



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Sobreposição de esclerose sistêmica e artrite reumatoide: uma entidade clínica distinta?



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 24 de maio de 2014

Aceito em 23 de dezembro de 2014

On-line em 4 de março de 2015

Palavras-chave:

Esclerose sistêmica

Artrite reumatoide

Sobreposição/overlap

Anticitrulina

Fator reumatoide

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. Estima-se que a dor musculoesquelética seja uma queixa frequente dos pacientes com ES, que oscila entre 40% e 80%, e principalmente em pacientes com doença difusa precoce. A artrite, clinicamente observada, pode ser uma característica observada na apresentação da ES, frequentemente leva a erros diagnósticos iniciais com artrite reumatoide (AR). No curso da enfermidade, a artrite é observada em 24% a 97% dos pacientes com ES.

Objetivos: Correlacionar a ocorrência ou não de artrite em pacientes com ES da região Centro-Oeste do Brasil com possíveis manifestações clínicas e laboratoriais distintas observadas em três grupos de pacientes. Relatar a frequência de verdadeira associação entre esclerose sistêmica e artrite reumatoide em pacientes com sinovite clínica e radiologicamente observada.

Métodos: Foram avaliados 61 pacientes portadores de ES subsequentemente a cada três meses durante um ano, para fins de se constatar clinicamente a ocorrência de sinovite e padrões de evolução. Os pacientes foram divididos em três grupos: 41 com ES sem artrite, 16 com ES com artrite e quatro com sobreposição entre ES e AR. Todos os pacientes foram submetidos a exames radiológicos das mãos no fim do estudo.

Resultados: Dentre todos os pacientes avaliados, encontrou-se predomínio feminino (98,7%), idade média de 50,94 anos, cor branca (49,2%), forma limitada da doença (47,6%), tempo de diagnóstico entre cinco e 10 anos (47,6%) e tempo de evolução da doença de 8,30 anos. Entre todos os pacientes, 14 (22,9%) apresentavam fator reumatoide (FR) positivo, embora entre aqueles com FR positivo apenas 10 apresentaram artrite durante o seguimento de um ano. O anticorpo anticitrulina (anti-CCP) foi feito em 24 pacientes, com positividade em quatro deles (16,7%), observada somente nos pacientes com sobreposição ES/AR. Na comparação das manifestações clínicas entre os grupos de pacientes, observou-se a maior ocorrência de gastrite e valvulopatia cardíaca em pacientes com ES e artrite, mas não nos demais grupos. No grupo de pacientes com *overlap* ES/AR e nos pacientes com ES e artrite observou-se redução importante de qualidade de vida, medida pelo índice HAQ, sobretudo nos pacientes

* Autor para correspondência.

E-mails: clinicaactivite@gmail.com, amchor@ibest.com.br (A.M.C. Horimoto).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.12.011>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

clínica. Encontramos alterações radiográficas em 42,6% dos pacientes com ES. Contudo, nos pacientes com sinovite, encontraram-se alterações radiológicas compatíveis com artrite reumatoide em 50%.

Conclusões: Enquanto a frequência de artrite clínica observada em pacientes com esclerose sistêmica foi de 32,8%, a verdadeira sobreposição entre ES e AR foi de 6,6% neste estudo. Observou-se ainda a frequência de anti-CCP positivo em 20% dos pacientes com artrite contra nenhum paciente com ES sem artrite.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a distinct clinical entity?

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic sclerosis
Rheumatoid arthritis
Overlap
Anticitrullin
Rheumatoid factor

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease of the connective tissue characterized by the triad of vascular injury, autoimmunity (cellular and humoral) and tissue fibrosis. It is estimated that musculoskeletal pain is a common complaint of patients with SSc, ranging from 40 to 80%, and mainly in patients with early diffuse disease. Arthritis, clinically observed, may be a feature seen in the presentation of SSc, often leading to early diagnostic errors with rheumatoid arthritis (RA). In the course of the disease, arthritis is observed in 24 to 97% of patients with SSc.

Objectives: To correlate the occurrence or nonoccurrence of arthritis in patients with SSc of the Midwest region of Brazil with possible distinct clinical and laboratory manifestations observed in three groups of patients. To report the frequency of true association between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in patients with clinically and radiologically observed synovitis.

Methods: Sixty-one SSc patients were subsequently assessed every 3 months within 1 year, in order to clinically observe the occurrence of synovitis and its patterns of progression. Patients were divided into 3 groups: 41 patients with SSc without arthritis, 16 SSc patients with arthritis and 4 patients with overlap of SSc and RA. All patients underwent a radiological examination of the hands at the end of the study.

Results: Among all patients evaluated, we found a female predominance (98.7%), mean age of 50.94 years, white color (49.2%), limited form of the disease (47.6%), time of diagnosis between 5 to 10 years (47.6%) and duration of the disease of 8.30 years. Among all patients, 14 (22.9%) had positive rheumatoid factor (RF), while among those with positive RF, only 10 patients had arthritis during one-year follow-up. The antibody anticitrulline (anti-CCP) test was performed in 24 patients, being positive in 4 of them (16.7%), with positivity being observed only in patients with SSc/RA overlap. Comparing the clinical manifestations among the groups of patients, there was a higher incidence of gastritis and cardiac valvulopathy in patients with SSc and arthritis, but not in the others. In the group of patients with SSc/RA overlap and in patients with SSc and arthritis a significant reduction in quality of life was observed, measured by HAQ index, especially in patients with arthritis present during clinical evaluation. We found radiographic changes in 42.6% of patients with SSc. However, in patients with synovitis, radiological changes consistent with rheumatoid arthritis were found in 50% of patients.

Conclusions: While the frequency of clinical arthritis observed in patients with systemic sclerosis was 32.8%, the true overlap between of SSc and RA was 6.6% in this study. We also observed the frequency of positive anti-CCP in 20% of patients with arthritis versus no patients with SSc without arthritis.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A esclerose sistêmica (ES) é uma enfermidade do tecido conjuntivo de caráter autoimune, extremamente heterogênea na

sua apresentação clínica, com acometimento de vários sistemas e 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 ES é caracterizada principalmente por microvasculopatia, ativação de fibroblastos e excessiva produção de colágeno.³ Trata-se de patologia única ao exibir características de três processos fisiopatológicos distintos: consiste na tríade de injúria vascular, autoimunidade (celular e humoral) e fibrose tecidual e leva a acometimento cutâneo, além de em diversos órgãos internos, como pulmão, coração e trato gastrintestinal, bem como a manifestações musculoesqueléticas.^{3,4}

