

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM REUMATOLOGIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM ESCORE CLÍNICO PARA
PREDIZER MORTALIDADE NA ESCLEROSE SISTÊMICA: O *SScore***

LARISSA MARTINELLI DULLIUS

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM REUMATOLOGIA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM ESCORE CLÍNICO PARA
PREDIZER MORTALIDADE NA ESCLEROSE SISTÊMICA: O SScore**

Larissa Martinelli Dullius

Orientador: Prof. Dr. Rafael Mendonça da Silva Chakr

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Dullius, Larissa Martinelli
DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM ESCORE CLÍNICO
PARA PREDIZER MORTALIDADE NA ESCLEROSE SISTÊMICA: O
SScore / Larissa Martinelli Dullius. -- 2023.
42 f.
Orientador: Rafael Mendonça da Silva Chakr.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Residência Médica em Reumatologia, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Doenças do tecido conjuntivo. 2. Esclerose
Sistêmica. 3. Revisão Sistemática. 4. Mortalidade. I.
Chakr, Rafael Mendonça da Silva, orient. II. Título.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esclerose sistêmica (ES) é uma das doenças difusas do tecido conjuntivo com maior mortalidade. Considerando os avanços recentes na terapia medicamentosa e as questões de segurança, avaliar o risco de morte pode contribuir para uma decisão de tratamento personalizada.

OBJETIVOS: Nosso objetivo foi desenvolver e validar um escore clínico para predição de mortalidade em pacientes com ES (SScore).

MÉTODOS: Para o desenvolvimento do SScore, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Após a seleção do texto completo por dois revisores independentes, as razões de risco (HR) de preditores de mortalidade em 5 anos, clinicamente relevantes e estatisticamente significativas, na ES publicadas no PubMed e EMBASE até julho/22 foram meta-analisadas. Considerando a heterogeneidade (teste I^2) e o viés de publicação (*funnel plot* e teste de Egger), selecionamos a HR mais representativa de cada preditor para inclusão no SScore. O risco ponderado de óbito foi estimado pelo modelo de regressão de Poisson, considerando o número de estudos e o HR selecionado de preditores capazes de ilustrar os diferentes aspectos fisiopatológicos da ES. O SScore final foi a soma das ponderações de cada preditor selecionado e variou de 0 a 1. Para a validação do SScore, foi realizado um estudo de coorte prospectivo. Pacientes com ES (ACR-EULAR 2013 ou critérios de classificação de LeRoy-Medsgers) foram incluídos e acompanhados por três anos em um cenário de vida real.

RESULTADOS: Dos 6.893 estudos (2.539 do PubMed e 4.354 do EMBASE), 33 foram incluídos na metanálise [3.449 óbitos entre 15.403 pacientes com ES acompanhados por 8,6 anos, em média, (mortalidade de 22,4%)]. Sete preditores foram incluídos no SScore: idade, classe funcional, CVF <70%, malignidade, envolvimento renal, presença do anti-Scl-70 e isquemia digital. Na coorte de validação, 91 pacientes com ES foram acompanhados por 2,6 anos [idade 60,5 (\pm 10,3) anos; mulheres 92,3%; 81,2% brancos; duração da ES 13,0 (\pm 8,1) anos; ES cutânea difusa 22,0%]. A taxa de mortalidade foi de 14,3% (13 morreram). A área sob a curva foi de 0,69 (IC 95%: 0,57-0,82). O ponto de corte determinado pela curva foi de 0,19 (sensibilidade de 92,3%, especificidade de 43,6%, valor preditivo positivo de 21,4%, valor preditivo negativo de 97,1% e acurácia de 50,5%). SScore foi maior entre os que foram a óbito ($p < 0,001$).

CONCLUSÃO: Um escore acessível para predição de mortalidade por ES (SScore) foi desenvolvido a partir de uma revisão sistemática e validado em um cenário da vida real com alta especificidade e valor preditivo negativo, além de acurácia aceitável. Estudos de coorte maiores são necessários para esclarecer a utilidade do SScore na prática clínica, incluindo a individualização do tratamento

Palavras chave: Doenças do Tecido Conjuntivo; Esclerose Sistêmica; Revisão Sistemática; Mortalidade

ABSTRACT

BACKGROUND: Systemic sclerosis (SSc) is one of the most lethal diffuse connective tissue diseases. Considering recent advances in drug therapy and safety concerns, assessing the risk of death may contribute to a personalized treatment decision.

