</i>				
Sim	26,7 (4)	8,3 (2)	14,3 (1)	0,300
Não	73,3 (11)	91,7 (22)	85,7 (6)	
<i>Crepitação tendínea</i>				
Sim	6,7 (1)	4,2 (1)	0,0 (0)	0,773
Não	93,3 (14)	95,8 (23)	100,0 (7)	
<i>Fraqueza muscular</i>				
Sim	20,0 (3)	8,3 (2)	28,6 (2)	0,347
Não	80,0 (12)	91,7 (22)	71,4 (5)	
<i>Atrofia</i>				
Sim	6,7 (1) ^{ab}	4,2 (1) ^b	42,9 (3) ^a	0,012
Não	93,3 (14) ^{ab}	95,8 (23) ^a	57,1 (4) ^b	

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). *Valor de p no teste Anova de uma via ou no teste do qui-quadrado. Letras diferentes na linha indicam diferença significativa entre os anticorpos. ACA, anticorpos anticentrômero; anti-SCL70, anticorpos anti-DNA topoisomerase I; anti-POL3, anticorpos anti-RNA polimerase III; FRy, Fenômeno de Raynaud.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes avaliados neste estudo e resultados referentes às manifestações gastrintestinais, cardiopulmonares e renais, em pacientes com anticorpo anti-SCL70, ACA ou anti-POL3 positivo

Variável	Anticorpo positivo			Valor de p
	anti-SCL70	ACA	anti-POL3	
Manifestações gastrintestinais				
Acometimento esôfago				
Sim	73,3 (11)	70,8 (17)	57,1 (4)	0,730
Não	26,7 (4)	29,2 (7)	42,9 (3)	
Outras manifestações GI				
DRGE	26,7 (4)	16,7 (4)	0,0 (0)	0,304
Esofagite	20,0 (3)	16,7 (4)	42,9 (3)	0,329
Gastrite	13,3 (2)	20,8 (5)	14,3 (1)	0,812
Hipotonia esofágica	20,0 (3)	25,0 (6)	0,0 (0)	0,340
Dilatação esôfago	6,7 (1)	4,2 (1)	14,3 (1)	0,634
Manifestações cardiopulmonares				
CVF	76,27 ± 3,27	86,50 ± 2,56	83,71 ± 4,47	0,054
CVF – classificação				
>80%	40,0 (6)	70,8 (17)	42,9 (3)	0,282
Entre 70 e 80%	40,0 (6)	20,8 (5)	57,1 (4)	
Entre 50 e 69%	13,3 (2)	8,3 (2)	0,0 (0)	
<50%	6,7 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	
Tomografia do tórax				
Normal	26,7 (4)	62,5 (15)	42,9 (3)	0,089
Alterado	73,3 (11)	37,5 (9)	57,1 (4)	
Achados na tomografia (n = 24)				
Fibrose	72,7 (8)	66,7 (6)	75,0 (3)	0,938
Padrão “vidro fosco”	27,3 (3)	33,3 (3)	25,0 (1)	
Eco PSAP	32,50 ± 5,50	37,25 ± 3,64	32,67 ± 12,25	0,882
Ecocardiograma (n = 26)				
Normal	40,0 (6)	54,2 (13)	14,3 (1)	0,164
Alterado	60,0 (9)	45,8 (11)	85,7 (6)	
Achados no ecocardiograma				
Valvulopatia	33,3 (5)	25,0 (6)	28,6 (2)	0,854
HVE concêntrica	20,0 (3)	12,5 (3)	28,6 (2)	0,583
Disfunção diastólica VE	6,7 (1)	16,7 (4)	28,6 (2)	0,395
HAP leve ou moderada	6,7 (1)	8,3 (2)	28,6 (2)	0,260
Pericardite	13,3 (2)	12,5 (3)	0,0 (0)	0,602
Manifestações renais				
Crise renal				
Sim	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	-
Não	100,0 (15)	100,0 (24)	100,0 (7)	

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). *Valor de p no teste Anova de uma via ou no teste do qui-quadrado. ACA, anticorpos anticentrômero; anti-SCL70, anticorpos anti-DNA topoisomerase I; anti-POL3, anticorpos anti-RNA polimerase III; GI, gastrintestinais; DRGE, doença do refluxo gastroesofágico; CVF, capacidade vital funcional; Eco PSAP, pressão estimada na artéria pulmonar pelo ecocardiograma transtorácico; HVE, hipertrofia de ventrículo esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; HAP, hipertensão da artéria pulmonar.