Estima-se que a dor musculoesquelética (ME) seja uma queixa frequente dos pacientes com ES, oscila entre 40% e 80% e principalmente em pacientes com doença difusa precoce.⁵ Os principais sintomas ME apresentados são limitações de movimento, dor e/ou edema articular.⁶ A artrite, clinicamente observada, pode ser uma característica na apresentação inicial da ES, frequentemente leva a erros diagnósticos iniciais com artrite reumatoide (AR).^{7,8} Em uma série de casos descrita por Rodnan e Medsger Jr, em 41% dos pacientes a poliartralgia ou a artrite foi o sintoma inicial ou se desenvolveu dentro do primeiro ano após o início do fenômeno de Raynaud.⁸ No curso da enfermidade, a artrite é observada em 24% a 97% dos pacientes com ES.⁶

Lesões articulares, que variam de osteopenia periarticular e estreitamento do espaço articular até erosões evidentes, têm sido relatadas nas metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e interfalangeanas distais, bem como nos punhos.^{5,6} Segundo Rodnan, a anormalidade radiológica mais comumente observada nos ossos e nas articulações dos pacientes com ES foi a reabsorção das falanges terminais (acrosteólise), que muitas vezes foi acompanhada de calcinose subcutânea.⁸ De fato, após evolução superior a sete anos de ES, observaram-se erosões ósseas, particularmente nas mãos, em 4% a 57% dos pacientes, enquanto a redução do espaço articular foi observada em 16 a 92% dos casos.⁵ Embora muitas alterações radiológicas tenham sido identificadas nas articulações de pacientes com ES, importante artropatia erosiva é considerada incomum.⁹

Biópsias sinoviais das articulações de pacientes com ES demonstraram evidência de inflamação de gravidade variável, observou-se na maioria dos casos um infiltrado de linfócitos e plasmócitos distribuídos difusamente no tecido ou coletados em pequenos agregados focais.⁸ Diferentemente dos achados observados em pacientes com AR, relatou-se nos pacientes com ES pouca ou nenhuma tendência à formação do pannus e intensa fibrose sinovial mais tarde no curso da doença.⁸

Existem relatos isolados de artrite erosiva que acomete punhos e mãos, com características radiológicas e sorológicas indistinguíveis daquelas observadas na AR.¹⁰ Contudo, encontra-se ainda em discussão se a artrite erosiva é parte da ES e se poderia ser a manifestação de uma síndrome de sobreposição ou a manifestação de uma doença diferente independente.¹¹ Se a artrite reumatoide e a esclerose sistêmica poderiam coexistir no mesmo paciente, também tem sido assunto de muita controvérsia.⁶ Enquanto alguns estudos associam artrite erosiva com a presença do fator reumatoide, e sugerem uma associação entre ambas as doenças,^{7,12} outros não confirmaram esses dados.^{10,11,13}

Neste estudo esperava-se confirmar a ocorrência de manifestações clínicas e laboratoriais próprias em um subgrupo de pacientes com ES com artrite clínica e radiologicamente observada, como sugerida por estudos prévios.

Objetivos

Correlacionar a ocorrência ou não de artrite em pacientes com ES da região Centro-Oeste do Brasil com possíveis manifestações clínicas e laboratoriais distintas observadas em três grupos de pacientes.

Relatar a frequência de verdadeira associação entre esclerose sistêmica e artrite reumatoide em pacientes com sinovite clínica e radiologicamente observada.

Métodos

Estudo observacional, do tipo analítico e de delineamento transversal.

A seleção de 61 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).

Para fins de comparação, os pacientes foram subdivididos em três grupos:

- 41 com ES sem artrite;
- 16 com ES com artrite;
- quatro com sobreposição entre ES e AR.

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

- Preencher os novos critérios de classificação de 2013 para ES;¹⁴
- No caso de não apresentar espessamento cutâneo, deveriam preencher os critérios de ES precoce de LeRoy e Medsger de 2001;¹⁵
- Para o diagnóstico de verdadeira sobreposição com artrite reumatoide, foram usados os critérios de classificação de AR do ACR/Eular de 2010,¹⁶ acrescidos da presença obrigatória do anticorpo anticitrulina (anti-CCP) e/ou manifestações radiológicas típicas da enfermidade;
- 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 entrevistas do paciente. Na primeira consulta foram colhidos dados demográficos e clínicos, incluindo tempo de doença, ano de diagnóstico, escore cutâneo de Rodnan modificado,¹⁷ pesquisa de autoanticorpos, exame clínico completo e tratamento atual. Os pacientes foram avaliados subsequentemente a cada três meses durante um ano, para fins de se constatar clinicamente a ocorrência de sinovite e padrões de evolução. Todos os pacientes foram submetidos a exame radiológico das mãos no fim do estudo.

Dados específicos sobre os critérios de gravidade de Medsger,¹⁸ critérios de atividade de Valentini da doença¹⁹ e o Scleroderma Health Assessment Questionnaire (sHAQ)²⁰ foram colhidos na avaliação inicial do paciente e também em uma segunda avaliação, somente naqueles que apresentassem evidência clínica de sinovite.

Com relação às amostras de soros foram usados para a feitura da 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) Anticorpos antinucleares (FAN)

Foi usada a técnica de imunofluorescência indireta para a pesquisa do FAN, que teve como substrato as células HEp2 (técnica de Faar), e foram usados os critérios do II consenso brasileiro de fator antinuclear em células Hep-2 (2003)²¹ para a interpretação dos resultados.

Os soros foram considerados positivos se título maior ou igual a 160 e diluídos até obter-se a negatificação da fluorescência.

b) Pesquisa de anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo1, anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB)

Foi usada técnica de ensaio imunoenzimático (Elisa), como previamente descrita por McClain,²² com o uso de kits específicos de substrato para cada teste e de acordo com as especificações do fabricante (Hemagen Diagnostics, Inc). Foi considerado positivo quando o valor encontrado era três vezes ou mais superior ao *cut-off*.

c) Pesquisa de fator reumatoide

Foi usada a técnica de nefelometria e considerado positivo se o título fosse maior do que 40 U/ml.

d) Pesquisa de anti-CCP

Foi usada a técnica de ensaio imunoenzimático (Elisa) com o uso das especificações do fabricante (Inova Quanta Lite™ CCP3.1 IgG/IgA Elisa). Foi considerando não reagente se < 20 unidades, fracamente reagente entre 20 e 39 unidades, moderadamente reagente entre 40 e 60 unidades e fortemente reagente (valores elevados) se > 60 unidades.

e) Pesquisa de anticitrômero

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)²¹ para a interpretação dos resultados.

f) Pesquisa de anti-DNA topoisomerase 1 (anti-SCL70)

Foi usada a técnica de ensaio imunoenzimático,²³ com kit específico Quanta Lite™ Scl-70 do laboratório Inova (Inova Diagnostics, Inc; San Diego, CA, USA), de acordo com as especificações do fabricante. Foi considerado 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.

g) Anticorpo anti-RNA polimerase III

Foi usada a técnica de Elisa como previamente descrita,²⁴ com kit específico Quanta Lite™ RNA POL III Elisa do laboratório Inova (Inova Diagnostics, Inc.; San Diego, CA, USA), de acordo com as especificações do fabricante. 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 os pacientes com e sem artrite, em relação às variáveis quantitativas avaliadas neste estudo, foi feita por

meio do teste t de Student. O teste do qui-quadrado foi usado na avaliação da associação entre presença ou não de artrite com as variáveis qualitativas mensuradas neste estudo. Os resultados das demais variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. A análise estatística foi feita com o *software* SPSS, versão 20.0, considerando um nível de significância de 5%.