OBJECTIVES: Our goal was to develop and validate a clinical score for mortality prediction in SSc patients (SScore).

METHODS: For SScore development, a systematic literature review was performed. After full-text selection by two independent reviewers, hazard ratios (HR) from clinically relevant and statistically significant 5-year mortality predictors in SSc published in PubMed and EMBASE up to July/22 were meta-analyzed. Considering heterogeneity (I^2 test) and publication bias (funnel plot and Egger's test), we selected each predictor's most representative HR for inclusion in SScore. The weighted risk of death was estimated by Poisson's regression model, considering the number of studies and the selected HR. Final SScore was the sum of each selected predictor's scores and varied from 0 to 1. For SScore validation, a prospective cohort study was performed. Patients with SSc (ACR-EULAR 2013 or LeRoy-Medsger classification criteria) were included and followed-up for three years in a real-life scenario.

RESULTS: Out of 6,893 studies (2,539 from PubMed and 4,354 from EMBASE), 33 were included in the meta-analysis [3,449 deaths among 15,403 SSc patients followed-up for 8.6 years, on average, (mortality of 22.4%)]. Seven predictors were included in SScore: age, functional class, VFC < 70%, malignancy, renal impairment, anti-Scl-70 and digital ischemia. In the validation cohort, 91 SSc patients were followed-up for 2.6 years [age 60.5(\pm 10.3) years-old; women 92.3%; 81.2% white; SSc duration 13.0(\pm 8.1) years; diffuse-cutaneous SSc 22.0%]. The mortality rate was 14.3% (13 died). The area under the ROC curve was 0.69 (95%CI 0.57-0.82). The SScore cut-off of 0.19 presented the best combination of sensitivity (92.3%), specificity (43.6%), positive and negative predictive values (21.4% and 97.1%, respectively), and accuracy (50.5%). SScore was higher among those who died ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: An accessible score for SSc mortality prediction (SScore) was developed from a SLR and validated in a real-life scenario with high specificity and negative predictive value and acceptable accuracy. Larger cohort studies are needed to clarify SScore usefulness in clinical practice, including treatment individualization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 METODOLOGIA.....	7
3 RESULTADOS	9
4 DISCUSSÃO.....	18
REFERÊNCIAS.....	21
ANEXOS	25

1 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) faz parte do grupo de doenças do tecido conjuntivo (DTC) e é caracterizada fisiologicamente por fenômenos patológicos microvasculares, hiperreatividade imunomediada e fibrose, que acarreta comprometimento cutâneo e visceral, particularmente, pulmonar e gastrointestinal (1,2).

A ES pode apresentar um curso clínico variável e de difícil manejo, tornando-se um desafio na prática do reumatologista, principalmente, porque, dentre as DTC, é aquela com maior taxa de mortalidade (3,4), com índices variando entre 5 e 65% em 5 anos na literatura (5).

A crise renal esclerodérmica (CRE) foi, por muitos anos, a principal causa de morte desses pacientes, e, desde a introdução dos inibidores da enzima conversora da angiotensina II no arsenal terapêutico, as principais complicações associadas à redução da sobrevida são a doença pulmonar intersticial, a hipertensão arterial pulmonar e as doenças cardíacas (6, 7).

Classicamente, a ES é dividida em duas formas de apresentação, baseadas no grau de comprometimento cutâneo: a forma cutâneo-limitada, caracterizada pelo comprometimento distal aos cotovelos e joelhos e da face, e a forma cutâneo-difusa (dcSSc), com comprometimento proximal a essas topografias, frequentemente acometendo tronco. Geralmente, a forma difusa é caracterizada pela presença de um padrão nucleolar no teste do fator antinuclear (FAN) e do anticorpo anti-Sc170, acompanhada de um pior prognóstico, em decorrência da maior e mais precoce prevalência de envolvimento intersticial pulmonar (1,5). A forma cutânea limitada (lcSSc) está associada à presença do padrão centromérico no FAN e menor prevalência de doença intersticial; contudo, também determina um risco maior de complicações vasculares, como hipertensão arterial pulmonar a longo prazo. Casos de soro-discordância clínica também não são infrequentes na literatura (2). Assim, esta simples dicotomia torna-se insuficiente para validar e estimar riscos de morbimortalidade nos pacientes com ES, especialmente quando se consideram novas e emergentes terapêuticas, que almejam alcançar uma melhora importante nos índices de qualidade de vida e de sobrevida destes pacientes (5). Portanto, identificar preditores de morbidade e mortalidade nos primeiros anos do diagnóstico torna-se importante para guiar rastreamentos e terapêuticas de acordo com os grupos de risco (1). Saber quais são os fatores de fácil acesso na prática clínica que se associam a

