

FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ

REBECA LOUREIRO REBOUÇAS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE *OVERLAP*
ESCLEROSE SISTÊMICA E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM UM
SERVIÇO AMBULATORIAL DE CURITIBA/PR**

CURITIBA

2020

REBECA LOUREIRO REBOUÇAS

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE *OVERLAP*
ESCLEROSE SISTÊMICA E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM UM
SERVIÇO AMBULATORIAL DE CURITIBA/PR

Trabalho Científico de Curso apresentado à Faculdade
Evangélica Mackenzie do Paraná, como requisito parcial à
obtenção do Título de Médico.

Orientador: Profa. Dra. Patrícia Martin.

Coorientador: Profa. Dra. Thelma Larocca Skare.

CURITIBA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

R292 Rebouças, Rebeca Loureiro.

Perfil epidemiológico de pacientes com síndrome de overlap esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico em um serviço ambulatorial de Curitiba/PR / Rebeca Loureiro. — Curitiba, 2020.

Orientador : Profa. Dra. Patricia Martin.

Co-orientador : Profa. Dra. Thelma Larocca Skare.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curso de Medicina, 2020.

1. Lúpus eritematoso sistêmico.
2. Escleroderma sistêmico.
3. Doenças do colágeno. I. Título.

CDD 616.772

REBECA LOUREIRO REBOUÇAS

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE *OVERLAP*
ESCLEROSE SISTÊMICA E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM UM
SERVIÇO AMBULATORIAL DE CURITIBA/PR

Trabalho Científico de Curso apresentado à
Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná,
como requisito parcial à obtenção do título de
médico.

Orientador: Profa. Dra. Patrícia Martin.
Coorientador: Profa. Dra. Thelma Larocca Skare.

Aprovado em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr:

Instituição:

Prof. Dr:

Instituição:

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser causa primária de todas as coisas e por Ele ter me dado à graça de realizar esse curso e estar concluindo mais uma etapa dele. Posteriormente, gostaria de agradecer a todas as pessoas que me apoiaram, incentivaram e me proporcionaram a vivência desse momento. Não tenho palavras para expressar a gratidão que tenho aos meus pais, que foram aqueles que me lançaram como uma flecha pra poder chegar mais longe. A minha dedicatória vai também a toda a minha família e aos meus amigos que foram fonte de apoio, incentivo e amor. Não poderia deixar de fora dessa dedicatória as minhas queridas e amadas professoras Camila Marques e Sandra Martin que tiveram suma importância na minha formação. Assim, compartilho essa conquista com todos que participaram e vivenciaram esse caminho ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer as minhas orientadoras, Dra Patrícia Martin e Dra. Thelma Larocca Skare, pela extrema excelência delas e por toda a dedicação de ambas na orientação desse trabalho. Não poderia ter tido melhores professoras. Fui muito agraciada por tê-las nesse processo. Agradeço profundamente por a toda paciência, carinho e ensino que levarei por toda a vida.

Agradeço a Nilva Lemos do comitê de ética, a Josiane Barbosa e a Keila Gabriel do SAME e a Viviane Machado da biblioteca por todo o auxílio no desenvolvimento da pesquisa. Como também, aos funcionários do ambulatório de reumatologia, de modo geral, que sempre foram muito gentis ao longo do período em que eu estive lá fazendo coleta de dados.

Tudo quanto te vier à mão para fazer, faze-o conforme as tuas forças.

Eclesiastes 9:10

RESUMO

Introdução: A Esclerose Sistêmica (ES) e o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) são doenças autoimunes difusas do tecido conjuntivo, heterogêneas e complexas. A agregação dessas doenças é uma condição rara chamada de Síndrome de *Overlap*(SO) ES-LES, com peculiaridades em relação as doenças não sobrepostas, contudo não há dados epidemiológicos consistentes acerca desta entidade clínica, sobretudo devido a sua raridade. **Objetivo:** Realizar uma caracterização epidemiológica dos pacientes com SO ES-LES. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional transversal feito no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, pela avaliação descritiva e retrospectiva de prontuários. Foram coletados dados demográficos, clínicos, laboratoriais, exame de imagens e achados patológicos de pacientes com ES e LES, maiores de 18 anos e que não possuíssem diagnósticos de doença mista do tecido conjuntivo, de miopatias autoimune sistêmicas e nem de artrite reumatoide. **Resultados:** O perfil encontrado foi o de mulher, jovem, caucasiana, não tabagista e com forma de limitada de ES. Foram comuns: fenômeno de Raynaud; acometimento gastresofágico, pulmonar e cutâneo; anemia; linfopenia; FAN pontilhado grosso; anti-RNP; anti-Ro e anti-Sm. Nunca ter fumado foi achado protetor para serosite e lesões discoides, como também foram significativas associações anti-Scl-70 com lúpus discoide, anti-La com Síndrome de Sjögren e anti-DNA com úlceras digitais. **Conclusão:** A SO ES-LES é multissistêmica e apresenta particularidades em relação as doenças que se sobrepõem, tendo achados de maior preocupação clínica do ponto de vista da ES.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Escleroderma Sistêmico. Doenças do Colágeno.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Sclerosis (SSc) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) are diffuse autoimmune diseases of the connective tissue, heterogeneous and complex. The aggregation of these diseases is a rare condition called Overlap Syndrome (OS) SSc-SLE, with peculiarities in relation to non-overlapping diseases, however there is no consistent epidemiological data about this clinical entity, mainly due to its rarity. **Aim:** Conduct an epidemiological characterization of patients with OS SSc-SLE. **Methodology:** This is a cross-sectional observational study carried out at Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, due to the descriptive and retrospective evaluation of medical records. Demographic, clinical, laboratory data, image exams and pathological findings were collected from patients with SSc and SLE, over 18 years of age and without diagnoses of mixed connective tissue disease, systemic autoimmune myopathies or rheumatoid arthritis. **Results:** Epidemiological profile was of female patients, young, Caucasian, non-smoker with limited ES. Raynaud's phenomenon, gastroesophageal, pulmonary and skin disorders, anemia and lymphopenia were common as well as thick dotted ANA; anti-RNP; anti-Ro and anti-Sm. No smoking was protective for serositis and for discoid lesions, as well as significant associations of anti-Scl-70 with discoid lupus, anti-La with Sjogren's Syndrome and anti-DNA with digital ulcers were found. So, OS SSc-SLE, is multisystemic with predominance of clinical from SSc. **Conclusion:** OS SSc-SLE is multisystemic and has particularities in relation to overlapping diseases, with findings of greater clinical concern from the perspective of SSc.

Keywords: Lupus Erythematosus. Systemic, Scleroderma, Systemic. Collagen Diseases, Vaculitis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	OBJETIVOS	10
1.1.1	Objetivo Geral	10
1.1.2	Objetivos Específicos:	10
2	REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1	DOENÇAS AUTOIMUNES DIFUSAS DO TECIDO CONJUNTIVO	12
2.2	ESCLEROSE SISTÊMICA	16
2.3	LÚPUS EITEMATOSO SISTÊMICO	18
2.4	SÍNDROME DE OVERLAP ESCLEROSE SITÊMICA E LÚPUS SISTÊMICO	19
3	MÉTODOS E CASUÍSTICA	22
3.1	TIPO E LOCAL DO ESTUDO	22
3.2	PARTICIPANTES	22
3.3	PACIENTES	22
3.4	COLETA DE DADOS	23
3.4.1	Dados demográficos	23
3.4.2	Dados laboratoriais	23
3.4.3	Dados clínicos e achados patológicos	24
3.5	ANÁLISE DE DADOS	24
4	RESULTADOS	25
5	DISCUSSÃO	33
6	CONCLUSÕES	39
	REFERÊNCIAS	40
	ANEXO	45

1 INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes difusas do tecido conjuntivo (DADTC), a cuja categoria esclerose sistêmica (ES) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) pertencem, são doenças multissistêmicas associadas à autoimunidade, pouco comuns, porém com elevadas morbidade e mortalidade. Dados epidemiológicos acerca das DADTC são difíceis de determinar, sobretudo por conta de discrepâncias quanto à duração dos estudos, quanto aos critérios de classificação usados para o diagnóstico e quanto a diferenças regionais entre os locais de realização dos trabalhos (GAUBITZ, 2006; JOG; JAMES, 2017).

Das DADTC, a ES é um tanto quanto rara. É uma doença cuja patogênese é caracterizada por desregulação imunológica com produção de autoanticorpos(AA), por disfunção endotelial, seguida por reparo vascular defeituoso com proliferação das camadas média e íntima das artérias e por neovascularização. Além disso, a doença cursa com disfunção de fibroblastos e aumento de deposição em matriz extracelular, resultando em fibrose dos tecidos. As manifestações clínicas e o prognóstico são variáveis, sendo comuns as manifestações decorrentes da vasculopatia (fenômeno de Raynaud, ulcerações digitais, telangiectasias e dismotilidade esofágica, hipertensão arterial pulmonar) e da deposição de matriz extracelular como a doença pulmonar intersticial e o espessamento da pele. Por meio dessa avaliação da extensão do envolvimento cutâneo, subconjuntos de ES podem ser discernidos em limitada, em difusa ou em sem envolvimento da pele (ORLANDI et al., 2020; VAN DEN HOOGEN et al., 2013).

Como a mais multifacetada das DADCT, o LES é uma doença autoimune complexa, crônica, com curso remitente-recorrente e que pode afetar vários órgãos ou sistemas levando a um amplo espectro de manifestações clínicas, sendo as mais comuns o envolvimento cutâneo, articular, hematológicos, de serosas e renal. As manifestações do LES estão associadas a múltiplos AA, resultando na formação e deposição de imunocomplexos e desencadeamento de outros processos imunológicos (FANOURIKIS et al., 2019; SIGNORINI et al., 2020).

Pelo fato de os critérios de classificação para DADTC não terem sido desenvolvidos com o propósito de diagnosticar pacientes individualmente, alguns pacientes se enquadram em mais de um critério, cursando com um quadro de Síndrome de *Overlap*(SO). Um desses tipos de quadro sindrômico, ainda pouco descrito, é a sobreposição de ES com LES. Acerca dele, a literatura sugere que os pacientes têm um curso de doença e envolvimento de órgãos diferentes daqueles que atendem puramente aos critérios não sobrepostos. Em vista disso, esses pacientes, com SO ES-LES devem ser considerados como um subgrupo distinto (BALBIR-GURMAN; BRAUN-MOSCOVICI, 2011; FAIRLEY et al., 2020b; PELLAR; TINGEY; POPE, 2016).