Resultados

Encontraram-se 61 pacientes, 60 (98,7%) mulheres e um (1,6%) homem, com idade média de $50,94 \pm 2,40$ anos (média \pm erro padrão da média).

Dos pacientes, 30 (49,2%) referiam cor branca, 28 (45,9%) cor parda e três (4,9%) cor negra.

Com relação ao diagnóstico, 58 (95,1%) pacientes diagnosticados preenchiam os critérios de classificação ACR/Eular de 2013 para ES. Os três (4,9%) pacientes que não preenchiam esses critérios preenchiam os de Leroy/Medsger para ES precoce.

Com relação às formas clínicas da doença, 29 (47,6%) pacientes tinham a limitada, 20 (32,8%) a difusa, três (4,9%) a precoce, oito (13,1%) a de *overlap* e um (1,6%) a *sine scleroderma*.

Com relação ao tempo de diagnóstico, 16 (26,2%) pacientes foram diagnosticados há mais de 10 anos, 29 (47,6%) entre cinco e 10 anos e 16 (26,2%) há menos de cinco anos. O tempo de evolução da doença dos pacientes em geral foi de $8,30 \pm 1,01$ anos.

Entre todos os pacientes, 14 (22,9%) apresentavam fator reumatoide positivo. A positividade do fator reumatoide foi de 9,8% no grupo de pacientes com ES sem artrite, de 37,5% no grupo ES com artrite e de 100% no grupo com sobreposição ES/AR. O anticorpo anticitrulina (anti-CCP) foi feito em 24 pacientes, com positividade em quatro (16,7%) deles, observada somente nos pacientes com associação ES/AR. Entre os pacientes com verdadeira sobreposição ES/AR, metade era da forma limitada ($n=2$ - 50%), um era da forma difusa ($n=1$ - 25%) e um apresentava associação com síndrome de Sjögren ($n=1$ - 25%).

Os resultados referentes aos dados epidemiológicos e ao índice de monitoramento, em pacientes com ES sem artrite, ES com artrite e sobreposição ES/AR estão apresentados na *tabela 1*. Não houve diferença significativa entre os pacientes com ES sem artrite, ES com artrite e sobreposição ES/AR em relação às variáveis quantitativas idade, tempo de fenômeno de Raynaud (FRy) antes do diagnóstico, tempo de doença sem contar o FRy e índices de monitoramento (teste Anova de uma via, valor de p entre 0,046 e 0,872; HQ2: teste t de Student, $p=0,071$). Da mesma forma não houve associação entre os diferentes grupos experimentais e as variáveis qualitativas nominais ou ordinais sexo, cor, tempo de diagnóstico e forma clínica (teste do qui-quadrado, valor de p entre 0,758 a 0,941).

Na *tabela 2* está apresentada a distribuição dos pacientes avaliados neste estudo e resultados referentes às manifestações cutâneas, vasculares e musculoesqueléticas, em pacientes com ES sem artrite, ES com artrite e sobreposição ES/AR. De forma geral, não houve associação entre os grupos experimentais e as variáveis relacionadas às manifestações cutâneas, vasculares e musculoesqueléticas observadas nos

Tabela 1 – Aspectos demográficos e índices de monitoramento, em pacientes com ES sem artrite, ES com artrite e sobreposição ES/AR

Variável	Grupo			Valor de p
	ES sem artrite	ES com artrite	Sobreposição ES/AR	
<i>Dados epidemiológicos</i>				
Idade	50,83 ± 1,96	50,31 ± 3,04	54,00 ± 8,18	0,872
<i>Sexo</i>				
Masculino	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,780
Feminino	40 (97,6)	16 (100,0)	4 (100,0)	
<i>Cor</i>				
Branca	20 (48,8)	9 (56,2)	1 (25,0)	0,758
Parda	19 (46,3)	6 (37,5)	3 (75,0)	
Negra	2 (4,9)	1 (6,2)	0 (0,0)	
<i>Tempo de diagnóstico</i>				
Menos de 5 anos	11 (26,8)	4 (26,7)	1 (25,0)	0,595
Entre 5 e 10 anos	17 (41,5)	8 (53,3)	3 (75,0)	
Mais de 10 anos	13 (31,7)	3 (20,0)	0 (0,0)	
Tempo de FRY antes diagnóstico	2,68 ± 0,84	5,56 ± 2,16	6,50 ± 4,57	0,235
Tempo de doença sem contar FRY	9,41 ± 1,05	7,44 ± 1,20	6,25 ± 1,03	0,396
<i>Forma clínica</i>				
Limitada	18 (43,9)	9 (52,6)	2 (50,0)	0,941
Difusa	14 (34,1)	5 (31,2)	1 (25,0)	
Início recente	3 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Overlap	5 (12,2)	2 (12,5)	1 (25,0)	
Sine	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<i>Índices de monitoramento</i>				
sHAQ 1 (n = 61)	0,59 ± 0,07	0,71 ± 0,08	0,97 ± 0,17	0,163
sHAQ 2 (n = 20)	-	0,75 ± 0,08 ^a	1,09 ± 0,14 ^a	0,071 ^a
Escala de gravidade	5,29 ± 0,49	4,00 ± 0,53	4,50 ± 1,04	0,300
Escala de atividade	2,29 ± 0,21	2,50 ± 0,34	2,50 ± 0,68	0,854

ES: esclerose sistêmica, AR: artrite reumatoide, FRY: Fenômeno de Raynaud, sHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire (Questionário de Avaliação da Saúde em Esclerose Sistêmica).

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência absoluta (frequência relativa). Valor de p no teste Anova de uma via. Letras iguais na linha indicam que não há diferença significativa entre os grupos no pós-teste de Tukey.

^a Valor de p no teste t de Student.

pacientes avaliados neste estudo (teste do qui-quadrado, valor de p entre 0,145 e 0,630). Também não houve diferença entre os pacientes com e sem artrite em relação ao escore cutâneo (teste Anova de uma via, p = 0,513).