uma maior mortalidade nesta condição de elevada letalidade contribui para uma escolha personalizada de medidas terapêuticas, considerando o risco de morte do paciente, custo e perfil de segurança

Neste trabalho, objetivamos sumarizar fatores de risco para mortalidade nos pacientes com ES identificados na literatura, além de desenvolver e validar um escore de risco para óbito aplicável na prática clínica.

2 METODOLOGIA

Foram realizados dois estudos: inicialmente, uma revisão sistemática com metanálise da literatura para desenvolvimento de um escore para predição de mortalidade, e, após, um estudo de coorte prospectivo para validação deste escore.

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement protocol* (8). Em 14 de Julho de 2022, buscamos estudos de coorte com pelo menos 5 anos de seguimento nas bases PubMed e EMBASE sem restrição de idioma ou tempo, que apresentassem o *hazard ratio* (HR) de preditores estatisticamente significativos e de fácil aplicação na prática clínica. As estratégias de busca incluíram termos capazes de responder à pergunta: “Quais os principais fatores associados à morte em 5 anos em pacientes adultos com esclerose sistêmica?” (anexo 1).

A elegibilidade das referências buscadas pela pesquisa foi avaliada, inicialmente pela leitura de títulos e resumos, e, posteriormente, de textos completos, de forma independente e cegada por dois autores, sendo resolvidas as eventuais discordâncias por consenso ou, quando necessário, por um terceiro autor independente, através da plataforma *Rayaan* (um aplicativo *on-line* para revisões sistemáticas) (9). Os trabalhos foram incluídos se: 1) o grupo estudado fosse composto por pacientes adultos com ES, classificados de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (10) (anexo 2); e 2) houvesse avaliação de preditores e risco de mortalidade destes pacientes por, em média, 5 anos, capazes de ser avaliados de forma dicotômica.

Foram excluídos artigos: 1) em idiomas diferentes do Inglês, Português e Espanhol; 2) sem textos completos disponíveis; 3) que incluíssem pacientes com outras doenças além da ES (e.g., síndromes de sobreposição); 4) que incluíssem preditores laboratoriais de difícil acesso na prática clínica (e.g., análises de expressão

gênica); 5) que incluíssem uma subpopulação específica dos pacientes com ES (e.g., apenas pacientes com hipertensão arterial pulmonar); 6) que estimassem risco de mortalidade em formas diferentes de HR.

A qualidade metodológica dos artigos da revisão sistemática foi avaliada através da escala Newcastle-Ottawa para estudos de coorte por dois revisores de forma independente (11) (anexo 3).

Os dados foram extraídos e compilados em uma tabela pré-definida, que incluiu os seguintes itens: nome do autor, ano de publicação, região do estudo, número de centros envolvidos, tipo de seguimento da coorte (prospectivo/retrospectivo), número de pacientes acompanhados, número de mortes em cada estudo, características populacionais, quantidade de pacientes com forma dcSSc, idade do diagnóstico, tempo de evolução da doença, HR ajustados com intervalo de confiança de 95% e as variáveis incluídas no modelo final da análise de regressão, sempre que disponíveis.

Para realização da metanálise foram incluídas as variáveis coletadas no software *Review Manager (RevMan)* [Computer program]. *Version 5.4*. A partir dos *forest plots* de cada preditor, obtivemos HR com intervalo de confiança de 95%, heterogeneidade e peso de cada estudo. A heterogeneidade dos estudos incluídos foi avaliada através do teste da inconsistência (I^2). Nós consideramos valores de 25%, 50% e 75%, aproximadamente, como “baixa”, “moderada” e “alta” heterogeneidade, respectivamente (12,13). A avaliação de viés de publicação foi realizada através do teste de Egger e de *funnel plots* que determinaram a subdivisão dos preditores em três categorias: viés de publicação definitivamente presente, definitivamente ausente e incerto (14) (anexo 4).