Uma vez que a SO ES-LES é uma condição rara e ainda pouco estudada, sobretudo no cenário nacional, torna-se relevante novos estudos epidemiológicos a fim de caracterizar esse grupo de pacientes. Dessa forma, no presente trabalho, espera-se traçar o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes portadores da SO ES-LES, o que, futuramente permitirá melhor manejo desses pacientes, utilizando condutas mais assertivas de acordo com o padrão de envolvimento sistêmico, o que beneficiará tanto profissionais quanto pacientes.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar uma caracterização epidemiológica dos pacientes com SO ES-LES..

1.1.2 Objetivos Específicos:

- a. Descrever as particularidades demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes;
- b. Avaliar se há diferença nas manifestações clínicas entre os gêneros feminino e masculino;
- c. Avaliar se há associações entre os AA específicos e diferentes manifestações clínicas;

- d. Avaliar se há associação entre histórico de tabagismo e manifestações clínicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇAS AUTOIMUNES DIFUSAS DO TECIDO CONJUNTIVO

As DADTC formam um grupo heterogêneo de enfermidades, que embora possuam sintomas e mecanismos clínicos fisiopatológicos específicos, guardam entre si características essenciais em comuns. As principais DADTC são: LES, ES, miopatias autoimunes sistêmicas e artrite reumatoide. Um outro distúrbio é a síndrome de Sjögren(SS), que está comumente associada as outras doenças. Ela é chamada de SS primária quando ocorre sozinha e de SS secundária quando ocorre em sobreposições. Os diagnósticos das DADTC são feitos por meio de caracterização das manifestações clínicas e/ou histopatológicas específicas de cada doença, associados a presença de AA específicos. Os critérios classificatórios, embora desenhados para homogeneizar os pacientes em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos, são instrumentos clínicos úteis pois resumem os principais achados de cada doença (BENNETT, 2015; GAUBITZ, 2006; JOG; JAMES, 2017; MOSCA *et al.*, 2008).

As DADTC acometem principalmente mulheres adultas jovens, embora possam ocorrer em qualquer idade, e têm em relevância o fator étnico-racial, tanto que afro-americanos com LES têm mais multimorbidades em todos os sistemas orgânicos em relação a outros grupos étnicos. Tratam-se de doenças raras, com complexa diversidade em seus quadros clínicos e que são potencialmente fatais. Os dados epidemiológicos acerca dessas doenças estão imbuídos de imprecisão, sobretudo pela existência de discrepâncias na duração dos estudos, nos critérios classificatórios utilizados e em relação a diferenças geográficas de acordo com o local em que os trabalhos são realizados (GAUBITZ, 2006; ZUCCHI *et al.*, 2019).

Em comum entre elas, as DADTC afetam o tecido conjuntivo em vários órgãos causando um fenótipo clínico sistêmico com apresentações de amplo espectro, muitas vezes incluindo sintomas mucocutâneos, articulares e envolvimento de rins e pulmões. Outros achado de similaridade entres essas doenças, são os achados laboratoriais, que podem mostrar sinais de inflamação e possuem

marcadores de autoimunidade. Isso é devido aos seguintes fatores: 1- respostas imunes mal controladas levando a produção de AA específicos; 2- ativação do sistema complemento; 3- resposta inflamatória sustentada. Há similaridades, também, quanto a fatores de risco genéticos, desregulação imunológica precedendo início clínico e fatores ambientais predisponentes (GAUBITZ, 2006; JOG; JAMES, 2017).

A caracterização das doenças autoimunes do tecido conjuntivo se dá por meio de manifestações clínicas particulares associadas à AA específicos. Acredita-se que a resposta autoimune é dirigida por antígenos constituídos por partículas subcelulares ou complexos multimoleculares envolvidos em funções celulares importantes e, em parte, essenciais. O autoantígeno parece se apresentar como imunógeno em sua forma ativada, pois seus sítios ativos funcionais são frequentemente alvos de AA. Há evidências crescentes de que o desenvolvimento de AA precede as manifestações clínicas da doença em questão; esses AA frequentemente estão envolvidos na patogênese da doença. A presença de AA específicos frequentemente deve levantar suspeitas e vigilância para doenças ou padrões de envolvimento clínico específicos (HIEPE; DÖRNER; BURMESTER, 2000; PEPMUELLER, 2016).

Um importante recurso que serve como parâmetro diagnóstico para diferenciar a maioria das DADTC é a pesquisa de antígenos intracelulares, exame realizado por meio de imunofluorescência indireta em monocamadas de células HEp-2 em cultura, células de uma linhagem de carcinoma da laringe humana. Classicamente reconhecido como FAN, é recomendado como teste de triagem de AA. O padrão achado no teste serve como norteador para a pesquisa de AA específicos. A maioria das doenças autoimunes sistêmicas tem um perfil altamente característico de AA para antígenos celulares, tanto nucleares quanto citoplasmáticos. Os diferentes padrões implicam que, além das proteínas de DNA e histonas, outras proteínas nucleares são alvo de AA. Esses perfis de AA têm sido ferramentas extremamente úteis para fins diagnósticos e prognósticos, sobretudo para predição precoce de subclassificações das doenças (HIEPE; DÖRNER; BURMESTER, 2000; STOCHMAL *et al.*, 2020).

Uma das questões centrais no campo dos AA diz respeito à relevância patogênica, pois pouco se sabe sobre o papel de tais anticorpos sobre a lesão tecidual. Os anticorpos anti-DNA parecem ser exceções por estarem diretamente envolvidos no dano tissular observado na nefrite lúpica. Contudo, especula-se que outros AA possam ser patogênicos de forma direta (HIEPE; DÖRNER; BURMESTER, 2000).

Ainda tendo em vista a imunologia, tem se discutido o conceito de “autoimunidade compartilhada” que abrange o estudo do desenvolvimento de pelo menos duas doenças autoimunes em um paciente, condição classificada como de SO. Esse desenvolvimento pode ocorrer de forma simultânea ou sequencial. Algumas dessas sobreposições são frequentes o suficiente para receberem nomes próprios, o que não é o caso da SO ES-LES. Quando a segunda ou terceira doença aparece, frequentemente a primeira ainda está ativa, mesmo em uso de imunossupressores. Algo notório é a modificação do curso clínico causado pelos danos prévios produzidos pela primeira doença. Essa coexistência acaba sendo explicada pela interação de fatores ambientais com genes que predispõem à autoimunidade em geral e a manifestações de doenças específicas; situação que está contida no conceito de “autoimunidade compartilhada” (RODRÍGUEZ-REYNA; ALARCÓN-SEGOVIA, 2005).

Considerando a exposição ambiental como gatilho para o aparecimento das doenças autoimunes, a exposição ao tabaco é um consolidado fator associado ao desenvolvimento de várias doenças autoimunes. O tabagismo produz dois tipos de exposição a agentes tóxicos, por conta de apresentar uma fase particulada e outra gasosa, ambas contendo concentrações extremamente altas de radicais livres. Além disso, a fumaça do cigarro ativa fontes endógenas de radicais livres. Essas toxinas e radicais livres podem interagir com o DNA, podendo causar mutações genéticas e ativação de genes responsáveis pelo desenvolvimento de doenças autoimunes. Também, a fumaça do cigarro demonstrou aumentar a expressão de CD95 nas superfícies das células T de linfócitos B e CD4. O aumento da sensibilidade dessas células aos sinais apoptóticos poderia aumentar a carga de material apoptótico a ser eliminado por um mecanismo de eliminação ineficiente em pacientes em risco de

autoimunidade, sendo esses os possíveis mecanismos de ativação das doenças autoimunes em fumantes (COSTENBADER; KARLSON, 2006).

Frequentemente associada a doenças autoimunes, tem-se a SS, frequentemente relacionada à artrite reumatoide e LES. Sobre o impacto da SS a longo prazo, nessas doenças, se tem escassez de dados. Logo, acaba que a terminologia de secundário, associado ou sobreposição da SS com outras enfermidades carece de maior esclarecimento. (THEANDER; JACOBSSON, 2008). A SS é uma doença autoimune inflamatória lentamente progressiva que afeta principalmente glândulas exócrinas. As pistas para o diagnóstico são: diminuição da produção de lágrimas, xerostomia e presença de AA, especialmente Ro (SS-A) e La (SS-B). A SS pode ocorrer em todas as idades, mas afeta principalmente mulheres durante a quarta e quinta décadas de vida. A frequência de SS parece aumentar com a idade, com uma prevalência de cerca de 3% em pessoas acima de 50 anos. A proporção mulher:homem é de cerca de 9: 1 (GAUBITZ, 2006).

Os critérios de SS de 2016 da *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)* também são aplicáveis no cenário de SS secundário. Por esses critérios, o diagnóstico é feito com a soma ponderada de 5 itens: positividade do anticorpo anti-Ro e sialadenite linfocítica focal com pontuação de foco ≥ 1 foco / mm², cada um pontuando 3; pontuação de coloração ocular anormal ≥ 5 (ou pontuação de van Bijsterveld ≥ 4), teste de Schirmer ≤ 5 mm / 5 min, e uma taxa de fluxo salivar não estimulada $\leq 0,1$ mL / min, cada pontuação 1. Indivíduos com sinais e sintomas sugestivos de SS que possuem pontuação total ≥ 4 para os itens acima, atendem aos critérios para SS (RAMOS-CASALS *et al.*, 2020).

A Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC), embora se caracterize pela presença de fenômeno de Raynaud e *puffy hands* associada a manifestações clínicas características do LES, ES ou miopatias idiopáticas autoimunes, é uma entidade nosológica única, caracterizada pela presença de anticorpos anti-ribonucleoproteína U1 (RNP) em altos títulos, assim como ausência de AA específicos para LES e evolução com hipertensão arterial pulmonar. Embora não existam critérios classificatórios propostos pelo ACR, houveram várias tentativas, por

Sharp, Alarcon-Segovia, Kasukawa e Kahn, de padronizarem tais critérios. Atualmente, favorece-se os critérios propostos por Alarcon-Segovia e Villarreal baseado em grande parte na simplicidade e aplicabilidade geral. Esses critérios incorporam algumas das características iniciais observadas na doença mista do tecido conjuntivo e incluem a presença de miosite ou sinovite associada a mais dois dos seguintes critérios: edema de mãos, fenômeno de Raynaud, esclerodactilia / acrosteólise, além de anti-RNP em um título de $\geq 1: 1600$ (PEPMUELLER, 2016).