Com exceção para gastrite (p = 0,016) e valvulopatias (p = 0,014), em que pacientes com ES com artrite (gastrite: n = 7 - 43,8%; valvulopatia: n = 7 - 100%) apresentaram uma percentual maior de casos quando comparados com aqueles com ES sem artrite (gastrite: n = 5 - 12,2%; valvulopatia: n = 11 - 26,8%), não houve associação entre os grupos experimentais ES sem artrite, ES com artrite e sobreposição ES/AR com as variáveis relacionadas às demais manifestações gastrintestinais, cardiopulmonares e renais observadas nos pacientes avaliados neste estudo (teste do qui-quadrado, valor de p entre 0,088 e 0,924). Não houve diferença significativa entre os grupos experimentais em relação à variável quantitativa capacidade vital funcional pulmonar (CVF) (teste Anova de uma via, p = 0,313). Além disso, não foi possível comparar pacientes com ES sem artrite, ES com artrite e sobreposição ES/AR, em relação à pressão estimada na artéria pulmonar pelo ecocardiograma (EcoPSAP), pois dos 16 pacientes com ES com artrite, essa medida só foi feita em um e não foi feita em qualquer

dos pacientes com sobreposição ES/AR. Esses resultados estão apresentados na [tabela 3](#).

Os resultados referentes aos exames laboratoriais em pacientes com ES sem artrite, ES com artrite e sobreposição ES/AR estão apresentados na [tabela 4](#). Não houve diferença entre pacientes com e sem artrite em relação à velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, creatinofosfoquinase, creatinina, complementos C3 e C4 (teste Anova de uma via, valor de p entre p = 0,467 e p = 0,952). Ainda, em relação aos resultados referentes aos exames laboratoriais, não houve associação entre os grupos experimentais e o resultado para os anticorpos anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo 1, anti-Scl 70, anticentrômero e anti-RNA Pol 3, bem como com o resultado relativo às alterações gerais na radiografia (Rx) de mãos (teste do qui-quadrado, valor de p entre 0,073 e 0,816). Por outro lado, o percentual de pacientes com sobreposição ES/AR que apresentavam redução no espaço articular ou erosões subcondrais no Rx das mãos ou ainda anticorpo anti-CCP positivo (n = 4 - 100%) foi maior do que aquele de pacientes com ES com e sem artrite (n = 0 - 0%). Além disso, o percentual de pacientes com ES com artrite e com sobreposição ES/AR que apresentavam fator reumatoide positivo (n = 6 - 37,5% e

Tabela 2 – Manifestações cutâneas, vasculares e musculoesqueléticas, em pacientes com ES sem artrite, ES com artrite e sobreposição ES/AR

Variável	Grupo			Valor de p
	ES sem artrite	ES com artrite	Sobreposição ES/AR	
Manifestações cutâneas				
Calcinose				
Sim	8 (19,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	0,535
Mãos				
Com alterações	32 (78,0)	15 (93,8)	3 (75,0)	
Achados nas mãos (n = 50)				
Fase edematosa	10 (31,2)	7 (46,7)	0 (0,0)	0,197
Fase indurativa	8 (25,0)	6 (40,0)	1 (33,3)	
Fase atrófica	14 (43,8)	2 (13,3)	2 (66,7)	
Escore cutâneo Rodnan	13,66 ± 1,28	11,50 ± 1,76	16,00 ± 4,74	0,513
Manifestações vasculares				
FRy				
Objetivo	28 (68,3)	13 (81,2)	2 (50,0)	0,408
Subjetivo	13 (31,7)	3 (18,8)	2 (50,0)	
Microcicatrices				
Sim	12 (29,3)	1 (6,2)	1 (25,0)	0,177
Úlceras ativas				
Sim	5 (12,2)	1 (6,2)	0 (0,0)	0,630
Necrose ou amputação				
Sim	6 (14,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,197
Telangectasias				
Sim	26 (63,4)	11 (68,8)	4 (100,0)	0,327
Manifestações musculoesqueléticas				
Contratura em flexão				
Sim	6 (14,6)	1 (6,2)	1 (25,0)	0,538
Crepitação tendínea				
Sim	2 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,604
Fraqueza muscular				
Sim	7 (17,1)	1 (6,2)	0 (0,0)	0,401
Atrofia				
Sim	7 (17,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,145

ES: esclerose sistêmica, AR: artrite reumatoide, FRy: Fenômeno de Raynaud.

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência absoluta (frequência relativa). Valor de p no teste Anova de uma via.

n = 4 - 100%, respectivamente) foi significativamente maior do que o daqueles pacientes com ES sem artrite, que também apresentavam fator reumatoide positivo (n = 4 - 9,8%; teste do qui-quadrado, p < 0,05). Esses resultados estão ilustrados na [figura 1](#).

Entre os pacientes que apresentavam artrite (n = 20), os medicamentos mais frequentemente prescritos foram metotrexate (n = 9 - 45%), azatioprina (n = 7 - 35%), prednisona (n = 6 - 30%), difosfato de cloroquina (n = 6 - 30%) e leflunomida (n = 6 - 30%). Esses resultados estão apresentados na [tabela 5](#).

Discussão

Envolvimento articular com intensa sinovite é relativamente incomum em pacientes com esclerose sistêmica (ES).²⁵ Cerca de 11% dos pacientes com ES se apresentam com artrite no início da doença, usualmente caracterizada por mono ou oligoartrite, responsiva a terapia com corticoides. No entanto, alguns pacientes com ES apresentam artrite erosiva mais agressiva, que simula a artrite reumatoide (AR) clássica.²⁵

Observou-se neste estudo uma taxa de 6,6% de sobreposição com AR em 61 pacientes portadores de ES e as manifestações musculoesqueléticas foram muito prevalentes nesses pacientes com ou sem associação entre as doenças, representadas sobretudo por artrite em quase um terço dos mesmos. Outros estudos no Brasil encontraram maior prevalência de manifestações osteoarticulares (47,7%),²⁶ com artralgia entre 70,5% a 84,5%,^{10,27,28} além de artrite descrita em 17,6% a 44,4% dos pacientes.^{10,27} No entanto, a prevalência de sobreposição verdadeira com AR foi descrita entre 4,3 a 5,2% em outros estudos com pacientes com ES.^{6,11,12}

Um aspecto importante observado nos nossos pacientes foi que a presença de artrite contribuiu em muito para o déficit funcional e abaixa qualidade de vida aferidos pelo sHAQ. Observou-se, por meio do sHAQ, escores de incapacidade muito mais elevados na segunda avaliação clínica nos pacientes que apresentavam artrite, embora não fosse possível uma comparação direta com os pacientes sem artrite. Morita et al. relataram que os pacientes com a forma difusa da ES apresentavam os maiores índices de incapacidade no HAQ, superiores

Tabela 3 – Manifestações gastrointestinais, cardiopulmonares e renais, em pacientes com ES sem artrite, ES com artrite e sobreposição ES/AR