doença e diferentes estágios de manifestações clínicas e atividade da doença, mas que é muito semelhante a outras populações de pacientes do país e mesmo de outras localidades.³³⁻³⁸

Objetivou-se estudar nessa população de pacientes com ES a correlação entre o perfil de autoanticorpos específicos (anti-SCL70, ACA e anti-POL3) e as manifestações clínicas e laboratoriais. Em concordância com outras populações, os nossos pacientes eram principalmente do sexo feminino

(97,83%) e da forma limitada da doença (47,8%), com idade média de 50 anos e cor branca (50%); 65% dos pacientes apresentaram manifestação inicial de fenômeno de Raynaud antes do diagnóstico, o diagnóstico da doença ocorreu principalmente entre cinco e 10 anos (50%), o tempo de duração da doença médio foi de nove anos e escore cutâneo modificado de Rodnan médio foi de 13,66. Entre os pacientes, 52,2% apresentavam ACA positivo, 32,6% positividade para anti-SCL70 e 15,2% anti-POL3 positivo.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes avaliados neste estudo e resultados referentes aos exames laboratoriais, em pacientes com anticorpo anti-SCL70, ACA ou anti-POL3 positivo

Variável	Anticorpo positivo			Valor de p
	anti-SCL70	ACA	anti-POL3	
VHS	37,00 ± 6,23	22,63 ± 3,58	22,86 ± 5,06	0,076
PCR	13,82 ± 6,56	9,53 ± 2,72	7,36 ± 2,29	0,664
CPK	136,00 ± 45,85	120,83 ± 13,48	107,43 ± 15,68	0,846
C3	122,33 ± 5,69	138,00 ± 6,49	124,29 ± 9,16	0,199
C4	28,73 ± 2,21	35,38 ± 2,25	36,14 ± 1,92	0,089
Anti-Ro				
Positivo	26,7 (4)	4,2 (1)	0,0 (0)	0,054
Negativo	73,3 (11)	95,8 (23)	100,0 (7)	
Anti-La				
Positivo	6,7 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,348
Negativo	93,3 (14)	100,0 (24)	100,0 (7)	
Anti-RNP				
Positivo	26,7 (4)	4,2 (1)	28,6 (2)	0,092
Negativo	73,3 (11)	95,8 (23)	71,4 (5)	
Anti-Jo1				
Positivo	6,7 (1)	4,2 (1)	0,0 (0)	0,773
Negativo	93,3 (14)	95,8 (23)	100,0 (7)	
RX mãos				
Normal	53,3 (8)	50,0 (12)	71,4 (5)	0,603
Alterado	46,7 (7)	50,0 (12)	28,6 (2)	
Achados no RX de mãos (n = 21)				
Calcinose	14,3 (1)	50,0 (6)	50,0 (1)	0,283
Reabsorção (falange proximal)	85,7 (6)	50,0 (6)	50,0 (1)	

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). *Valor de p no teste Anova de uma via ou no teste do qui-quadrado. ACA, anticorpos anticentrômero; anti-SCL70, anticorpos anti-DNA topoisomerase I; anti-POL3, anticorpos anti-RNA polimerase III; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; CPK, creatinofosfoquinase; C3, fração do complemento C3; C4, fração do complemento C4; Rx, radiografia.

No Brasil, recentemente dois grupos distintos de pesquisadores da região Sul descreveram a ocorrência dos principais autoanticorpos específicos em pacientes com ES e ambos os autores destacam a importância dos autoanticorpos na avaliação dos pacientes com ES.^{33,34}

O primeiro grupo, do Hospital Evangélico de Curitiba (HUEC), encontrou em 66 pacientes com ES a prevalência do ACA, anti-SCL70 e anti-U1-RNP, respectivamente em 33,3%, 17,8% e 11,8%.³³ Embora a porcentagem de cada autoanticorpo encontrada no nosso estudo seja maior para ACA e anti-SCL70, a ordem de distribuição entre os autoanticorpos específicos foi idêntica. Os autores do HUEC também observaram associação do anti-SCL70 com a forma difusa da doença e com microcicatrices de polpas digitais. No entanto, encontraram associação entre esse autoanticorpo e a presença de miocardiopatias. Diferentemente do nosso estudo, o ACA foi protetor para as miocardiopatias e o anti-U1-RNP foi mais comum nas formas de superposição.³³