Já as doenças indiferenciadas do tecido conjuntivo, são quadros que apresentam achados característicos de DADTC, mas sem fechar critério diagnóstico para nenhuma doença em especial. O que se tem observado é que 30% desses pacientes acabam evoluindo para algum diagnóstico de DADTC conhecida e esses pacientes tendem a ter ausência de envolvimento de órgãos importantes. Em contrapartida, as síndromes de sobreposição se caracterizam pela presença de duas ou mais doenças do tecido conjuntivo associadas, cujas manifestações clínicas ocorrem de forma simultânea ou sequencial, podendo ser agravadas pela presença de envolvimento de órgãos que não são afetados na doença isolada, ou atenuadas devido ao tratamento de manifestações da doença associada (BENNETT, 2015).

2.2 ESCLEROSE SISTÊMICA

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença de baixa prevalência, caracterizada por inflamação e autoimunidade, lesões endoteliais vasculares e fibrose. Esses processos afetam pele, vasos sanguíneos, coração, pulmões, rins, trato gastrointestinal e sistema musculoesquelético, resultando em um amplo espectro de manifestações clínicas (KOWAL-BIELECKA *et al.*, 2017; QUINLIVAN; ROSS; PROUDMAN, 2020).

A ES é uma doença de alta complexidade clínica e heterogeneidade, sendo assim muito desafiador o tratamento. É necessário salientar que a gestão do para com o paciente com ES é mais abrangente do que o manejo farmacológico, englobando: o diagnóstico da doença, o diagnóstico precoce de envolvimento de órgãos, identificação de pacientes em risco de desenvolvimento de complicações em

novos órgãos e piora da doença, bem como tratamentos não farmacológicos (KOWAL-BIELECKA *et al.*, 2017).

Acerca da patogênese da ES, falta uma melhor elucidação acerca de seus mecanismos, para que assim se possa identificar novos alvos terapêuticos. Carece-se também de estudos para identificar fatores de risco, por ser uma doença rara, que contribuam para se fazer diagnósticos mais precoces. Haja vista que diagnóstico precoce e a oferta de tratamentos melhoram algumas manifestações da doença, como a hipertensão arterial pulmonar. Entretanto, a variação na história natural da doença, torna difícil de identificar pacientes que se beneficiarão mais com o tratamento precoce em comparação com aqueles nos quais o risco de a terapia supera a probabilidade de progressão da doença. Por isso é necessário consolidar fatores prognósticos para a sobrevida global combinados com fatores prognósticos específicos de órgãos em nível populacional (QUINLIVAN; ROSS; PROUDMAN, 2020).

Enquanto se tem cada vez mais se relacionado complicações específicas a AA, tem-se que a maioria dessas associações é de valor limitado para estratificação de risco no indivíduo paciente. O sucesso dos ensaios clínicos randomizados é limitado pela incapacidade de prever de forma confiável os resultados da doença e os pacientes com maior risco de ES progressiva. Não apenas fatores de risco, mas forma, medidas de resultados para manifestações de doenças individuais e para a atividade geral da doença e danos irreversíveis ainda não foram totalmente validados. Para alcançar o objetivo de uma abordagem de medicina de precisão para ES, avanços na classificação e fenotipagem da doença em níveis clínicos e moleculares, e a padronização das medidas de resultados serão requeridos (QUINLIVAN; ROSS; PROUDMAN, 2020).

Uma teoria acerca da etiologia da ES, é que a ES surge como resultado de uma interação estocástica entre suscetibilidade genética e exposição a fatores de risco ambientais, mas as evidências para a maioria dos fatores de risco são limitadas. No além da história familiar de ES, fatores ambientais, como exposição ocupacional à sílica e localização geográfica, estão associadas a maior suscetibilidade para ES, com maior prevalência taxas observadas na Austrália e nos

EUA. Existem evidências conflitantes para o papel dos orgânicos solventes, como álcool branco, tricloroetileno, solventes aromáticos, solventes clorados e cetonas, fumos de soldagem e microquimerismo no desenvolvimento da ES. Nenhuma evidência conclusiva para o risco aumentado de ES associado ao tabagismo, consumo excessivo de álcool ou infecção foi encontrado (QUINLIVAN; ROSS; PROUDMAN, 2020).

Inicialmente só se tinha de cunho dérmico acerca da ES, com o tempo que se reconheceu o caráter sistêmico da doença. Foi a evidência do valor prognóstico da extensão do envolvimento da pele que levou LeRoy e Medsger a proporem critérios de classificação compreendendo dois subconjuntos cutâneos com base na extensão do envolvimento da pele, cutâneo limitado e cutâneo difuso. Esses critérios permanecem em uso hoje devido a boa validade aparente e viabilidade, mas eles têm utilidade prognóstica limitada na clínica, pois o curso da doença de indivíduo para indivíduo, pode variar (LEROY; MEDSGER, 2001; QUINLIVAN; ROSS; PROUDMAN, 2020).

Em 2013 ACR/EULAR estabeleceram critérios de classificação. Estabeleceu-se que o espessamento da pele estendendo-se proximalmente à articulações metacarpofalângianas é considerado suficiente para o diagnóstico de ES. Se ausente, pontuações ponderadas para espessamento da pele dos dedos, lesões nas pontas dos dedos, telangiectasia, capilares das pregas ungueais anormais, doença pulmonar intersticial ou hipertensão pulmonar, fenômeno de Raynaud e os AA relacionados à ES se aplicam. Esses critérios são mais sensíveis para diagnóstico, mas são inúteis para prever resultados na clínica. Eles concordaram que os critérios podem permitir a classificação de pacientes com outra doença reumática como tendo ES, por exemplo, tendo LES e ES. Embora essa seja uma possível limitação, permite que pesquisadores individuais decidam se devem incluir indivíduos que preenchem os critérios para mais de uma doença reumática em qualquer estudo específico (VAN DEN HOOGEN *et al.*, 2013).

2.3 LÚPUS EITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é um das doenças mais heterogêneas existentes, caracterizada pelo envolvimento de vários órgãos e autoimunidade. Fatores como histórico familiar e etnia têm grandes impactos nas manifestações e gravidade do LES. De fato, a enfermidade é mais comum em negros, asiáticos e hispânicos, que tendem a desenvolver LES mais cedo. Além disso, na raça negra observa-se doença mais grave e mais ativa, com maiores danos a longo prazo e aumento da mortalidade. As disparidades observadas são em grande parte relacionadas a diferenças genéticas e ambientais. Noventa por cento dos pacientes são mulheres, geralmente em idade reprodutiva (DÖRNER; FURIE, 2019; ZHANG *et al.*, 2020).

Apesar de apresentar manifestações bastante diversas, as mais comuns incluem sintomas constitucionais, erupção cutânea e artrite. Na outra extremidade do espectro, os pacientes podem apresentar complicações graves que ameaçam os órgãos, como nefrite lúpica, citopenias autoimunes ou envolvimento neurológico. Tais manifestações estão associadas a múltiplos AA, resultando na formação e deposição de imunocomplexos nos tecidos (DÖRNER; FURIE, 2019).

Essas diferentes apresentações clínicas tornam o LES uma doença difícil de entender e definir. Dessa forma, os critérios de classificação são essenciais para a identificação de grupos relativamente homogêneos de pacientes para inclusão em estudos de pesquisa e ensaios. Os critérios de classificação EULAR / ACR de 2019 para SLE incluem FAN positivo pelo menos uma vez como critério de entrada obrigatório; seguido por critérios aditivos ponderados agrupados em 7 domínios clínicos (constitucionais, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutâneos, serosos, musculoesqueléticos, renais) e 3 imunológicos (anticorpos antifosfolípidos, proteínas do complemento, anticorpos específicos para SLE) e ponderados de 2 a 10. Pacientes acumulando ≥ 10 pontos são classificados como portadores da doença (FANOURIKIS *et al.*, 2019).

2.4 SÍNDROME DE OVERLAP ESCLEROSE SITÊMICA E LÚPUS SISTÊMICO

No curso da ES, 20-30% dos pacientes desenvolvem SO, desse número 26,6% dos pacientes com características de sobreposição de ES correspondam ao

SO ES-LES. A apresentação clínica dos pacientes com SO é muito heterogênea e essa diversidade depende do tipo e subtipo de doenças que se sobrepõem. O curso da doença e prevalência do envolvimento de órgãos difere em ES e em SO. Além disso, existem alguns dados que descrevem diferenças na prevalência de SO entre os dois subtipos de ES (IACCARINO *et al.*, 2013; WIELOSZ *et al.*, 2018).

A prevalência de SO foi encontrado significativamente maior em pacientes com ES limitada do que em pacientes com ES difusa. Ao mesmo tempo, a incidência do tipo limitada foi significativamente maior em pacientes com SO do que em pacientes com ES sem outras doenças do tecido conjuntivo. A sobreposição de ES e LES é bastante rara (WIELOSZ *et al.*, 2018).

A comparação de pacientes com SO e ES (com sem outra doença do tecido conjuntivo concomitante) revelou significativamente maior prevalência de envolvimento renal e artrite, também como úlceras digitais significativamente mais baixas e menor taxa de mortalidade nos grupo SO, sugerindo um curso mais favorável da doença em pacientes com SO (WIELOSZ *et al.*, 2018).

Segundo um estudo realizado por Wielosz *et al.* (2018), comparando pacientes com ES e SO com LES, os sintomas clínicos e curso da doença, bem como sorológico os marcadores diferiram entre os grupos SO e ES. Eles sugeriram, com base nesse estudo e com a literatura que haviam consultado, que os pacientes com SO deveriam ser avaliados cuidadosamente e considerado como um subconjunto separado de pacientes com ES (WIELOSZ *et al.*, 2018).