Variável	Grupo			Valor de p
	ES sem artrite	ES com artrite	Sobreposição ES/AR	
Manifestações gastrointestinais				
<i>Acometimento esôfago</i>				
Sim	30 (73,2)	9 (56,2)	3 (75,0)	0,447
<i>Sintomas gastrointestinais</i>				
DRGE	9 (22,0)	5 (31,3)	2 (50,0)	0,414
Esofagite	11 (26,8)	2 (12,5)	1 (25,0)	0,510
Gastrite	5 (12,2) ^b	7 (43,8) ^a	0 (0,0) ^{ab}	0,016
Hipotonia esofágica	6 (14,6)	1 (6,3)	2 (50,0)	0,088
Dilatação esôfago	2 (4,9)	1 (6,3)	0 (0,0)	0,875
<i>Manifestações cardiopulmonares</i>				
CVF	81,83 ± 2,32	88,31 ± 3,47	85,00 ± 4,74	0,313
<i>CVF - classificação</i>				
> 80%	22 (53,7)	11 (68,8)	3 (75,0)	0,887
Entre 70 e 80%	13 (31,7)	4 (25,0)	1 (25,0)	
Entre 50 e 69%	4 (9,8)	1 (6,2)	0 (0,0)	
< 50%	2 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<i>Tomografia do tórax</i>				
Alterada	19 (46,3)	9 (56,2)	1 (25,0)	
<i>Achados na tomografia (n = 29)</i>				
Fibrose	14 (73,7)	5 (55,6)	1 (100,0)	0,496
Padrão “vidro fosco”	5 (26,3)	4 (44,4)	0 (0,0)	
Eco PSAP	31,23 ± 3,19 (n = 13)	42,00 (n = 1)	-	-
<i>Resultado no ecocardiograma</i>				
Alterado	26 (63,4)	7 (43,8)	1 (25,0)	
<i>Achados no ecocardiograma (n = 34)</i>				
Valvulopatia	11 (26,8) ^b	7 (100,0) ^a	0 (0,0) ^{ab}	0,014
HVE concêntrica	9 (22,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,189
Disfunção diastólica VE	6 (14,6)	2 (28,6)	0 (0,0)	0,924
HAP leve ou moderada	5 (12,2)	1 (14,3)	0 (0,0)	0,668
Pericardite	4 (9,8)	2 (28,6)	0 (0,0)	0,665
Manifestações renais				
<i>Crise renal</i>				
Sim	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,780

ES: esclerose sistêmica, AR: artrite reumatoide, DRGE: doença do refluxo gastroesofágico, CVF: capacidade vital funcional pulmonar, Eco PSAP: pressão estimada na artéria pulmonar pelo ecocardiograma, HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo, HAP: hipertensão arterial pulmonar.

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência absoluta (frequência relativa). Valor de p no teste Anova de uma via. Letras diferentes na linha indicam diferença significativa entre os grupos no pós-teste de Tukey.

aos dos pacientes com AR, LES e outras doenças do colágeno.²⁹ Observou-se ainda que pacientes com ES e envolvimento articular tinham pontuações maiores no HAQ do que pacientes com artrite psoriásica; enquanto o domínio dor foi maior em pacientes com ES do que com AR.³⁰ Já foi descrita uma associação entre HAQ e o déficit funcional ocasionado pelo comprometimento das mãos.³¹ Ademais, descreve-se que a incapacidade causada pelo envolvimento das mãos nos pacientes com ES que não tinham FRY no momento da avaliação foi tão intensa quanto a observada em uma população de pacientes com AR com duração da doença comparável de 10 anos.²⁰ A utilidade do HAQ na avaliação de pacientes com ES foi demonstrada por estudos que reportaram que ele pode prever a evolução e sobrevida nesses pacientes.^{32,33} Neste trabalho, houve correlação linear positiva significativa entre o sHAQ nos pacientes com artrite e a atividade da doença, medida por meio do teste de Pearson. Medsger et al. encontraram que os índices de incapacidade do HAQ apresentavam forte correlação com espessamento cutâneo, envolvimento

cardíaco, contraturas digitais, crepitação tendínea e envolvimento renal em 1.000 pacientes com ES.¹⁸

Objetivou-se estudar nesta população heterogênea de pacientes do Centro-Oeste do Brasil a correlação entre a presença de artrite clínica e radiologicamente comprovada com as manifestações clínicas e laboratoriais observadas em pacientes com ES. Os pacientes com artrite observada durante o período do estudo totalizaram 32,8% dos pacientes, a maioria apresentava um padrão de mono ou oligoartrite com remissão após início do tratamento padrão para esclerose sistêmica. Contudo, dos 20 pacientes com artrite comprovada, seis apresentavam um padrão de poliartrite simétrica e aditiva que acometiam grandes e pequenas articulações com rigidez matinal prolongada, necessitavam de leflunomida, associada ou não a metotrexate, entre outras medicações. Desses seis pacientes com artrite persistente, quatro apresentavam anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) positivo, bem como redução do espaço articular e/ou erosões subcondrais nas radiografias das mãos. Concluiu-se tratar-se de sobreposição

Tabela 4 – Exames laboratoriais e radiografias das mãos de pacientes com ES sem artrite, ES com artrite e sobreposição ES/AR

Variável	Grupo			Valor de p
	ES sem artrite	ES com artrite	Sobreposição ES/AR	
VHS	28,49 ± 3,10	27,81 ± 6,44	25,00 ± 6,44	0,951
PCR	10,21 ± 2,67	14,34 ± 7,09	11,21 ± 6,28	0,792
CPK	130,24 ± 17,99	124,25 ± 18,13	68,25 ± 10,09	0,518
Creatinina	0,77 ± 0,04	0,70 ± 0,03	0,79 ± 0,03	0,467
C3	129,90 ± 4,52	127,50 ± 5,17	128,75 ± 2,87	0,952
C4	32,56 ± 1,76	31,19 ± 2,01	33,25 ± 1,89	0,884
Anti-Ro				
Positivo	4 (9,8)	3 (18,8)	0 (0,0)	0,479
Anti-La				
Positivo	0 (0,0)	1 (6,2)	0 (0,0)	0,239
Anti-Sm				
Positivo	0 (0,0)	1 (6,2)	0 (0,0)	0,239
Anti-RNP				
Positivo	7 (17,1)	2 (12,5)	1 (25,0)	0,816
Anti-Jo 1				
Positivo	2 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,604
RX mãos				
Alterado	18 (43,9)	6 (37,5)	4 (100,0)	
Achados no RX de mãos (n=26)				
Calcinose	6 (33,3)	3 (50,0)	0 (0,0)	0,249
Reabsorção falanges	12 (66,7)	3 (50,0)	2 (50,0)	0,688
Redução espaço/erosões subcondrais	0 (0,0)b	0 (0,0)b	4 (100,0)a	< 0,001
Anti-SCL 70				
Positivo	10 (24,4)	5 (31,2)	2 (50,0)	0,519
Anticentrômero				
Positivo	16 (39,0)	8 (50,0)	2 (50,0)	0,718
Anti-RNA Pol 3				
Positivo	7 (17,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,145
Fator reumatoide				
Positivo	4 (9,8)b	6 (37,5)a	4 (100,0)a	< 0,001
Anti-CCP	(n=4)	(n=16)	(n=4)	
Positivo	0 (0,0)b	0 (0,0)b	4 (100,0)a	< 0,001

ES: esclerose sistêmica, AR: artrite reumatoide, VHS: velocidade de hemossedimentação, PCR: proteína C reativa, CPK: creatinofosfoquinase, C3: fração do complemento C3, C4: fração do complemento C4, Rx: radiografia.