O segundo grupo, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), encontrou em 85 pacientes com ES a prevalência do anti-POL3, anti-SCL70 e ACA, respectivamente em 41,18%, 31,76% e 30,59%.³⁴ Neste estudo, apesar de se observar que a forma limitada foi a mais prevalente entre os pacientes, encontrou-se prevalência muito elevada de anti-POL3 positivo, o qual se relaciona com a forma difusa da

ES. Nosso estudo ratificou as mesmas características clínicas observadas no grupo de pacientes do HC-UFPR com anti-SCL70 positivo, tais como associação com a forma difusa e presença de doença ativa e de úlceras digitais. No entanto, o grupo de HC-UFPR encontrou associação entre sinovite e positividade para anti-POL3, além de maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica e de bloqueios de condução cardíaca nos pacientes com ACA positivo.³⁴

No presente trabalho, o ACA se correlacionou principalmente com a forma limitada da doença, com o início mais precoce da enfermidade, bem como com maior prevalência de telangiectasias nos pacientes. Encontramos ACA em 52,2% dos pacientes. Na literatura, os ACA foram observados em 20% a 30% dos pacientes com ES^{10,12} e em 55% a 80% dos pacientes com a forma limitada⁹, embora possa variar entre populações étnicas diferentes.^{10,12} Os ACA tem valor preditivo para futuro desenvolvimento de ES em pacientes avaliados com FRy e estão associados com envolvimento cutâneo limitado, dano vascular periférico e calcinose.^{10,12} Contudo, não se observou maior prevalência de calcinose em nossos pacientes com a forma limitada. A presença de ACA geralmente traz um melhor prognóstico do que observado com outros autoanticorpos, uma vez que estão associados com menor frequência a fibrose intersticial pulmonar,^{10,12} tal como observado no estudo, embora sem atingir significância estatística.

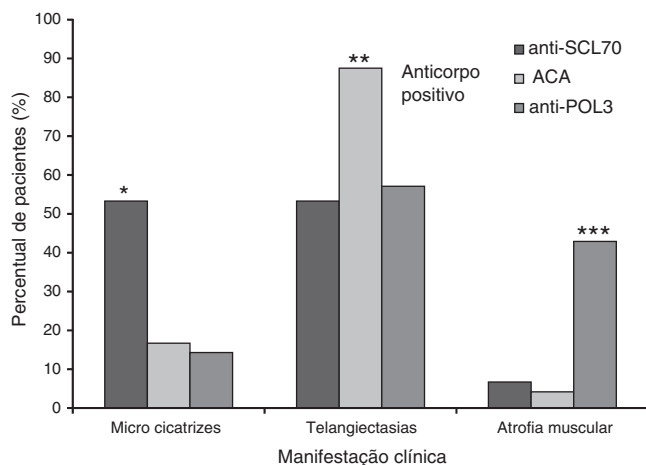


Figura 2 – Gráfico que mostra o percentual de pacientes que apresentavam as manifestações clínicas microcicatrices, telangiectasias e atrofia muscular, entre pacientes com anticorpos anti-SCL70, ACA ou anti-POL3 positivo. Cada coluna representa o valor percentual de pacientes. * Diferença significativa em relação aos pacientes com ACA e anti-POL3 positivo. ** Diferença significativa em relação aos pacientes com anti-SCL70 e anti-POL3 positivo. * Diferença significativa em relação aos pacientes com anti-SCL70 e ACA positivo (Teste do qui-quadrado; $p < 0,050$).**

Neste estudo, o autoanticorpo anti-SCL70 se correlacionou principalmente com a forma difusa da doença, com maior gravidade e atividade da doença, com pior qualidade de vida medida pelo índice sHAQ, além de maior prevalência de FRY objetivo e microcicatrices de polpas digitais. Encontramos o anti-SCL70 em 32,6% dos pacientes, em concordância com a literatura, que descreve esse anticorpo em 40% dos pacientes com ES,¹² em 28% a 70% dos pacientes com a forma difusa da ES^{9,10,12} e em menos de 10% dos pacientes com a forma limitada.⁹⁻¹¹ Tal qual observado nos nossos pacientes, descreve-se que diferenças étnicas consideravelmente afetam a prevalência do anti-SCL70 e foi observada em menor proporção em brancos. O anti-SCL70, quando determinado por imunodifusão, virtualmente nunca é visto em indivíduos saudáveis, em outras doenças do conjuntivo ou em pacientes com FRY primário.^{10,12} Descreve-se que sua presença está relacionada com pior prognóstico, atividade global da doença, severidade do envolvimento cutâneo, doença intersticial pulmonar e acometimento cardíaco.^{9,10,12,39-41} Contudo, as manifestações cardiopulmonares não foram mais prevalentes ou severas neste estudo.