Pouco se sabe sobre a epidemiologia, características clínicas, e sobrevivência da SO ES-LES. Há estudos que mostram que esses pacientes são significativamente mais jovens no início da ES do que aqueles com ES sem LES e predominantemente do sexo feminino. Além disso esses pacientes apresentariam fenômeno de Raynaud com maior frequência. Também relatados nessa SO, foram os achados de lúpus discoide, nefrite lúpica, pancreatite, necrose óssea avascular e doença intersticial pulmonar e hipertensão arterial pulmonar. Quanto aos marcadores sorológicos, o anti-RNP significativamente mais frequente em pacientes com ES-LES do que nos apenas com ES (ALHARBI *et al.*, 2018).

Pouco se sabe sobre SO ES-LES. De fato, até o ano de 2013 apenas 101 casos de ES-LES foram relatados, de forma que não há dados epidemiológicos precisos disponíveis sobre a prevalência exata desta doença e que apontem para as suas peculiaridades (AHSAN *et al.*, 2018; IACCARINO *et al.*, 2013).

3 MÉTODOS E CASUÍSTICA

3.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de delineamento observacional de corte transversal com avaliação descritiva e retrospectiva dos prontuários. O Estudo foi realizado do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), no período de setembro a novembro de 2020.

3.2 PARTICIPANTES

Foram estudados os pacientes com SO ES-LES.

3.3 PACIENTES

3.3.1 Critérios de Inclusão

- a) Pacientes que já tinham diagnóstico prévio de ES pelo serviço ambulatorial de reumatologia pela diretriz vigente no período do diagnóstico e que preencheram por avaliação dos pesquisadores os critérios da ACR/EULAR, 2013, para ES.
- b) No caso de não apresentarem espessamento cutâneo, preencheram os critérios diagnósticos de ES precoce de LeRoy e Medsger de 2001 (LEROY; MEDSGER, 2001; VAN DEN HOOGEN *et al.*, 2013).
- c) Pacientes que já tinham diagnóstico prévio de LES pelo serviço ambulatorial de reumatologia pela diretriz vigente no período do diagnóstico e que preencheram por avaliação dos pesquisadores os critérios diagnósticos da “ACR/EULAR, 2019, para LES.

3.3.2 Critérios de Exclusão

- a) Pacientes com sobreposição com artrite reumatoide e/ou dermatomiosite/polimiosite;
- b) Pacientes que tinham diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo;
- c) Pacientes abaixo de 18 anos no período da realização do estudo;
- d) Pacientes com prontuários indisponíveis ou sem informações suficientes neles.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR), no dia 01 de setembro de 2020 e protocolado parecer na Plataforma Brasil com o nº 4.252.141 e registrado com a CAAE 36920720.0.0000.0103 (ANEXO 01). Por conta do desenho do estudo, foi dispensado o termo de consentimento.

3.4 COLETA DE DADOS

Todos os dados foram coletados dos prontuários pelos pesquisadores. Os seguintes dados foram obtidos acerca da população em estudo:

3.4.1 Dados demográficos

- a) Gênero, raça, idade, idade ao início da doença, tempo de evolução da doença a partir do primeiro sintoma não Raynaud e histórico de hábito tabágico ativo.

3.4.2 Dados laboratoriais

- a) Presença e caracterização de AA contra antígenos intracelulares, em células HEp-2 (FAN);
- b) Anti-centrômero, Anti-Scl70, Anti-RNP, Anti-Ro, Anti-La, Anti-ACA IgM, Anti-ACA IgG, LAC, Anti-DNA, e Anti-sm.
- c) Anemia moderada (Hb<10%), leucopenia (recorrência de leucócitos<3000), linfopenia (recorrência de linfócitos <1500 ou <33%) e trombopenia (recorrência de plaquetas<100 000);

- d) Dosagens de CPK, VHS, PCR, C3, C4, CH50,
- e) Presença de Coombs(+), hipoalbuminemia (albumina <3,5 avaliada por meio da eletroforese de proteínas), hipergamaglobulinemia (gamaglobulina >1,6 avaliada por meio da eletroforese de proteínas).

3.4.3. Dados clínicos e achados patológicos

:

- a) Caracterização da ES : fenômeno de Raynaud, cicatrizes estelares, úlcera digital, telangiectasia, forma da ES, esclerodactilia, microstomia, calcinose, pirose, grau de dispneia funcional segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), maior valor registrado do escore Rodnan modificado(Rodnan-m), crise renal esclerodérmica, dismotilidade esofágica avaliada por meio da seriografia esôfago-estomago-duodeno(SEED), esôfago de *Barret* (diagnóstico histológico), doença pulmonar Intersticial (definida como infiltrado me vidro fosco ou áreas de faveolamento por tomografia axial computadorizada), derrame pleural, hipertensão arterial pulmonar (pressão sistólica da artéria pulmonar maior do que 35 mmHg no ecocardiograma) e padrão da capilaroscopia.
- b) Caracterização do LES: lesões discoides, rash malar, hipocromia, úlceras orais, alopecia, fotossensibilidade, febre, psicose, convulsões, miocardite, pericardite, vasculite, pleurite e glomerulonefrite (diagóstico histológico).
- c) Outras manifestações clínicas: artralgia, mialgia, sintomas siccas(xeroftalmia e xerostomia), hipotireoidismo, artrite e SS.

3.5 ANÁLISE DE DADOS

Os resultados de variáveis contínuas foram descritos por médias, desvios padrões, medianas e amplitudes. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e percentuais. A comparação entre 2 grupos, em relação as variáveis contínuas, foi feita usando-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, uma vez que não houve concordância com a distribuição normal. Para a análise da associação entre duas variáveis categóricas foi usado o teste exato de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

4 RESULTADOS

Do universo de 200 pacientes com ES e de 400 pacientes LES, apenas 19 pacientes preencheram os critérios do estudo.

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

A idade dos pacientes variou entre 20 e 63 anos (mediana=46), sendo o tempo de doença cerca de uma década (entre 4-30 anos e mediana= 9), portanto, a idade ao diagnóstico variou entre 12 e 58 anos (mediana=36). Ainda foi visto que a maioria dos pacientes era do gênero feminino, caucasianos e não tabagistas (TABELA 4.1.1).

TABELA 4.1.1 - CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA QUANTO A RAÇA, GÊNERO E HISTÓRICO DE HÁBITO TABÁGICO ATIVO.

Parâmetro		Frequência (N)	Porcentagem (%)
Raça	Caucasiano	9	50
	Afrodescendent	7	38,9
	Parda	2	11,1
Gênero	Feminino	16	84,2
	Masculino	3	15,8
Tabagismo	Sim	1	5,3
	Ex-tabagistas	4	21

FONTE: Os autores (2020).

4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SISTEMAS ACOMETIDOS

Conforme a tabela 4.2.1, todos os pacientes apresentaram fenômeno de Raynaud e artralgia. A maioria deles apresentavam a forma limitada da ES com cicatrizes estelares, esclerodactilia e a mediana dos escores de Rodnan-m, disponível no prontuário de 17 pacientes, foi 6, variando de 0 a 18. Dezoito pacientes apresentavam capilaroscopia com padrão SD. Em relação ao envolvimento pulmonar, a maioria relatou dispneia a grandes esforços; sendo que 56,2% apresentavam doença pulmonar intersticial e 57,9% apresentavam hipertensão arterial pulmonar. Quanto ao envolvimento gastrointestinal, houve preponderância de sintomas de queimação retroesternal e dismotilidade observado

na SEED. Notou-se ainda alta prevalência de fotossensibilidade e úlceras mucosas. Outras manifestações como nefrite, pleurite, vasculite, psicose e convulsão também foram observadas. Sessenta e três por cento dos pacientes apresentava sintomas sicca, porém o diagnóstico de SS Secundária foi confirmado em 31,6% dos pacientes.

TABELA 4.2.1 - CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA QUANTO A MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POR SINAIS E SINTOMAS E QUANTO A ACHADOS PATOLÓGICOS.

Parâmetro	Frequência/Total	Porcentagem	
Manifestações da ES			
Raynaud	19/19	100	
Cicatrizes Estrelares	11/19	57,9	
Úlcera Digital	7/19	36,8	
Telangiectasia	9/19	47,4	
Forma ES	Difusa	7/17	41,2
	Limitada	8/17	47,0
	Sine	2/17	11,8
Esclerodactilia	15/19	78,9	
Microstomia	8/19	42,1	
Calcinose	5/19	26,3	
Pirose	18/19	94,7	
Dispnéia Funcional	I	5/19	26,3
	II	8/19	42,1
	III	5/19	26,3
	IV	1/19	5,3
Crise Renal	0/19	00,0	
Dismotilidade Esofágica	16/19	84,2	
Barret	2/19	10,5	
Doença Pulmonar intersticial	10/19	52,6	
Derrame Pleural	3/19	15,8	
Hipertensão Arterial Pulmonar	11/19	57,9	
Padrão da Capilaroscopia	18/19	94,7	
Manifestações do LES			
Lesão Discóide	6/19	31,6	
Rash Malar	6/19	31,6	
Hipocromia	7/19	36,8	
Úlceras Orais	10/19	52,6	
Alopécia	8/19	42,1	
Fotossensibilidade	16/19	84,2	
Febre	5/19	26,3	
Psicose	3/19	15,8	
Convulsões	1/19	5,3	
Miocardite	1/19	5,3	
Pericardite	2/19	10,5	
Vasculite	8/19	42,1	
Pleurite	4/19	21,1	
Glomerulonefrite	3/19	15,8	
Outras Manifestações			
Artralgia	19/19	100	
Mialgia	13/19	68,4	
Sintomas Sicca	12/19	63,2	
Hipotireoidismo	5/19	26,3	
Artrite	13/19	68,4	
Síndrome de Sjogren	6/19	31,6	

FONTE: Os autores (2020).

4.3 DADOS LABORATORIAIS

Dados acerca de CPK, PCR, VHS e complementos da população estudada podem ser vistos na tabela 4.3.1. Como existiam várias dosagens, utilizou-se a média destes valores. Em relação à CPK e aos complementos, a maioria dos pacientes apresentou valores médio normais. Já em relação a PCR e a VHS, a maioria demonstrou um padrão elevado.

TABELA 4.3.1 - CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA QUANTO A MÉDIAS DE CPK, PCR, VHS, C3, C4, CH50.

	Média CPK (U/L)	Média PCR (mg/dl)	Média VHS (mm/h)	Média C3 (mg/dl)	Média C4 (mg/dl)	Média CH50 (U/CAE)
N	19	19	19	19	19	11
Mediana	70	7,2	36,10	111,7	19,8	92,6
Intervalo	(40,1-121,8)	(4,75-10,75)	(24,75-54,2)	(92,92-127)	(15,925-26,15)	(76,82-123,4)

FONTE: Os autores (2020).