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência absoluta (frequência relativa). Valor de p no teste Anova de uma via. Letras diferentes na linha indicam diferença significativa entre os grupos no pós-teste de Tukey.

inequívoca com artrite reumatoide e foi necessário associar rituximabe ao esquema terapêutico de dois pacientes para melhor controle dos índices compostos de atividade articular.

Existem relatos isolados de artrite erosiva que acomete punhos e mãos, com características radiológicas e sorológicas indistinguíveis daquelas observadas na AR.¹⁰ Contudo, encontra-se ainda em discussão se a artrite erosiva é parte da ES, se poderia ser a manifestação de uma síndrome de sobreposição ou a manifestação de uma doença diferente independente.¹¹ Se a artrite reumatoide e a esclerose sistêmica poderiam coexistir no mesmo paciente também tem sido assunto de muita controvérsia.⁶ Enquanto alguns estudos associam artrite erosiva com a presença do fator reumatoide e sugerem uma sobreposição entre ambas as doenças,^{7,12} outros não confirmaram esses dados.^{10,11,13} Nos nossos pacientes,

Tabela 5 – Medicamentos mais frequentemente usados em pacientes com artrite

Medicamentos (entre pacientes com artrite–n=20)	(n) %
Anti-inflamatórios não hormonais	13 (65,0)
Methotrexate	9 (45,0)
Azatioprina	7 (35,0)
Prednisona	6 (30,0)
Difosfato de cloroquina	6 (30,0)
Leflunomida	6 (30,0)
Rituximabe	2 (10,0)

Os resultados estão apresentados em frequência absoluta (frequência relativa).

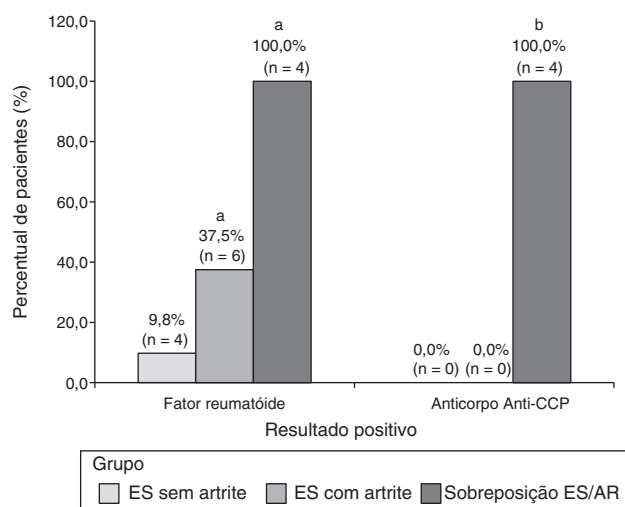


Figura 1 – Gráfico que apresenta o percentual de pacientes com fator reumatoide ou anticorpo anti-CCP positivo ou negativo, entre pacientes com ES sem artrite, ES com artrite e com sobreposição ES/AR. Cada coluna representa o valor percentual de pacientes. ^a Diferença significativa em relação aos pacientes com ES sem artrite (teste do qui-quadrado, $p < 0,001$). ^b Diferença significativa em relação aos pacientes com ES sem artrite e ES com artrite (teste do qui-quadrado, $p < 0,001$). ES: esclerose sistêmica, AR: artrite reumatoide.

embora a presença de fator reumatoide estivesse relacionada com a ocorrência de artrite nos pacientes, somente o anti-CCP indiscutivelmente esteve relacionado com a real ocorrência de sobreposição entre ES e AR, bem como o achado de redução do espaço articular e erosões subcondrais nas radiografias das mãos desses pacientes.

A prevalência de associação entre ES/AR varia de 4,3% a 5,2% entre pacientes com esclerose sistêmica.^{6,11,12} Ademais, foi encontrada maior incidência de AR em pacientes com ES do que na população geral.³⁴ Sugeriu-se que tal sobreposição ES/AR seja uma entidade distinta, de acordo com o *background* genético distinto dos pacientes: frequências significativamente aumentadas de HLA-DR3 e HLA-DR11 foram observadas na ES/AR em comparação com pacientes com AR e indivíduos saudáveis; bem como frequências de alelos do HLA-DR1 e HLA-DR4 (epítomos compartilhados) foram significativamente maiores em ES/AR e AR do que em pacientes com ES ou controles.¹² No entanto, resultados obtidos em uma grande coorte de pacientes caucasianos europeus com ES não apoiaram a implicação de genes (CCL21, CD244, CDK6) recentemente identificados como de susceptibilidade à AR nesses pacientes.¹³

Ainda assim, o elo genético representa a melhor explicação para a ocorrência de sobreposição ES/AR.³⁵ Diversos estudos demonstram que as doenças autoimunes se agrupam dentro das famílias de pacientes com ES.³⁶⁻³⁹ Em população com 719 pacientes com ES, a AR foi a segunda doença mais prevalente em um estudo de poliautoimunidade (21%) e a mais comumente observada na autoimunidade familiar (18%).³⁴ Isso apoia o conceito de que essas doenças podem surgir em

uma base genética compartilhada subjacente a vários fenótipos autoimunes, sendo o *overlap* entre ES/AR apenas um desses.

Szücs et al. descreveram em pacientes com sobreposição entre ES/AR um misto de manifestações clínicas características tanto para ES quanto para AR, com poliartrite erosiva em 82%, fibrose pulmonar em 77%, acometimento esofágico em 55% e manifestações cardiovasculares, enquanto envolvimento renal ocorreu em 23% desses pacientes.¹² Relataram ainda um padrão clínico-sorológico único, já que a maioria dos pacientes com *overlap* eram da forma limitada, com positividade do antitopoisomerase em 23% dos pacientes, mas anticentrômero positivo em apenas 9%.¹² Contudo, encontramos neste estudo nos pacientes com *overlap* ES/AR igual proporção de pacientes com a forma limitada e a difusa, bem como 50% de positividade do antitopoisomerase e do anticentrômero. Além do mais, ao compararmos as manifestações clínicas dos pacientes do grupo com artrite presente, mesmo o subgrupo de sobreposição ES/AR, com o grupo de pacientes com ES sem artrite, não foi possível confirmar que o *overlap* ES/AR seja uma entidade clinicamente distinta da mera associação entre ES e AR.