Já o anti-POL3 se correlacionou neste trabalho principalmente com a forma difusa da doença, uma vez que outros dois pacientes com anti-POL3 positivo associado a miopatia inflamatória apresentavam acometimento cutâneo difuso. Interessantemente, os dois pacientes com *overlap* não apresentaram positividade para o anticorpo anti-Jo1. Ademais, observou-se maior frequência de FRY subjetivo e de atrofia muscular nos nossos pacientes. Encontramos o anti-POL3 em 15,2% dos pacientes, porém a literatura descreve a prevalência desse anticorpo em diferentes frequências, provavelmente relacionadas a alterações genéticas e étnicas. Em diversas

coortes com ES variou de 4% a 9,4% em pacientes franceses, 12% em ingleses, 6% em japoneses, 19,4% em canadenses e 25% em americanos.^{9,42} Autoanticorpos contra RNA polimerase 1 e 3 habitualmente coexistem em uma prevalência de 20% e esse padrão é altamente específico de ES.^{9,10,12} O anti-POL3 também apresenta papel prognóstico, uma vez que foi relacionado ao acometimento difuso da pele, à crepitação tendínea e ao acometimento renal,^{9,42,43} porém não se observou crise renal esclerodérmica em nossos pacientes. Além da miose observada em nossos pacientes, a literatura destaca outras importantes associações entre a positividade do anti-POL3 com a ocorrência de hipertensão sistêmica e sinovite, bem como possível relação com malignidades, predominantemente câncer de órgãos sólidos.^{42,43}

Diferentemente de lúpus eritematoso sistêmico (LES), observa-se em pacientes com ES que a produção de um autoanticorpo específico é exclusiva. Portanto, a ocorrência de mais de um tipo de anticorpo em um paciente é rara, exceção feita aos anticorpos contra as RNA polimerases.^{9,10,12} A coexistência entre anti-SCL70 e ACA na ES é pouco frequente (0,5% a 5,5%), embora anteriormente alguns autores os tenham considerado mutuamente exclusivos.⁴⁴ Embora a correlação entre anticorpos que definem os subtipos da ES seja incomum, já foi descrita a coexistência de ACA ou anti-SCL70 com anticorpos anti-histona, ACA com anticorpos antimitocondrial, anti-SCL70 com anticorpos anticardiolipina, ACA ou anti-SCL70 com anticorpos anti-Ro (SSA) ou anti-RNPs com anticorpos anti-Th/To.⁴⁵ Nosso estudo observou em um paciente com a forma difusa da doença a coexistência entre anti-SCL70 e anti-POL3 positivos.

Foram observados neste estudo, por meio do sHAQ, escores de incapacidade mais elevados nos pacientes que apresentavam positividade do anti-SCL70, semelhantes aos descritos em outras populações de pacientes com ES forma difusa.^{29,46} Comparativamente, Morita et al. relataram que os pacientes com a forma difusa da ES apresentavam os maiores índices de incapacidade no sHAQ, superiores também aos dos pacientes com AR, LES e outras doenças do colágeno.⁴⁶ Observou-se ainda que pacientes com ES e envolvimento articular tinham pontuações maiores no sHAQ do que pacientes com artrite psoriásica, enquanto o domínio dor foi maior em pacientes com ES do que com AR.⁴⁷ Dados não publicados dos nossos pacientes confirmam a maior incapacidade em subgrupo de pacientes com artrite presente. Recentemente Iudici et al. encontraram que os pacientes com a forma precoce de ES. Apesar de apresentarem tão somente FRY, já experimentavam um comprometimento da qualidade de vida em ambos os domínios físico e mental.⁴⁸ Concordantemente, nossos três pacientes com a forma precoce apresentavam índice de incapacidade aferido pelo sHAQ comparável com o dos outros grupos. A utilidade do sHAQ na avaliação de pacientes com ES foi demonstrada por estudos que reportaram que ele pode prever a evolução e sobrevida nesses pacientes.^{29,49} Neste trabalho, houve correlação linear positiva significativa entre o sHAQ e a atividade da doença, medida por meio do teste de Pearson. Medsger et al. encontraram que os índices de incapacidade do sHAQ apresentavam forte correlação com espessamento cutâneo, envolvimento cardíaco, contraturas digitais, crepitação tendínea e envolvimento renal em 1.000 pacientes com ES.²⁶