Para a criação do escore de risco de morte - denominado “SScore” - nós selecionamos o HR mais representativo de cada preditor encontrado na metanálise, com base na heterogeneidade, no viés de publicação e no peso de cada estudo. Os preditores foram agrupados então em “domínios” capazes de representar características específicas do paciente e da fisiopatologia da doença: 1) clínico-epidemiológico; 2) manifestação de vasculopatia; 3) manifestação de autoimunidade; e 4) manifestação de fibrose. As variáveis, nesta etapa, foram descritas por frequências absolutas e relativas e as associações entre as variáveis categóricas foram avaliadas pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher com $p < 0,05$. O risco ponderado de óbito foi estimado pelo modelo de regressão de Poisson,

considerando o número de estudos e o HR selecionado. Foram considerados para criação do modelo matemático pelo menos um preditor de cada domínio e o SScore foi a soma das pontuações de cada preditor e variou de 0 a 1.

O estudo de coorte prospectivo, por sua vez, faz parte de um projeto aprovado em andamento e incluiu, de forma consecutiva, pacientes em acompanhamento no ambulatório de esclerose sistêmica de dois hospitais terciários de Porto Alegre, que preenchessem os critérios de classificação ACR-EULAR de 2013 ou os critérios propostos por LeRoy e Medsger para doença precoce (15) (anexo 2 e 5). Pacientes com sobreposição com outras doenças difusas do tecido conjuntivo foram excluídos. Esta coorte foi utilizada para validação do SScore. O cálculo do tamanho da amostra necessário foi realizado no programa *WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows)* versão 11.65. Considerando uma área sob a curva de no mínimo 0,7, com nível de confiança de 95% e margem de erro de 5%, obteve-se um total mínimo de 323 pacientes. Esse n tem o poder de 80% para detectar diferenças de no mínimo 15% entre os grupos (óbito e não óbito). Todos os participantes da coorte assinaram consentimento informado e o protocolo foi aprovado sob o número 2019-0056 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (anexo 6).

A curva *Receiver Operating Characteristic (ROC)* foi utilizada para a determinação do ponto de corte ótimo do SScore. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 27.0.

3 RESULTADOS

Foram identificados 6.988 estudos entre as duas bases pesquisadas, dos quais 1.677 estavam duplicados entre elas. Inicialmente, o título e o resumo destes estudos foram avaliados por até 03 autores e, após este processo, 186 artigos foram incluídos para a análise de texto completo realizada por dois investigadores, gerando um total de 33 estudos alocados para a revisão sistemática e metanálise. O anagrama deste processo está disponível na figura 1.