A presença de fator reumatoide (FR) já foi observada em até 25% dos pacientes com ES,⁶ em concordância com o presente estudo, que encontrou taxa de positividade do FR em 22,9% entre 61 pacientes. No nosso caso, a presença de artrite se correlacionou significativamente com a positividade do FR. Misra et al. encontraram a positividade do FR em 80% dos pacientes com artrite deformante em comparação com 13% de positividade nos demais pacientes com ES.⁶ Encontramos FR positivo em 50% dos pacientes com artrite e em 100% dos pacientes com artrite deformante relacionada a alterações radiográficas, contra 9,8% dos pacientes portadores de ES sem artrite. Nesse último grupo de pacientes, o fator reumatoide provavelmente estava relacionado à síndrome de sobreposição, já que os quatro pacientes desse grupo com FR positivo apresentavam associação com síndrome de Sjögren.

Recentemente, por meio da disponibilidade de ensaios antiptéptídeos cíclicos citrulinados (anti-CCP), a porcentagem de associação com AR anti-CCP positivo tem sido reportada em 1% a 15% dos pacientes com ES.⁵ Descreve-se uma correlação estatisticamente significativa entre a positividade do anti-CCP e a presença de artrite com erosões marginais em pacientes com ES, o que poderia auxiliar no diagnóstico da sobreposição entre ES e AR e possibilitar o tratamento apropriado.⁹ Contudo, os anticorpos anti-CCP por si mesmos não definem a artrite reumatoide, uma vez que não se conhece a frequência da positividade desses anticorpos em pacientes portadores de ES sem artrite.⁵ Encontramos a positividade do anti-CCP em 20% dos pacientes com ES com artrite presente e em 100% dos pacientes com artrite deformante relacionada a alterações radiográficas, contra nenhum dos pacientes com ES sem artrite.

Encontramos alterações radiográficas em 42,6% dos pacientes com ES, caracterizadas sobretudo por reabsorção das falanges distais (65,4%) e calcinose (34,6%) em ambos os grupos com e sem artrite. Contudo, nos pacientes com sinovite que apresentavam alterações nas radiografias das mãos, foram observadas alterações radiológicas compatíveis com

artrite reumatoide em 50% desses pacientes, caracterizadas por redução do espaço articular e/ou erosões subcondrais. Essas alterações AR like somente foram encontradas em quatro pacientes com diagnóstico de *overlap* ES/AR. Contudo, tanto em pacientes com ES e artrite ou pacientes com sobreposição ES/AR, observou-se a presença de reabsorção das falanges distais e calcinose, porém essas alterações patognomônicas de ES foram observadas menos comumente no segundo grupo. Enquanto isso, Allali et al. encontraram alterações radiológicas em 80% de 46 pacientes com ES que apresentavam artrite, incluindo redução do espaço articular em 37% e erosões em 43% desses pacientes.⁹ O mesmo pesquisador encontrou como sítios mais comuns de ocorrência de erosões as articulações interfalangeanas proximais e as radiocarpais.⁹ Em uma coorte com 58 pacientes com ES, Schmeiser et al. encontraram sinais de artrite em 31% dos pacientes, 19% clinicamente e 26% radiologicamente. Em metanálise de sete estudos, foi observada a prevalência de 26% de artrite detectável radiologicamente em pacientes com ES.¹¹

A maior ocorrência de gastrite e valvulopatia cardíaca observada somente em pacientes com ES e artrite, mas não nos demais grupos, pode ser explicada pelo uso mais prolongado e em maior quantidade de anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) em decorrência das dores articulares. O grupo de pacientes com sobreposição ES/AR, apesar de apresentar artrite persistente, prontamente iniciou uso de drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs) em detrimento do uso de AINHs. O bloqueio da ciclooxigenase causado pelo uso de AINHs reduz a produção de prostaglandinas inflamatórias, altera o balanço de fatores vasoconstritores e dilatadores, contribui com a retenção hídrica e elevação da pressão arterial, ocasiona descompensação de insuficiência cardíaca e valvulopatias.^{40,41} Os pacientes do estudo com ES e artrite apresentavam maior associação com hipertensão arterial sistêmica (dados não publicados) e os dois pacientes do estudo com ES e artrite, que apresentavam valvulopatias, não apresentavam associação com febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome antifosfolípide.

Em relação ao uso de DMARDs, a literatura é escassa sobre leflunomida (LFD) na esclerose sistêmica. Sebastiani et al. observaram em três pacientes que a LFD foi capaz de melhorar a artrite associada à ES. Além do mais, o envolvimento orgânico permaneceu estável em dois casos, enquanto a esclerose cutânea melhorou no outro paciente.²⁵

A eficácia do uso de rituximabe (RTX) como droga modificadora em pacientes com artrite reumatoide já está bem documentada. Em pacientes com ES seu uso parece ser seguro e bem tolerado.⁴²⁻⁴⁴ Estudo controlado prévio com RTX indicou que ele pode melhorar a função pulmonar de pacientes com ES,⁴² além de ter sido descrita uma melhoria cutânea por meio do escore de Rodnan modificado⁴²⁻⁴⁴ ou métodos histológicos,^{42,44} o que poderia sugerir um papel potencial de modificador da doença no processo fisiopatológico de fibrose na ES, por meio da depleção de linfócitos B. Na AR, a resposta clínica eficaz não se correlacionou necessariamente com o grau de infiltração de células B em tecidos sinoviais antes do tratamento.⁴³ Mas na medida em que a infiltração local de células B seja um componente importante do modo de ação do RTX, Lafyatis et al. salientam que essa terapia pode

ser mais eficaz quando os tecidos-alvo mostram infiltrados repletos de células B, tais como na fibrose pulmonar associada à ES.⁴³

Não foram usados nos nossos pacientes os medicamentos biológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF), embora eles tenham se mostrado úteis e efetivos no tratamento de artrite inflamatória associada à ES.⁴⁵⁻⁴⁸ Bosello et al. sugeriram que o uso de anti-TNF em médio prazo poderia ser benéfico também para reduzir a progressão da doença fibrótica e o controle das ulcerações.⁴⁶ No entanto, outros estudos não observaram melhoria do escore cutâneo e da função pulmonar com a terapia.^{45,47} Ademais, Omair et al. relataram malignidades (câncer de mama, carcinoma basocelular e leucemia) em um terço dos pacientes que receberam terapia anti-TNF⁴⁷ e atualmente o grupo europeu de especialistas em pesquisa e ensaios com escleroderma e esclerose sistêmica (Eustar) não recomenda o uso rotineiro.⁴⁸