Conclusões

Este trabalho ratifica o papel relevante dos autoanticorpos específicos na avaliação dos pacientes com ES. É possível correlacionar o perfil autoimune dessa população nacional com algumas manifestações clínicas distintas da doença.

Destacamos, em concordância com a literatura, que a forma clínica da doença e algumas manifestações clínicas na ES podem se correlacionar positivamente com a presença de autoanticorpos específicos.

Observou-se a presença de ACA principalmente nas formas precoces da doença, formas limitadas e *overlap*, com ausência na forma difusa. O anti-SCL70 foi observado principalmente nas formas difusas e *overlap* e esteve ausente na forma limitada.

Pacientes com positividade para anti-SCL70 apresentam maior gravidade e atividade da doença, bem como prejuízo na qualidade de vida medida pelo índice sHAQ.

Pacientes com anticorpo anti-SCL70 positivo apresentavam mais FRY objetivo e microcicatrices, pacientes com anticorpo ACA positivo apresentaram mais telangiectasias e pacientes com anticorpo anti-POL3 positivo apresentaram mais atrofia muscular.

Os autoanticorpos específicos podem contribuir diretamente para a evolução e o prognóstico dos pacientes.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Aos colegas Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade e Dra. Cristiane Kayser pelo auxílio na feitura do exame anti-RNA polimerase III e ao Dr. Natalino Yoshinari pelo grande incentivo à pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117:557-67.
- Herrick AL, Worthington J. Genetic epidemiology systemic sclerosis. *Arthritis Res*. 2002;4:165-8.
- Coral-Alvarado P, Pardo AL, Castaño-Rodríguez N, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Systemic sclerosis: a worldwide global analysis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:757-65.
- Beyer C, Schett G, Gay S, Distler O, Distler JHW. Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:220.
- Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatol*. 2009;48:iii3-7.
- Lafyatis R, York M. Innate immunity and inflammation in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:617-22.
- Kraaij MD, Van Laar JM. The role of B cells in systemic sclerosis. *Biologics*. 2008;2:389-95.
- Zimmermann AF, Pizzichini MMM. Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:516-24.
- Andrade LEC, Leser PG. Autoanticorpos na esclerose sistêmica (ES). *Rev Bras Reumatol*. 2004;44:215-23.
- Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:80-93.
- Mouthon L, Peña-Lefebvre PGL, Chanseaud Y, Tamby MC, Boissier MC, Guillemin L. Sclérodémie (1^{re} partie). *Ann Med Interne*. 2002;153:167-78.
- Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010;37:42-53.
- Salojin KV, Tonquèze ML, Saraux A, Nassonov EL, Dueymes M, Piette JC, et al. Antiendothelial cell antibodies: useful markers of systemic sclerosis. *Am J Med*. 1997;102:178-85.
- Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:2667-76.
- Mayers MD, Trojanowska M. Genetic factors in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(2). S5 (doi: 10.1186/ar2189).
- Romano E, Manetti M, Guiducci S, Ceccarelli C, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. The genetics of systemic sclerosis: an update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:S75-86.
- Feghali-Bostwick CA, Wilkes DS. Autoimmunity in idiopathic pulmonary fibrosis. Are circulating autoantibodies pathogenic or epiphenomena? *Am J Resp Crit Care Med*. 2011;183:692-3.
- Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Avvedimento EV. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:640-5.
- Vilas AP, Veiga MZ, Abecasis P. Esclerose sistêmica – Perspectivas atuais. *Med Interna*. 2002;9:111-20.
- Freire EAM, Ciconelli RM, Sampaio-Barros PD. Análise dos critérios diagnósticos, de classificação, atividade e gravidade de doença na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*. 2004;44:40-5.
- Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by Elisa in systemic sclerosis. *Rheum*. 2001;40:1135-40.
- Sharp GC, Irvin WS, LaRoque RL, Velez C, Daly V, Kaiser AD, et al. Association of autoantibodies to diferente nuclear antigens with clinical patterns of rheumatic disease and responsiveness to therapy. *J Clin Inv*. 1971;50:350-9.
- Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1747-55.
- LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28:1573-6.
- Valentini G, D'Angelo S, Rossa AD, Bencivelli W, Bombardieri S. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:904-5.
- Medsger TA Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin N Am*. 2003;29:255-73.
- Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:S39-41.
- Rannou F, Poiraudou S, Berezné A, Baubet T, Le-Guern V, Cabane J, et al. Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin hand function scale, health assessment questionnaire (HAQ), systemic sclerosis HAQ, and medical outcomes study 36-item short form health survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57:94-102.
- Georges C, Chassany O, Mouthon L, Tiev K, Toledano C, Meyer O, et al. Validation of French version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SSc HAQ). *Clin Rheumatol*. 2005;24:3-10.
- Xinyi NG, Thumboo J, Low AHL. Validation of the scleroderma health assessment questionnaire and quality of life in English