VALORES DE REFERÊNCIA CPK(ATÉ 165 U/L PARA MULHERES E ATÉ 190 U/L PARA HOMENS), PCR(ABAIXO DE 0,3 MG/DL), VHS(ATÉ 20MM/H PARA MULHERES E ATÉ 15MM/H PARA HOMENS), C3 (90,0 A 180,0 MG/DL), C4(16,0 A 38,0 MG/DL) E CH50(60,0 A 145,0 U/CAE).

Foram achados comuns, respectivamente séricos e úricos, hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia e linfopenia, conforme pode ser visto na tabela 4.3.2. Quanto aos AA, toda a população avaliada exibiu AA contra antígenos intracelulares em células HEp-2, sendo os tipos nuclear pontilhado fino e nuclear pontilhado grosso os padrões mais prevalentes. Em relação aos AA específicos, a maioria dos pacientes apresentou positividade de Anti-RNP (todos em baixo título, <1/1.600), de anti-Ro e de anti-Sm.

TABELA 4.3.2 - CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA QUANTO A PARÂMETROS SÉRICOS E A AUTOANTICORPOS.

Parâmetro	Frequência/Total	Porcentagem(%)
Parâmetros séricos		
Hipoalbuminemia	2/8	25,00
Hipergamaglobulinemia	9/9	100,00
Anemia	6/19	31,58
Leucopenia	3/19	15,79
Linfopenia	19/19	100,00
Trombocitopenia	2/19	10,53
Autoanticorpos		
FAN HEp-2 (+)	19/19	100,00
	Nuclear homogêneo	1/19
	Nuclear Pontilhado Fino	6/19
	Nuclear Pontilhado	7/19
Padrão do FAN HEp-2	Misto Nuclear e Nucleolar	1/19
	Nucleolar	1/19
	Pontilhado Centromérico	3/19
Anti-Centrômero (+)	3/10	30,00
Anti-Scl70 (+)	3/17	17,65
Anti-RNP (+)	13/19	68,42
Anti-Ro (+)	11/19	57,89
Anti-La (+)	8/19	42,11
Anti-ACA IgG (+)	0/18	0,00
Anti-ACA IgM (+)	0/18	0,00
LAC (+)	2/18	11,11
Anti-DNA (+)	7/19	36,84
Anti-sm (+)	11/19	57,89
Coombs (+)	0/12	0,00

FONTÉ: Os autores (2020).

FOI CONSIDERADO ANEMIA (HB<10MG/DL), LEUCOPENIA (LEUCÓCITOS < 3.000/MM3) E TROMBOCITOPENIA (PLAQUETAS < 100.000/MM3).

4.4 ASSOCIAÇÕES

Quando comparados, os pacientes, quanto ao gênero em relação à idade ao diagnóstico e ao escore de Rodnan-m, não houve diferenças entre os grupos. De forma semelhante, a maioria das manifestações clínicas e laboratoriais da SO ESLES foram semelhantes em homens e mulheres, observando-se uma tendência a maior ocorrência de pleurite entre os homens, conforme a tabela 4.4.1

TABELA 4.4.1 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GÊNEROS.

	Feminino n (%)	Masculino n (%)	P
ES difusa	6 (42,9)	1 (33,3)	1
Cicatrizes estelares	9 (56,3)	2 (66,7)	1
Úlcera Digital	6 (37,5)	1 (33,3)	1
Calcinose	5 (31,3)	0	0,530
Dismotilidade esofágica	13 (81,3)	3 (100)	1
Esofago de Barret	2 (12,5)	0	1
Doença Pulmonar Intersticial	8 (50)	2 (66,7)	1
Hipertensão Arterial Pulmonar	10 (62,2)	1 (33,3)	0,546
Fotossensibilidade	14 (87,5)	2 (33,3)	0,422
Rash Malar	12 (75%)	0	0,036
Lúpus discoide	4 (25%)	2 (66,7)	0,222
Úlceras orais	8 (50)	2 (66,7)	1
Artrite	12 (75,5)	1 (33,3)	0,222
Anemia hemolítica	6 (37,5)	0	0,517
Leucopenia	3 (18,8)	0	1
Plaquetopenia	2 (15%)	0	1
Pleurite	1 (6,3%)	2 (66,7)	0,051
Pericardite	2 (12,5)	0	1
Vasculite	6 (37,5)	2 (66,7)	0,546
Glomerulonefrite	3 (18,8)	1 (33,3)	0,530
Convulsão	1 (6,3%)	0	1
Psicose	2 (12,5)	1 (33,3)	0,422
SS Secundária	6 (37,5)	0	0,517

FONTE: Os autores (2020).

Em relação aos hábitos tabágicos, nunca ter fumado se mostrou como um fator protetor em relação a ocorrência de lesões discoides, pleurite e houve uma tendência a ser um fator de proteção quanto a presença de pericardite. Em relação aos outros parâmetros não houve diferenças significativas (TABELA 4.4.2). Comparando pacientes que nunca fumaram com pacientes com histórico de tabagismo prévio ou atual, a idade ao diagnóstico, a idade atual e o escore de Rodnan-m foram semelhantes.

TABELA 4.4.2 - COMPARAÇÃO ENTRE HISTÓRICO DE TABAGISMO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.

	Histórico de Tabagismo n (%)	Não tabagistas n (%)	P
ES difusa	3 (60)	4 (33,3)	0,593
Cicatrizes estelares	4 (80)	7 (50)	0,338
Úlcera Digital	2 (40)	5 (37,5)	1
Calcinose	5 (37,5)	0	0,257
Dismotilidade esofágica	4 (80)	12 (85,7)	1
Esôfago de Barret	0	2 (14,3)	1
Doença Pulmonar Intersticial	3 (60)	7 (50)	1
Hipertensão Arterial Pulmonar	8 (57,1)	3 (60)	1
Fotossensibilidade	4 (80)	12 (85,7)	1
<i>Rash</i> Malar	2 (40)	10 (70,4)	0,305
Lúpus discoide	4 (80)	2 (14,3)	0,017*
Úlceras orais	3 (60)	7 (50)	1
Artrite	3 (60)	10 (71,4)	1
Anemia hemolítica	1 (20)	5 (37,5)	1
Leucopenia	0	3 (21,4)	0,530
Plaquetopenia	1 (20)	1 (7,1)	0,468
Pleurite	3 (60)	1 (7,1)	0,037**
Pericardite	2 (40)	0	0,058***
Vasculite	3 (6)	5 (35,7)	0,603
Glomerulonefrite	0	4 (28,6)	0,530
Convulsão	0	1 (7,1)	1
Psicose	2 (40)	1 (7,1)	0,155
SS Secundária	3 (60)	3 (21,4)	0,262

FONTE: Os autores (2020).

RAZÃO DE CHANCES PARA TABAGISMO E LÚPUS DISCOIDE 24 (IC95% 1,68 -340,93)

RAZÃO DE CHANCES PARA TABAGISMO E PLEURITE: 19,5 (IC95% 1,29 A 292,75)

RAZÃO DE CHANCES PARA TABAGISMO E PERICARDITE: 1,68 (IC95%0,815 A 3,40)

Foi testada a hipótese de que os autoanticorpos específicos poderiam estar associados às seguintes manifestações: pirose, dismotilidade esofágica, esôfago de Barret, doença pulmonar intersticial, espessamento cutâneo proximal (forma difusa da ES), cicatrizes estelares, úlceras digitais, hipertensão arterial pulmonar, fotossensibilidade, *rush* malar, lúpus discoide, artrite, pleurite, pericardite, nefrite, convulsões, psicose, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia e SS secundária. Conforme a tabela 4.4.3, observou-se associações entre anti-Scl-70 e lúpus discoide, anti-La com SS secundária, anti-DNA com a presença de úlceras digitais. A ausência de anti-DNA esteve associada a dismotilidade esofágica. Houve uma tendência a associação entre ausência de anti-Scl70 com doença intersticial, anti-Ro com fotossensibilidade, anti-RNP com doença pulmonar intersticial e anti-Sm com vasculite. Não houve diferença entre a presença dos AA específicos e o escore de Rodnan-m, nem quanto ao gênero ($p > 0,05$).

TABELA 4.4.3: ASSOCIAÇÃO ENTRE AUTOANTICORPOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.

Auto anticorpo	Associação	P
Anti-Centrômero	Não houve associação	-
Anti -Scl70	Doença Intersticial	0,051
	Anti Scl70 + 0	
	Anti Scl70 - n= 10 (71,45)	
	Razão de chances: 0,286 (IC95% 0,125-0,654)	
	Lupus discoide	0,015*
	Anti Scl70 + n= 3(100%)	
	Anti Scl70 - n = 2(14%)	
	Razão de chances: 0,143 (IC95% 0,40-0,51)	
Anti-RNP	Doença Intersticial	0,057
	Anti RNP + n= 9 (69,2%)	
	Anti RNP - n= 1 (16,7%)	
	Razão de chances: 11,25 (IC95% 0,972-130,22)	
Anti-Ro	Fossensibilidade	0,056
	Anti Ro + n= 11 (100%)	
	Anti Ro - n = 5 (62,5%)	
	Razão de chances: 0,625 (IC95% 0,365-1,069)	
Anti-La	SS Secundária	0,041*
	Anti La + N= 1 (9,15%)	
	Anti La - N = 5 (62,5%)	
	Razão de chances: 16 (IC95% 1,36-204,06)	
Anti-DNA	Dismotilidade esofágica	0,036*
	Anti DNA + N= 4 (57,1%)	
	Anti DNA - N= 12 (100%)	
	Razão de chances: 1,75 IC95% 0,92 -3,32)	
	Úlceras digitais:	
	Anti DNA + N= 5 (71,4%)	0,045*
	Anti DNA - N= 2 (16,7%)	
	Razão de chances: 12,5 (IC95% 1,34 -116,80)	
Anti-Sm	Vasculite	0,059
	Anti Sm + N=7 (63,6%)	
	Anti Sm - N= 1 (12,5%)	
	Razão de chances: 12,95 IC95% 1,08-138,99	

FONTE: Os autores (2020).