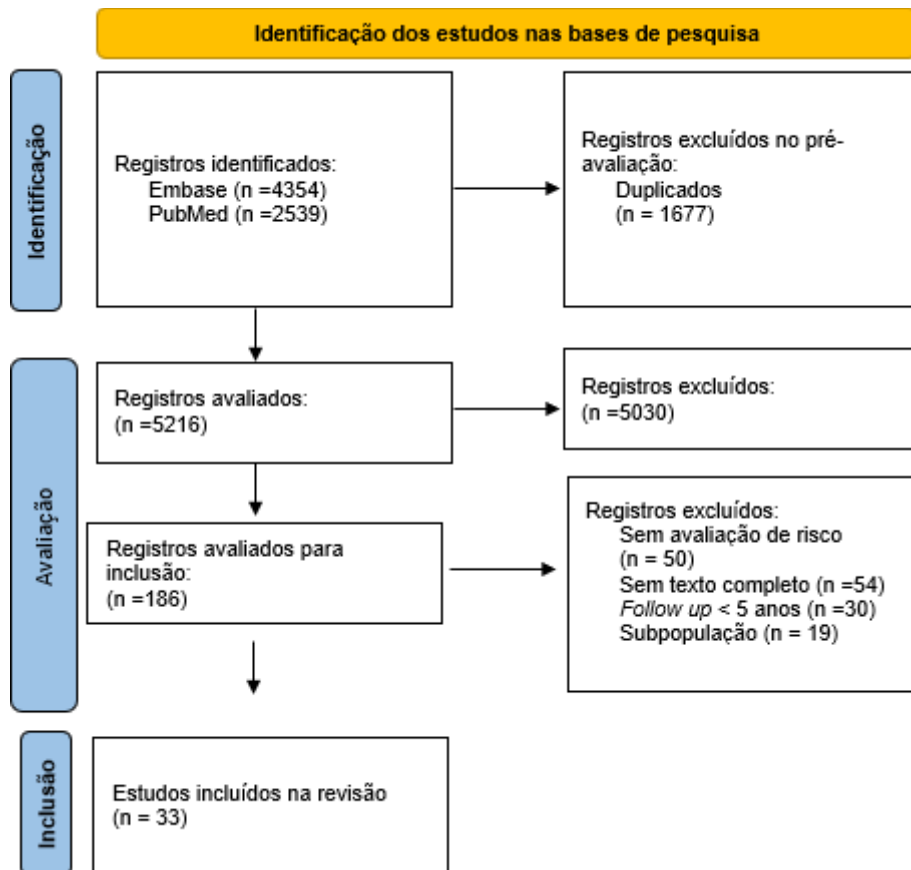


Figura 1 - Pesquisa e critérios de inclusão/exclusão

Dentre os trabalhos incluídos, 15 foram realizados na Europa (16-30), 05 na Ásia/Oriente Médio (31-35), 07 na América do Norte (36 - 42), 04 na América do Latina (43-46), sendo 03 deles brasileiros e 01 mexicano. Apenas 02 estudos foram performados na Oceania (47,48). Quatorze estudos (42,42%) foram considerados de boa qualidade (anexo 3).

De forma sumária, os estudos compilados somaram um total de 15.403 pacientes adultos com ES. A maior parte da população analisada dos estudos era do sexo feminino e tinha mais de 40 anos; eles eram acompanhados majoritariamente em centros de referência e em hospitais universitários de suas respectivas regiões. Ocorreram 3.449 óbitos no período médio de 8,6 anos de acompanhamento destas cortes, perfazendo uma mortalidade de 22,4% (tabela 1).

Tabela 1. Características dos estudos selecionados na revisão sistemática e metanálise

Autor / Ano	País	Centro (n)	Tamanho da amostra (n)	Mortes (n)	Acompanhamento, (anos)	Idade do diagnóstico, (anos)	Sexo feminino (%)	dSSc (%)	Duração de doença (anos),
XUE LI 2018	China	1	201	16	11,2 (8,6)	41,6 (13,5)	91	50,2	11,2 (8,6)
PANOPOULOS 2018	Grécia	1	115	23	8,98 (4,23)	48,1 (13,5)	84	47	8,4 (4,04)
MOON 2018	Coreia	11	751	57	6,4 (5,6)	48,9 (13,3)	86,7	35,2	ND
SIMEON-AZNAR 2015	Espanha	14	879	138	7,2 (10,7)	54,7 (14,1) *	85,2	45,7	7,2 (10,7)
TIEU 2018	Austrália	1	152	56	22,8 (14)	43,7 (15,1)**	82,9	20	22,8 (14)
POORMOGHIM 2016	Irã	1	220	32	6,4 (5,6)	38,8 (13,2)	87,3	40	6,4 (5,6)
FERNANDEZ-CODINA 2017	Espanha	1	393	60	ND	50,8 (15,4)	90	19	ND
PAVAN 2017	Brasil	1	170	73	10,1 (4,9)	57 (13,6) *	90,7	26,8	7 (3 - 15,5) +
HUSSEIN 2014	Canadá	3	959	324	ND	50 (22,3) &	82	30	12,4 (9,6)
CRUZ DOMINGUEZ 2017	México	1	220	28	5,9 (4,1)	ND	90,5	57,7	11,68 (8,52)
CZIRJAK 2007	Hungria	2	366	93	6 (3-12) +	56,8 (12,2)	86,1	27,6	13,5 (10,8)
HISSARIA 2011	Austrália	ND	786	331	ND	46,7 (16,2)**	80,15	19	ND
JACOBSEN 2001	Dinamarca	ND	174	66	ND	50 (12-80)	84	33	12(0,1 - 36) +
LEE 1992	Canadá	ND	237	61	5,7 (3,4)	43,3 (13,8)	82,7	43	9 (7)
SCUSSEL-LONZETTI 2002	Canadá	1	309	66	ND	49,4(13) &	86	9,4	ND
KOLTO 2014	Hungria	1	120	23	4,4 (1,3)	55,2 (12,8)	88,3	32,5	10,9 (8,5)
KUO 2011	Taiwan	ND	1479	204	ND	51,3 (15,2)	78,02	ND	ND
ASSASSI 2009	EUA	3	250	52	6,2 (3,3)	48,85 (13,7)	84	57,4	2,6 (1,64)
MAYES 2003	EUA	ND	706	215	ND	46,1 (15,8)	83,7	34,9	ND
KAYSER 2013	Brasil	1	135	12	6,5 (4,4)	48.15 (14,3)	82	45,9	6,49 (4,4)