- and Chinese-speaking patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:268-76.
31. Dellavance A, Gabriel A Jr, Cintra AFU, Ximenes AC, Nuccitelli B, Tabilerti BH, et al. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em células Hep-2. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43:129-40.
 32. Codullo V, Morozzi G, Bardoni A, Salvini R, Deleonardi G, Pità O, et al. Validation of a new immunoenzymatic method to detect antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:373-7.
 33. Skare TL, Luciano AC, Fonseca AE, Azevedo PM. Autoanticorpos em esclerodermia e sua associação ao perfil clínico da doença. Estudo em 66 pacientes do sul do Brasil. *An Bras Dermatol.* 2011;86:1075-81.
 34. Müller CS, Paiva ES, Azevedo VF, Radominski SC, Lima Filho JHC. Perfil de autoanticorpos e correlação clínica em um grupo de pacientes com esclerose sistêmica na região Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:319-24.
 35. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the German network for systemic scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology.* 2008;47:1185-92.
 36. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine.* 2002;81:139-53.
 37. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio APT, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol.* 2012;39:1971-8.
 38. Guidolim F, Esmanhotto L, Magro CE, Silva MB, Skare TL. Prevalência de achados cutâneos em portadores de esclerose sistêmica - Experiência de um hospital universitário. *An Bras Dermatol.* 2005;80:481-6.
 39. Hu PQ, Fertig N, Medsger T Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1363-73.
 40. Hénault J, Robitaille G, Sénécal JL, Raymond Y. DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of anti-topoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54:963-73.
 41. Hu PQ, Hurwitz AA, Oppenheim JJ. Immunization with DNA topoisomerase I induces autoimmune responses but not scleroderma-like pathologies in mice. *J Rheumatol.* 2007;34:2243-52.
 42. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther.* 2011;13. R211. (doi: <http://arthritis-research.com/content/13/6/R211>).
 43. Vanthuyne M, Smith V, De Langhe E, Praet JV, Arat S, Depresseux G, et al. The Belgian systemic sclerosis cohort: correlations between disease severity scores, cutaneous subsets, and autoantibody profile. *J Rheumatol.* 2012;39:2127-33.
 44. Rasco RG, Palma MJC, Hernández FJG, Román JS. Coexistencia de anticuerpos anti-topoisomerase I y anticentromero em la esclerodermia. *Med Clín (Barc).* 2010;135:430-1.
 45. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyanova-Scholz M, Kindler J, et al. Coexistence of anti-topoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:121-7.
 46. Morita Y, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Tamakoshi K. Results of the Health Assessment Questionnaire for Japanese patients with systemic sclerosis - Measuring functional impairment in systemic sclerosis versus other connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:367-72.
 47. Pope J. Measures of systemic sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Care Res.* 2011;63(S11):S98-111.
 48. Iudici M, Cuomo G, Vettori S, Avellino M, Valentini G. Quality of life as measured by the short-form 36 (SF-36) questionnaire in patients with early systemic sclerosis and undifferentiated connective tissue disease. *Health Qual Life Out.* 2013;11:23 (doi: <http://www.hqlo.com/content/11/1/23>).
 49. Danieli E, Airò P, Bettoni L, Cinquini M, Antonioli CM, Cavazzana I, et al. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis: correlations with indexes of disease activity and severity, disability, and depressive symptoms. *Clin Rheumatol.* 2005;24:48-54.