Em relação ao uso de outros biológicos na ES, não foi necessário o uso nos nossos pacientes com artrite devido à boa resposta com uso de rituximabe, embora o grupo Eustar tenha concluído em estudo observacional que tocilizumabe e abatacepte pareceram ser seguros e efetivos no tratamento de poliartrite refratária em pacientes com ES, porém não foram observadas mudanças significativas na fibrose pulmonar ou cutânea em ambos os grupos.⁴⁹

O ponto fraco do estudo foi a heterogeneidade da população estudada, com pacientes com longo estadiamento clínico da enfermidade, bem como o número pequeno de pacientes no grupo de *overlap* ES/AR. A relevância do estudo é descrever pela primeira vez no país as características clínico-laboratoriais dessa sobreposição em pacientes com ES. Ainda, este trabalho ratifica o papel relevante da radiografia das mãos, do fator reumatoide e do anti-CCP na avaliação de artrite em pacientes com ES. É possível correlacionar a positividade de ambos anticorpos com a ocorrência de associação entre ES e AR.

Conclusões

Enquanto a frequência de artrite clínica observada em pacientes com esclerose sistêmica foi de 32,8%, a verdadeira sobreposição entre esclerose sistêmica e artrite reumatoide foi de 6,6% neste estudo.

Com exceção de maior ocorrência de gastrite e valvulopatia cardíaca, não se observaram distintas manifestações clínicas em pacientes portadores de ES e presença de artrite em comparação com grupo de pacientes sem artrite.

No entanto, o percentual de pacientes com artrite que apresentavam alterações radiográficas e fator reumatoide positivo foi significativamente maior do que o daqueles pacientes com ES sem artrite. Observou-se ainda a frequência de anti-CCP positivo em 20% dos pacientes com artrite contra nenhum paciente com ES sem artrite.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117(3):557-67.
2. Herrick AL, Worthington J. Genetic epidemiology Systemic sclerosis. *Arthritis Res.* 2002;4(3):165-8.
3. Coral-Alvarado P, Pardo AL, Castaño-Rodríguez N, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Systemic sclerosis: a world wide global analysis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:757-65.
4. Beyer C, Schett G, Gay S, Distler O, Distler JHW. Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:220-9.
5. Clements PJ, Allanore Y, Khanna D, Singh M, Furst DE. Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41:801-14.
6. Misra R, Darton K, Jewkes RF, Black CM, Maini RN. Arthritis in scleroderma. *British J Rheumatol.* 1995;34:831-7.
7. Catoggio LJ, Evison G, Harkness JAL, Maddison PJ. The arthropathy of systemic sclerosis (scleroderma); comparison with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1:101-12.
8. Rodnan GP, Medsger TA Jr. The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Orthop Rel Res.* 1968;57:81-92.
9. Allali F, Tahiri L, Senjari A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Erosive arthropathy in systemic sclerosis. *BMC Public Health.* 2007;7:260.
10. Fernandes SEM, Marques Neto JF, Finetti RMI, Samara AM. Manifestações osteoarticulares na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol.* 1988;28(3):65-9.
11. Schmeiser T, Pons-Kühnemann J, Özden F, Müller-Ladner U, Dinsler R. Arthritis in patients with systemic sclerosis. *Europ J Intern Med.* 2012;23:25-9.
12. Szücs G, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitány A, Baráth S, Szamosi S, et al. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology.* 2007;46:989-93.
13. Coustet B, Dieude P, Wipff J, Avouac J, Hachulla E, Diot E, et al. Association study of 3 rheumatoid arthritis risk loci in systemic sclerosis in a European caucasian population. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(65):S6-9.
14. 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.
15. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
17. 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.
18. 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.
19. Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(S29):S39-41.
20. Rannou F, Poiraudeau S, Berezne 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(1):94-102.
21. 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(3):129-40.
22. McClain MT, Ramsland PA, Kaufman KM, James JA. Anti-Sm autoantibodies in systemic lupus target highly basic surface structures of complexed spliceosomal autoantigens. *J Immunol.* 2002;168:2054-62.
23. 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.
24. 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.
25. Sebastiani M, Giuggioli D, Vesprini E, Caruso A, Ferri C. Successful treatment with leflunomide of arthritis in systemic sclerosis patients. *Rheumatology.* 2006;45:1175-6.
26. 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.
27. 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(6):1075-81.
28. Jezler SFO, Santiago MB, Andrade TL, Araujo Neto C, Braga H, Cruz AA. Comprometimento do interstício pulmonar em portadores de esclerose sistêmica progressiva. Estudo de uma série de 58 casos. *J Bras Pneumol.* 2005;31(4):300-6.
29. 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.
30. Pope J. Measures of systemic sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Care Res.* 2011;63(S11):S98-111.
31. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2410-20.
32. 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.
33. 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.
34. Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, López-Guzmán S, Mantilla RD, Chalem P, et al. Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. *J Autoimm.* 2008;31:156-9.
35. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34(1):17-40.
36. Koumaki E, Dieudé P, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Familial autoimmunity in systemic sclerosis - results of a french-based case-control family study. *J Rheumatol.* 2012;39:532-8.

37. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):661-8.
38. Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, Chen WV, Shigeta R, Monteiro J, et al. A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases. *Am J Hum Genet.* 2001;68:927-36.
39. Caramaschi P, Biasi D, Volpe A, Carletto A, Cecchetto M, Bambara LM. Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases. *Rheumatol Int.* 2007;27:407-10.
40. McGettigan P, Henry D. Current problems with non-specific COX inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2000;6(17):1693-724.
41. Brooks PM, Kean WF, Kassam Y, Buchanan WW. Problems of antiarthritic therapy in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1984;32(3):229-34.
42. Daoussis D, Liossis SNC, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology.* 2010;49:271-80.
43. Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):578-83.
44. Smith V, Praet JTV, Vandooren B, Der Cruyssen BV, Naeyaert JM, Decuman S, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:193-7.
45. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2011;38:289-96.
46. Bosello S, De Santis M, Tolusso B, Zoli A, Ferraccioli G. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 2005;143(12):918-20.
47. Omair MA, Phumethum V, Johnson SR. Long-term safety and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in systemic sclerosis patients with inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(71):S55-9.
48. Distler JHW, Jordan S, Airò P, Alegre-Sancho JJ, Allanore Y, Gurman AB, et al. Is there a role for TNF- α antagonists in the treatment of SSc? EUSTAR expert consensus development using the Delphi technique. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(65):S40-5.
49. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a Eular observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1217-20.