DRAEGER 2013	EUA	3	265	75	9,9	48,7 (13,2)	84	56,6	2,5 (1,6)
HAX 2017	Brasil	1	177	79	11,1 (0,05 - 16,2) ⁺	50 (13,5)	84,2	ND	7,0 (3 - 17) ⁺
RUBIO-RIVAS 2017	Espanha	28	1625	277	ND	51,9 (15,6)	89	22	8,1 (7,7)
NIHTYANOVA 2019	Reino Unido	1	1325	441	12,3 (5,6)	46,8 (13,6)	83,2	35,9	12,3 (5,6)
POKEERBUX 2019	França	5	625	104	4,4 (5,3)	52,7 (14,9)	79	29	4,4 (5,3)
EWERT 2019	Alemanha	6	210		ND	ND	80,9	41,9	ND
HOFFMANN-VOLD 2019	Noruega	ND	815	169	10,1 (4,7)	57 (14)	84	18	3 (5,1)
CHAVES 2021	França	2	375	69	ND	55,3 (14,2)	77,86	15,2	1,8 (2,5)
CHUNG 2020	EUA	ND	609	105	5	55,4 (14,8)	89	19	5 (5)
BOURNIA 2021	Grécia	1	58	12	9,8 (2,8)	54 (15)	90	59	6,67 (5,83)
ZEDER 2020	Áustria	1	80	11	10,4 (8,5-11,8) ⁺	51,2 (41,1 - 58,8) ⁺	91,3	23,7	ND
ROMANIELLO 2021	Itália	1	51	13	6 (1-6) ⁺	ND	91,1	37,5	10 (6 - 16) ⁺
FOOCHAROEN 2020	Tailândia	1	566	164	ND	50,0 (11,8)	62,2	72,6	8,3 (6,2)

ND: não disponível, + mediana, * entre os pacientes mortos, ** a partir do primeiro sintoma, & dos pacientes do sexo feminino

Dentre os principais fatores preditores para morte em 05 anos demonstrados em metanálise e revisão, encontraram-se fatores relacionados a características sorológicas, epidemiológicas, assim como aos sinais, sintomas e potenciais complicadores da ES.

A presença do anticorpo anti-Scl70 demonstrou HR 2,63 [IC95% (1,47-4,69)]. A análise apontou também HR 1,68 [IC 95% (1,44-1,96)] para morte no sexo masculino. A forma de doença difusa acumulou HR 2,43 [IC95% (2,01-2,94)] e pacientes com anemia (definida como índices de hemoglobina < 12g/dl) apresentam HR 2,37 [IC95% (1,64-3,44)] para óbito (Figura 2, A-D).

Pacientes com dispneia aos mínimos esforços ou em repouso, perfazendo classes funcionais III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA) apresentaram HR 9,72 [IC 95% (1,64-57,51)] para morte, assim como a presença de isquemia digital e disfunção renal, respectivamente, demonstraram HR 2,16 [IC 95% (1,31-3,55)] e HR 3,35 [IC95% (2,19-5,10)] (Figura 2, E-G)

Pacientes cujos exames complementares demonstraram sinais de envolvimento cardiovascular, capacidade vital forçada (CVF) < 70%, difusão de monóxido de carbono (DLCO) < 70% do previsto, presença de doença intersticial pulmonar têm, sequencialmente: HR 2,68 [IC 95% (1,81-3,98)], HR 3,2 [IC95% (2,03-50,5)], HR 3,66 [IC95% (2,52-5,30)], HR 2,04 [IC95% (1,59-2,61)] (Figura 2, H-L). Por fim, a presença de hipertensão pulmonar, malignidade ou CRE geram HR 2,59 [IC 95% (1,86-3,61)], HR 2,4 [IC95% (1,65-3,5)] e HR 5,34 [IC95% (2,18-13,10)], nessa ordem (Figura 2, M-O).