5 DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou a epidemiologia da SO ES-LES e procurou associar manifestações clínicas aos AA específicos. Observou-se um perfil de acometimento de mulher em 5:1, adultos jovens, caucasianos, não tabagistas, portadores da forma limitada da ES. Os achados laboratoriais mais comuns foram AA Anti-RNP em baixos títulos, anti-Ro e anti-Sm. Foram comuns o fenômeno de Raynaud e o envolvimento gastresofágico, pulmonar e cutâneo, assim como o achado de padrão SD à capilaroscopia. Quanto às associações, nunca ter fumado foi um fator protetor para pleurite e para lesões discoides. Observou-se ainda possíveis associações entre anti-Scl-70 e lúpus discoide, anti-La com SS e anti-DNA tanto com úlceras digitais, sendo que a ausência de anti-DNA foi mais comum nos pacientes com dismotilidade esofágica.

Há poucos estudos publicados que contemplem pacientes com SO ES-LES, e não encontramos estudos que avaliassem aspectos tanto da ES, quanto do LES na SO ES-LES de forma específica, uma vez que os poucos estudos tratam as SO das DADTC como um único grupo. O estudo foi realizado no HUEM, que é centro de referência estadual no atendimento reumatológico, tendo pacientes encaminhados de diversas cidades. É um dos poucos trabalhos a usar a classificação ACR/EULAR como critério para definir os pacientes com sobreposição ES-LES.

Como uma DADTC, há predominância do acometimento do gênero feminino (GAUBITZ, 2006) como foi observado no presente estudo. De acordo com Foocharoen *et al.*, (2016), pacientes com SO ES-LES são significativamente mais jovens do que aqueles que apresentam apenas ES, o que vem de encontro com o nosso estudo, visto que a mediana da idade dos nossos pacientes ao diagnóstico foi de 36 anos, faixa etária preferencial de acometimento do LES (NUSBAUM *et al.*, 2020). Por outro lado, a idade de início da ES isolada varia entre 45 e 64 anos (LANGE; PAREKH, 2020).

A predominância da forma limitada de ES aqui descrita vem de encontro a literatura que mostra maior ocorrência de espessamento cutâneo limitado em pacientes com SO. (FAIRLEY *et al.*, 2020b)

O tempo de doença de quase uma década mostra uma boa sobrevida. De fato, Distler *et al.*, (2020) descreve o aumento de pacientes com ES que alcançaram uma década de sobrevida por conta do avanço terapêutico, sobretudo para crise renal, que deixou de ser a principal causa de morbimortalidade, e passando a ser o alvo de maior preocupação o aparelho cardiopulmonar. Entretanto, Fairley *et al.*, (2020) observou menor mortalidade por DPI e HAP em pacientes com ES e SO do que pacientes ES isolada. Sabe-se que até 90% dos pacientes com ES terão envolvimento pulmonar (LANGE; PAREKH, 2020). De fato, a maioria dos pacientes do presente estudo apresentaram DPI e HAP, indicando a necessidade de vigilância constante e busca ativa para diagnóstico e tratamento pulmonar no envolvimento pulmonar em pacientes com SO ES-LES. A forma limitada, menor escore de Rodnan-m, gênero feminino e raça caucasiana são fatores protetores quanto a DPI e mortalidade (DISTLER *et al.*, 2020; KHANNA *et al.*, 2017), o que seria uma possível explicação para o longo tempo de doença observado em nossos pacientes. A HAP é responsável por mais da metade dos óbitos na ES, sobretudo na forma limitada, 93% dos quais ocorrem em até quatro anos do diagnóstico (BARSOTTI *et al.*, 2019; JIANG; TURK; POPE, 2020), sendo este o ponto de maior vulnerabilidade da população que foi estudada nesse trabalho. Quanto a questão étnica, há um viés populacional, por conta da miscigenação observada na população brasileira.

Quando comparados, os pacientes, quanto a gênero e a tabagismo em relação à idade ao diagnóstico, a idade e ao escore de Rodnan-m, não houveram diferenças significativas, o que não era esperado. Haja vista que a diferença de gênero tanto na ES quanto no LES é um fator de risco para aumento da morbimortalidade, as hipóteses acerca dessa diferença seriam envolvendo a questão hormonal, genética e maior exposição a fatores de risco como o próprio tabaco (NUSBAUM *et al.*, 2020; PEOPLES *et al.*, 2016). Um dos motivos que podem explicar tal achado foi o pequeno número de pacientes do gênero masculino na amostra.

Por outro lado, pacientes expostos ao tabaco apresentaram maior risco de serosite e lesões discoides. Embora alguns autores não reconheçam o tabagismo como fatores de risco para evolução desfavorável na ES (QUINLIVAN; ROSS; PROUDMAN, 2020), outros estudos trazem a exposição ativa ao tabaco como um

fator de risco tanto para desencadear o início da doença, quanto para piorar o quadro clínico, por um mecanismo pró-inflamatório e por potencializar o risco de fenômenos vasculo-oclusivos e necróticos já comuns de ocorrer em pacientes com ES.(COSTENBADER; KARLSON, 2006; HØJGAARD *et al.*, 2018). Uma outra explicação para que o tabagismo contribuir para um pior prognóstico, seria o fato de causar mudanças epigenético envolvendo a metilação do DNA tanto em pacientes com ES como em pacientes com LES (MATATIELE, 2015). De acordo com Costenbader e Karlson, (2006), fumar causa danos ao DNA e essas mutações produziram anticorpos anti-DNA. O presente estudo está de acordo quanto a associação do fumo com a manifestação de lúpus discoide, tanto quanto a pleurite (DEVARAJ; WELLS; HANSELL, 2007; SIGNORINI *et al.*, 2020).

Quanto a CPK e aos valores de complemento, a maioria dos pacientes apresentou valores normais, dados que estão coerentes com o quadro clínico, pois os pacientes não tinham doenças inflamatórias musculares que costumam fazer aumento expressivo de CPK e poucos pacientes apresentarem nefrite lúpica ou outras manifestações que cursam com consumo de complemento (AGUILA *et al.*, 2014; MAAZOUN *et al.*, 2011). Os valores aumentados de PCR e a VHS na presente amostra foram compatíveis atividade inflamatória sustentada (JOG; JAMES, 2017), o que faz parte da fisiopatologia dessas doenças. PCR elevado é um fator de risco associado a febre (FANOURIKIS *et al.*, 2019), que não foi um achado tão comum em nossos pacientes..

Todos os pacientes apresentaram AA, contra antígenos intracelulares em células HEp-2, pois essa era a condição necessária como critério de entrada, necessário para classificar os pacientes como portadores de LES (FANOURIKIS *et al.*, 2019). Os padrões mais prevalentes do FAN, os tipos nuclear pontilhado fino, relacionado a forma difusa da ES, e tipo nuclear pontilhado grosso, associado a anti-RNP e anti-Sm, foram achados esperados de acordo com o que tem sido descrito (STOCHMAL *et al.*, 2020).

Pacientes com ES anemia grave com hemoglobina <10 g / dl correspondem a cerca de 10%, nos pacientes do estudo foram encontrados 31,65%. Anemia é um achado comum, por se tratar de pacientes com doença inflamatória crônica. Em

relação a outros parâmetros séricos, um viés quanto a achados de neutropenia e linfopenia é o uso de imunossupressores. A leucopenia na ES é relativamente rara e acaba sendo um sinal de sobreposição ao LES (WIELOSZ; MAJDAN, 2020). Os achados de hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia e linfopenia foram frequentes e estão mais atrelados ao LES (FAIRLEY *et al.*, 2020a; PONTICELLI; DORIA; MORONI, 2020; WANNARONG; MUANGCHAN, 2018).

Todos os pacientes apresentaram fenômeno de Raynaud, está de acordo com os estudos de que pacientes com SO apresentam mais FR e artralgia, e com o fato de o fenômeno de Raynaud aumentar o risco de ulceração digital, a maioria dos pacientes possuíam cicatrizes estelares (ALHARBI *et al.*, 2018; RAMOS-E-SILVA; NUNES; CARNEIRO, 2020; WAGNER; WOOLRIDGE; GROUP, 2019).

A esclerodactilia foi um achado comum, sua importância é tamanha que entra como um dos principais critérios para diagnóstico da ES (VAN DEN HOOGEN *et al.*, 2013). Um outro achado muito importante não só no critério de 2013, mas para diagnóstico precoce é o achado do padrão capilar ungueal. (LEROY; MEDSGER, 2001). Dezoito pacientes apresentaram capilaroscopia SD, foi um achado esperado, pois a ES gera esse padrão, por se tratar de uma vasculopatia. (SMITH *et al.*, 2020).

Em relação ao envolvimento pulmonar, 73,7% relataram pelo menos dispneia a grandes esforços, mas só 56,2% apresentavam doença pulmonar intersticial e 57,9% hipertensão arterial pulmonar. Uma vez que grande parte das doenças pulmonares intersticiais são assintomáticas, possivelmente tal queixa está relacionada a falta de condicionamento físico, sugerindo-se que em futuros estudos seja verificado se os pacientes praticam atividade física e que sejam oferecidos aos pacientes programas de condicionamento físico. Quanto ao envolvimento gastrointestinal, houve preponderância de sintomas de queimação retroesternal e hipoperistaltismo, conforme esperado, pois estas são queixas comuns na ES. (KRÖNER *et al.*, 2019; NAY *et al.*, 2015)

Observou alta prevalência de fotossensibilidade e úlceras mucosas, que são manifestações típicas do LES, mas pouco graves. Tal resultado está em concordância com Rodríguez-reyna e Alarcón-segovia, (2005) que observaram que

todos os seus pacientes com SO ES-LES apresentaram manifestações cutâneas persistentes de LES durante a doença.

Outras manifestações como glomerulonefrite, pleurite, vasculite, psicose e convulsão também foram observados, mas em número minoritário. Tendo sido encontrado com mais frequência por Balbir-gurman e Braun-moscovici, (2011). Até as glomerulonefrites, que são achados de gravidade, tiveram graus IIA, IIB e V, que não são as formas mais graves (FANOURIKIS *et al.*, 2019).