Foram demonstrados como fatores de proteção para morte a presença de anticorpo anticentrômero (ACA), com HR 0,41 [IC95% (0,22-0,78)] e doença localizada, com HR 0,51 [IC 95% (0,36-0,89)].

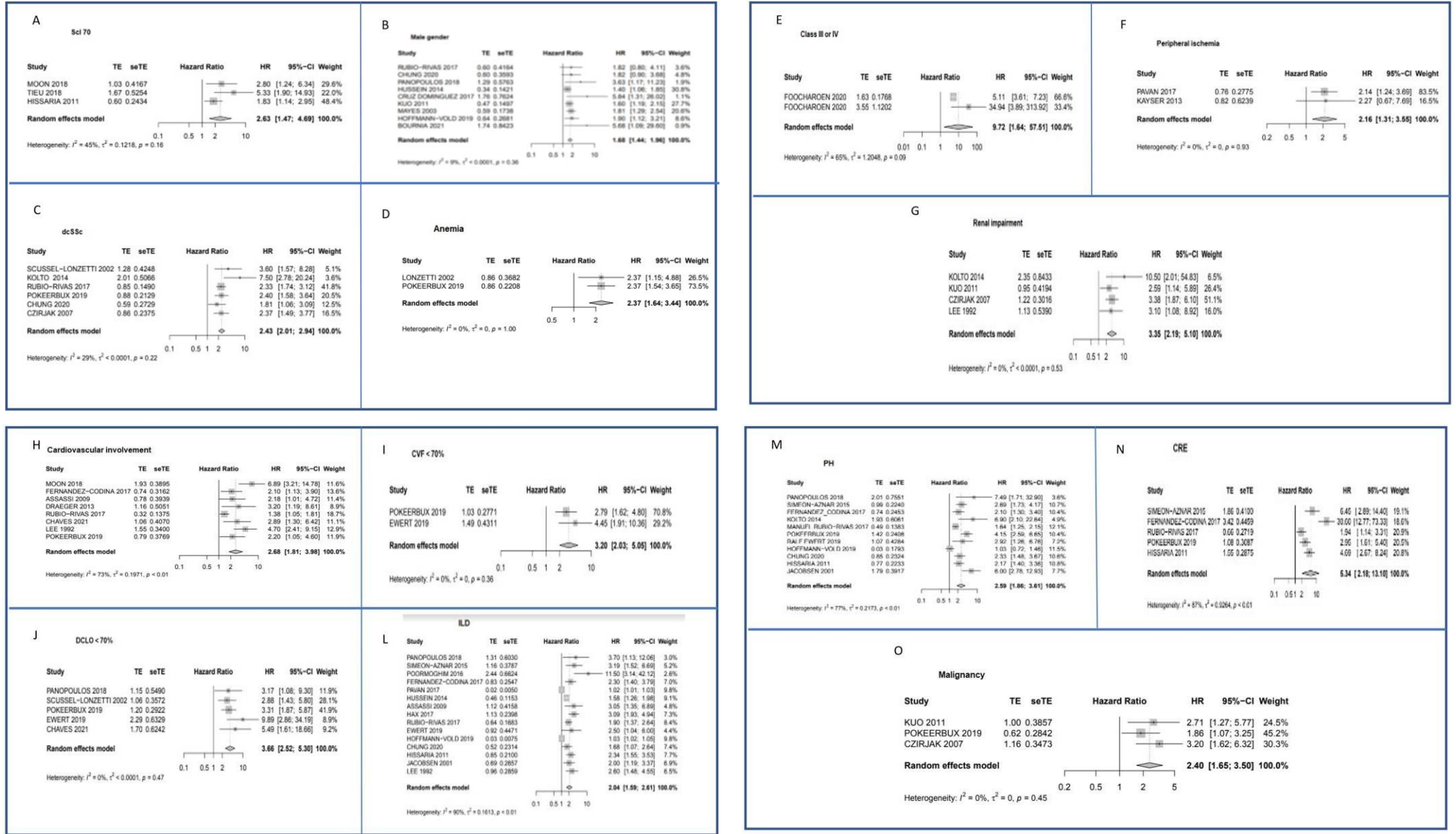


Figura 2. Forest plots das estimativas de risco de morte de preditores identificados na literatura, em HR

A heterogeneidade na análise de 10 preditores foi superior a 25%, de forma que os HR considerados para a elaboração do modelo matemático foram ajustados conforme descrito na tabela 2.