De forma semelhante a literatura, que relata hipotireoidismo em cerca de 20% dos pacientes, observou-se no presente estudo prevalência de 26,3. (FALLAHI *et al.*, 2019)

Em nossa amostra, 63% dos pacientes apresentava sintomas sicca, porém o diagnóstico de SS secundária foi confirmado em 31,6% dos pacientes. Queixas de sintomas sicca são comuns e os dados, também restritos, sobre a SS na ES indicam que os sintomas de sicca são devidos principalmente à fibrose das glândulas e, portanto, à própria esclerodermia. Por outro lado, cerca de 1/3 dos pacientes apresentou SS, descrita em associação com a maioria das principais doenças do tecido conjuntivo e foi proposto que esteja presente em 20% das pessoas com outras doenças autoimunes sistêmicas (THEANDER; JACOBSSON, 2008). Nosso número foi superior ao descrito, há uma possibilidade de ter tido uma chance aumentada devido a sobreposição ES- LES.

De todas as hipóteses testadas para auto anticorpos específicos, foram significativas as associações entre anti-Scl-70 e lúpus discoide, não é uma descrição clássica, pois o anti-Scl70 é extremamente específico a ES, mas existe relação desse autoanticorpo com o risco de desenvolvimento de ulcerações cutâneas como resultado de comprometimento da microcirculação em doenças crônicas (STOCHMAL *et al.*, 2020). A relação do anti-La com SS secundária foi um achado esperado, ele é positivo em 22,3% dos casos de ES-SS e são mais frequentes quando se tem LES-SS, comparado só a LES. (IACCARINO *et al.*, 2013). Da mesma forma, a associação de anti-Ro com fotossensibilidade é classicamente descrita. (NOVAK *et al.*, 2017), assim como a associação entre anti-Sm e vasculite (ALBA *et*

al., 2003; NI *et al.*, 2009); Pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, em que se observa anti-RNP em altos títulos comumente apresentam doença pulmonar intersticial. Além disso, em pacientes portadores de LES, o anti-RNP esteve associado ao envolvimento pulmonar(DIMA; JURCUT; BAICUS, 2018). Por outro lado, encontrou-se associações ainda não relatadas na literatura, como a presença de anti-DNA com úlceras digitais e anti-DNA como fator de proteção para dismotilidade esofágica. Ainda, para nossa surpresa, os pacientes com anti-Scl70 positivo apresentaram menores taxas de envolvimento pulmonar. Tais associações devem ser avaliadas com cautela, visto que nossa amostra foi composta por apenas 19 pacientes sendo que nem todos tinham todos os AA dosados. Dessa forma, os intervalos de confiança foram amplos justificando-se estudos multicêntricos para confirmar ou refutar tais associações, uma vez que todos os pacientes de nosso serviço foram avaliados. Finalmente, sugere-se a realização de estudos avaliando escores de gravidade, comparando-se os pacientes com SO ES-LES com pacientes com as doenças isoladas, para determinar se a associação das duas doenças é um fator de pior prognóstico.

6 CONCLUSÕES

Os indivíduos com SO ES-LES são mais frequentemente do gênero feminino, são jovens no momento do diagnóstico com idade em torno de 36 anos, são caucasianos e não tabagistas. Foram comuns o fenômeno de Raynaud e o envolvimento gastresofágico, pulmonar e cutâneo. Apresentavam hipergamaglobulinemia e linfopenia. O perfil sorológico encontrado foi FAN de padrão nuclear pontilhado grosso ou nuclear pontilhado fino, com anti-RNP em títulos baixos, anti-Ro e anti-Sm. Os achados de maior gravidade foram relacionados a ES, incluído o fenômeno de Raynaud, a dismotilidade esofágica e o envolvimento pulmonar, representado tanto pela doença intersticial pulmonar quanto pela hipertensão arterial pulmonar. Não houve diferença entre gêneros, não fumar se mostrou como protetor para o desenvolvimento de serosite e lesões discóides. Observou-se algumas associações significativas entre AA e manifestações clínicas, entretanto devido ao pequeno número de pacientes avaliados, são necessários mais estudos para confirmar tais relações.

REFERÊNCIAS

- AGUILA, Lisbeth Aranbicia *et al.* Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 33, n. 8, p. 1093–1098, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2730-z>
- AHSAN, Tasnim *et al.* Clinical and immunological profile in patients with mixed connective tissue disease. **Journal of the Pakistan Medical Association**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 959–962, 2018.
- ALBA, P. *et al.* Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: Significant factors associated with lupus nephritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 62, n. 6, p. 556–560, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ard.62.6.556>
- ALHARBI, Samar *et al.* Epidemiology and survival of systemic sclerosis-systemic lupus erythematosus overlap syndrome. **Journal of Rheumatology**, [S. l.], v. 45, n. 10, p. 1406–1410, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3899/jrheum.170953>
- BALBIR-GURMAN, Alexandra; BRAUN-MOSCOVICI, Yolanda. Scleroderma overlap syndrome. **Israel Medical Association Journal**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 14–20, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9781351063944-7>
- BARSOTTI, S. *et al.* One year in review 2019: systemic sclerosis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, [S. l.], p. 3–14, 2019.
- BENNETT, Robert M. Definition and diagnosis of mixed connective tissue disease. **UpToDate**, [S. l.], n. Dm, 2015. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/definition-and-diagnosis-of-mixed-connective-tissue-disease>. Acesso em: 11 nov. 2020.
- COSTENBADER, Karen H.; KARLSON, E. W. Cigarette smoking and autoimmune disease: What can we learn from epidemiology? **Lupus**, [S. l.], v. 15, n. 11, p. 737–745, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203306069344>
- DEVARAJ, Anand; WELLS, Athol U.; HANSELL, David M. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 389–397, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-2007-985611>
- DIMA, Alina; JURCUT, Ciprian; BAICUS, Cristian. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. **Rheumatology International**, [S. l.], v. 38, n. 7, p. 1169–1178, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4059-4>
- DISTLER, Oliver *et al.* Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. **European Respiratory Journal**, [S. l.], v. 55, n. 5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.02026-2019>

DÖRNER, Thomas; FURIE, Richard. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. **The Lancet**, [S. l.], v. 393, n. 10188, p. 2344–2358, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30546-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30546-X)

FAIRLEY, J. L. *et al.* Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 50, n. 1, p. 95–127, 2020 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.07.010>

FAIRLEY, Jessica L. *et al.* Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-mixed connective tissue disease and systemic sclerosis-overlap syndrome. **Arthritis Care & Research**, [S. l.], p. 0–3, 2020 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/acr.24167>

FALLAHI, Poupak *et al.* The aggregation between AITD with rheumatologic, or dermatologic, autoimmune diseases. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 33, n. 6, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101372>

FANOURIAKIS, Antonis *et al.* 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 78, n. 6, p. 736–745, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>

GAUBITZ, M. Epidemiology of connective tissue disorders. **Rheumatology**, [S. l.], v. 45, n. SUPPL. 3, p. 3–4, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei282>

HIEPE, Falk; DÖRNER, Thomas; BURMESTER, Gerd Rüdiger. Editorial overview: Antinuclear antibody- and extractable nuclear antigen-related diseases. **International Archives of Allergy and Immunology**, [S. l.], v. 123, n. 1, p. 5–9, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000024418>

HØJGAARD, Pil *et al.* Gender differences in biologic treatment outcomes—a study of 1750 patients with psoriatic arthritis using Danish Health Care Registers. **Rheumatology (United Kingdom)**, [S. l.], v. 57, n. 9, p. 1651–1660, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key140>

IACCARINO, Luca *et al.* Overlap connective tissue disease syndromes. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 363–373, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.004>

JIANG, Yuxuan; TURK, Matthew A.; POPE, Janet E. Factors associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) in systemic sclerosis (SSc). **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 19, n. 9, p. 102602, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102602>

JOG, Neelakshi R.; JAMES, Judith A. Biomarkers in connective tissue diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [S. l.], v. 140, n. 6, p. 1473–1483, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.003>

KHANNA, Dinesh *et al.* Standardization of the Modified Rodnan Skin Score for Use

Clinical Trials of Systemic Sclerosis. **Journal of Scleroderma and Related Disorders**, [S. I.], v. 2, n. 1, p. 11–18, 2017. DOI: 10.5301/jsrd.5000231. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5301/jsrd.5000231>.

KOWAL-BIELECKA, Otylia *et al.* Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. I.], v. 76, n. 8, p. 1327–1339, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>

KRÖNER, Paul T. *et al.* Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. **American Journal of Gastroenterology**, [S. I.], v. 114, n. 9, p. 1441–1454, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000260>

LANGE, Steven M.; PAREKH, Maansi. Collagen-Vascular Disease Associated With Interstitial Lung. **StatPearls Publishing** [S. I.], 2020.

LEROY, E. C.; MEDSGER, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. **Journal of Rheumatology**, [S. I.], v. 28, n. 7, p. 1573–1576, 2001.

MAAZOUN, Fatma *et al.* Systemic lupus erythematosusmyositis overlap syndrome: report of 6 cases. **Clinics and Practice**, [S. I.], v. 1, n. 4, p. 89, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4081/cp.2011.e89>

MATATIELE, Puleng *et al.* DNA methylation similarities in genes of Black South Africans with Systemic lupus erythematosus and Systemic sclerosis. **Journal of Biomedical Science**, [S. I.], v. 22, n. 1, p. 1–9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0142-2>

MOSCA, Marta *et al.* Evoluzione verso connettiviti definite in una popolazione di pazienti affetti da “early undifferentiated connective tissue diseases (UCTD)”. **Reumatismo**, [S. I.], v. 60, n. 1, p. 35–40, 2008.

NAY, John *et al.* Gastrointestinal manifestations of systemic disease: a multimodality review. **Abdominal Imaging**, [S. I.], v. 40, n. 6, p. 1926–1943, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0334-3>

NI, Jin Dong *et al.* Clinical and serological correlates of anti-Sm autoantibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,584 Cases. **Rheumatology International**, [S. I.], v. 29, n. 11, p. 1323–1326, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0855-1>

NOVAK, Glaucia V. *et al.* Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, [S. I.], v. 16, n. 2, p. 132–135, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.004>

NUSBAUM, Julie S. *et al.* Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. **Mayo Clinic Proceedings**, [S. I.], v. 95, n. 2, p. 384–394, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.09.012>

ORLANDI, Martina *et al.* One year in review 2020: Systemic sclerosis. **Clinical and**

Experimental Rheumatology, [S. l.], v. 38, p. S3–S17, 2020.

PELLAR, Russell E.; TINGEY, Theresa M.; POPE, Janet Elizabeth. Patient-Reported Outcome Measures in Systemic Sclerosis (Scleroderma). **Rheumatic Disease Clinics of North America**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 301–316, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.01.003>

PEOPLES, Christine *et al.* Gender differences in systemic sclerosis: Relationship to clinical features, serologic status and outcomes. **Journal of Scleroderma and Related Disorders**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 204–212, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000209>

PEPMUELLER, Peri H. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. **Missouri medicine**, [S. l.], v. 113, n. 2, p. 136–140, 2016.

PONTICELLI, Claudio; DORIA, Andrea; MORONI, Gabriella. Renal disorders in rheumatologic diseases: the spectrum is changing (Part 1: connective tissue diseases). **Journal of Nephrology**, [S. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00772-7>

QUINLIVAN, A.; ROSS, L.; PROUDMAN, S. Systemic sclerosis: Advances towards stratified medicine. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 101469, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101469>

RAMOS-CASALS, Manuel *et al.* EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 79, n. 1, p. 3–18, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>

RAMOS-E-SILVA, Marcia; NUNES, Amanda Pedreira; CARNEIRO, Sueli. The rashes that lead to cutaneous ulcers. **Clinics in Dermatology**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 42–51, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.10.021>

RODRÍGUEZ-REYNA, Tatiana Sofía; ALARCÓN-SEGOVIA, Donato. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. **Autoimmunity**, [S. l.], v. 38, n. 3, p. 219–223, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08916930500050145>

SIGNORINI, Viola *et al.* One year in review 2020: systemic lupus erythematosus. **Clinical and experimental rheumatology**, [S. l.], v. 38, n. 4, p. 592–601, 2020.

SMITH, Vanessa *et al.* Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 102458, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>

STOCHMAL, Anna *et al.* Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, [S. l.], v. 58, n. 1, p. 40–51, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8718-8>

THEANDER, Elke; JACOBSSON, Lennart T. H. Relationship of Sjögren's Syndrome to Other Connective Tissue and Autoimmune Disorders. **Rheumatic Disease Clinics**

of North America, [S. l.], v. 34, n. 4, p. 935–947, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.08.009>

VAN DEN HOOGEN, Frank *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 65, n. 11, p. 2737–2747, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.38098>

WAGNER, Keith D.; WOOLRIDGE, Kate; GROUP, Ashley. Filling in the Gaps of Scleroderma Ulcer Care: A Review. **Advances in Skin and Wound Care**, [S. l.], v. 32, n. 12, p. 553–557, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000582636.98643.3b>

WANNARONG, Thapat; MUANGCHAN, Chayawee. High burden of skin sclerosis is associated with severe organ involvement in patients with systemic sclerosis and systemic sclerosis overlap syndrome. **Rheumatology International**, [S. l.], v. 38, n. 12, p. 2279–2288, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4156-4>

WIELOSZ, Ewa *et al.* Overlap syndromes in systemic sclerosis. **Postepy Dermatologii i Alergologii**, [S. l.], v. 35, n. 3, p. 246–250, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/ada.2018.72662>

WIELOSZ, Ewa; MAJDAN, Maria. Haematological abnormalities in systemic sclerosis. **Reumatologia**, [S. l.], v. 58, n. 3, p. 162–166, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/REUM.2020.96655>

ZHANG, Chen-xing *et al.* Immunometabolism in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Journal of Translational Autoimmunity**, [S. l.], v. 3, n. March, p. 100046, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100046>

ZUCCHI, D. *et al.* One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. **Clinical and Experimental Rheumatology**, [S. l.], n. 2, p. 715–722, 2019.

ANEXO

ANEXO 01- CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE OVERLAP ESCLEROSE SISTÊMICA E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM UM SERVIÇO AMBULATORIAL DE CURITIBA/PR

Pesquisador: Patricia Martin

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36920720.0.0000.0103

Instituição Proponente: INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.252.141

Apresentação do Projeto:

A Esclerose Sistêmica(ES) e o Lúpus Eritematoso Sistêmico(LES)são doenças autoimunes, heterogêneas, complexas, incluída no grupo das colagênoses, que afetam o sistema conjuntivo e são multissistêmicas. A síndrome overlap gerada pela sobreposição dessas doenças é uma condição rara e com peculiaridades, tanto que alguns autores sugerem que esses pacientes devam ser avaliados cuidadosamente.

A falta de dados na literatura acerca dessa síndrome, sobretudo nacionais, por se tratar de uma condição rara. E a obtenção desses dados são fundamentais para uma melhor conduta e um melhor acompanhamento dos pacientes.

Esse estudo se caracteriza pelo delineamento observacional de corte transversal com avaliação descritiva e retrospectiva dos prontuários.

A amostra será composta por paciente com diagnóstico de síndrome de overlap esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. Número estimado de 30 pacientes.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Preencher critérios da “American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism” (ACR/EULAR), 2013, para esclerose sistêmica. No caso de não apresentar espessamento cutâneo,

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorriho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

Continuação do Parecer: 4.252.141

devem preencher os critérios de esclerose sistêmica precoce de LeRoy e Medsger de 2001.(LEROY; MEDSGER, 2001; VAN DEN HOOGEN et al., 2013) Preencher critérios da “American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism” (ACR/EULAR) 2019, para lúpus eritematoso sistêmico. (FANOURIKIS et al., 2019)

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Superposição de outras doenças reumatológicas a síndrome esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico. Pacientes abaixo de 18 anos. Prontuários sem informações suficientes.

METODOLOGIA PROPOSTA

A coleta de dados será feita exclusivamente por meio da análise dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo. Pelo desenho do estudo os pesquisadores solicitam a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os seguintes dados serão coletados dos prontuários:

Dados epidemiológicos: Idade, gênero, idade ao início da doença, raça e uso de fumo.

Dados laboratoriais: Presença de auto-anticorpos(FAN, Anti-DNA, Anti-sm, Anti-Ro, Anti-La, AntiSc/70, Anti-centrômero, Anti-RNP, LAC, Anticardiolipina, aca IgG, aca IgM), coombs, leucopenia, linfopenia e trombopenia; Dosagens de CPK, C3, C4, CH50, VHS, PCR, eletroforese de proteínas, parcial de urina e proteinúria de 24h (quando necessário).

Dados clínicos: Resultado da capilaroscopia; Valores de: medsger-sintomas gerais, medsger-vascular periférico, medsgermuscular, medsger-coração, medsger-trato gastrointestinal, Rodnan modificado, GNF e NYHA; Presença de: hipotireoidismo, acometimento de esôfago, disfagia, queimação, epigástrica, barret, atrito de tendão, pneumonite, miosite, miocardite, raynaud, cicatrizes estelares, úlcera digital, telangiectasias, calcinose, microstomia, pericardite, pleurite, serosite, hipertensão portal, artrite, artralgia, diarreia, constipação, crise renal, sintoma Siccas, lesões discoides, rash malar, fotossensibilidade, aftas, alopecia, epilepsia e psicose.

Os dados serão coletados e armazenados em uma planilha do Microsoft Excel. A análise de dados será realizada com o auxílio do programa computacional SPSS v.22.0. Os resultados serão expressos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis qualitativas). A análise inferencial será realizada por meio de Testes estatísticos pertinentes ao estudo (exemplo: Qui Quadrado, Teste Exato de Fisher, Teste T de Student ou teste de Mann Whitney se não houver concordância com a distribuição normal), valores de p menores que 0,05 serão

considerados significativos.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

Continuação do Parecer: 4.252.141

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

Caracterizar as particularidades epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com síndrome de overlap esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico.

Objetivo Secundário

Analisar a existência de correlações e associações entre alterações em exames complementares e manifestações clínicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos - O estudo será realizado em sua totalidade por meio de coleta de dados em prontuários. Logo, sem exposição dos participantes da pesquisa a nenhum tipo de tratamento que possa trazer alguma injúria física.

Há risco da divulgação indevida dos dados, no entanto, os pesquisadores comprometem-se a seguir os critérios da ética, mantendo sigilo dos dados coletados e não fazendo identificação nominal dos pacientes durante todas as etapas do processo.

Benefícios - Os participantes não terão nenhum benefício direto com a pesquisa, mas a partir da análise dos resultados, a pesquisa contribuirá para o planejamento e desenvolvimento de futuras ações de promoção de saúde e prevenção da doença para a população em questão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

COVID-19:

O Comitê de Ética em Pesquisa recomenda que o cumprimento do cronograma de execução do estudo, seja realizado perante ciência dos pesquisadores e chefe de serviço visando a segurança de todos os envolvidos na pesquisa frente a pandemia do Covid-19 e que sejam seguidas todas as medidas de prevenção para evitar o contágio e a proliferação do coronavírus.

RELATÓRIOS:

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

Continuação do Parecer: 4.252.141

Solicitamos que sejam apresentados a este Comitê de Ética em Pesquisa a partir da data de aprovação, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Ao término da pesquisa, o pesquisador responsável deve encaminhar o relatório final com os resultados e a conclusão do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e suas complementares. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná –CEP/FEMPAR, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1613995.pdf	23/08/2020 01:51:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	23/08/2020 01:51:19	REBECA LOUREIRO REBOUCAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	23/08/2020 01:50:56	REBECA LOUREIRO REBOUCAS	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	21/08/2020 12:59:34	REBECA LOUREIRO REBOUCAS	Aceito
Outros	A3.pdf	21/08/2020 12:59:13	REBECA LOUREIRO REBOUCAS	Aceito
Outros	A2.pdf	21/08/2020 12:58:58	REBECA LOUREIRO REBOUCAS	Aceito
Outros	A1.pdf	21/08/2020 12:58:45	REBECA LOUREIRO REBOUCAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaochefereumatologia.pdf	21/08/2020 12:57:49	REBECA LOUREIRO REBOUCAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativadispensadetcle.pdf	21/08/2020 12:57:13	REBECA LOUREIRO REBOUCAS	Aceito

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770**Bairro:** Bigorrião**CEP:** 80.730-000**UF:** PR**Município:** CURITIBA**Telefone:** (41)3240-5570**Fax:** (41)3240-5584**E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br

Continuação do Parecer: 4.252.141

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 01 de Setembro de 2020

Assinado por:
ANA CRISTINA LIRA SOBRAL
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br