Tabela 2. HR selecionados para cada preditor a partir da metanálise

Preditor	Estudos (n)	HR utilizado
Anticorpo anti centrômero	4	0,70
Idade \geq 60 anos	1	5,51
Anemia	3	2,37
Envolvimento cardiovascular	8	1,38
dcSSc	6	2,43
DLCO < 70%	5	3,66
Classe funcional III / IV	2	5,11
CVF < 70%	2	3,20
DPI	15	1,02
lcSSC	2	0,70
Sexo masculino	9	1,68
Malignidade	3	2,40
Isquemia digital	2	2,16
PH	11	1,64
Comprometimento renal	4	3,35
Sci70	3	1,83
CRE	5	1,94

dcSSc: forma cutâneo-difusa; DPI: doença pulmonar intersticial; FVC: capacidade vital forçada; DLCO: difusão pulmonar; PH: hipertensão pulmonar; CRE: crise renal esclerodérmica

Na coorte de validação do SScore, acompanhada por aproximadamente 2,6 anos, 91 pacientes foram submetidos ao SScore. Destes, 13 (14,3%) morreram durante o período de seguimento. As características pertinentes desta coorte são descritas na tabela 3.

Tabela 3. Características clínico-epidemiológicas da Coorte de Validação

Características	Coorte (n=91)
Idade [média (desvio padrão)], anos	60,5 (10,3)
Sexo feminino (%)	92,3
Caucasianos (%)	82,4
Escolaridade \geq 8 anos (%)	66,0
Casados (%)	57,1
Tabagistas (atuais/prévios) (%)	61,5
Duração ES [média (desvio padrão)], anos	13,0 (8,1)
dcSSc (%)	69,2
Anti-Sci70 (%)	8,8
Anticentrômero (%)	44,0
Classe Funcional III ou IV, %	7,7
DPI (%)	44,4
FVC < 70% (%)	14,3
DLCO < 70% (%)	37,4
PH no ecocardiograma (%)	6,7
Isquemia digital (%)	41,8
Envolvimento cardiovascular (%)	20,9
Comprometimento renal (%)	7,7
CRE (%)	3,3
Malignidade (%)	3,3
Anemia (%)	19,8

ES: esclerose sistêmica; dcSSc: forma cutâneo-difusa; DPI: doença pulmonar intersticial; FVC: capacidade vital forçada; DLCO: difusão pulmonar; PH: hipertensão pulmonar; CRE: crise renal esclerodérmica

Após a aplicação do modelo de regressão, foram selecionados os preditores descritos abaixo, representativos dos quatro domínios clínico-fisiopatológicos da ES, com as ponderações para o SScore descritas na tabela 4.

Tabela 4. Pontuações para o escore de propensão ao óbito

Preditor	Número de estudos	HR utilizado	Pontuação
Idade \geq 60 anos	1	5,51	0,22
Classe funcional III e IV	2	5,11	0,22
FVC < 70	2	3,20	0,14
Malignidade	3	2,40	0,10
Isquemia digital	2	2,16	0,10
Envolvimento renal	4	3,35	0,14
ScI70	3	1,83	0,08

FVC: capacidade vital forçada

A Figura 3 demonstra a curva ROC do modelo matemático. A área sob a curva foi de 0,69 (IC95% 0,57-0,82). O ponto de corte de 0,19 do SScore na curva gerou a melhor combinação de sensibilidade (92,3%), especificidade (43,6%), valor preditivo positivo (21,4%), valor preditivo negativo (97,1%) e acurácia (50,5%) para predizer óbito. Na coorte, entre os pacientes com probabilidade de óbito igual ou acima de 0,19 no SScore houve significativamente maior mortalidade real no seguimento ($p < 0,001$) (Figura 4 e 5).

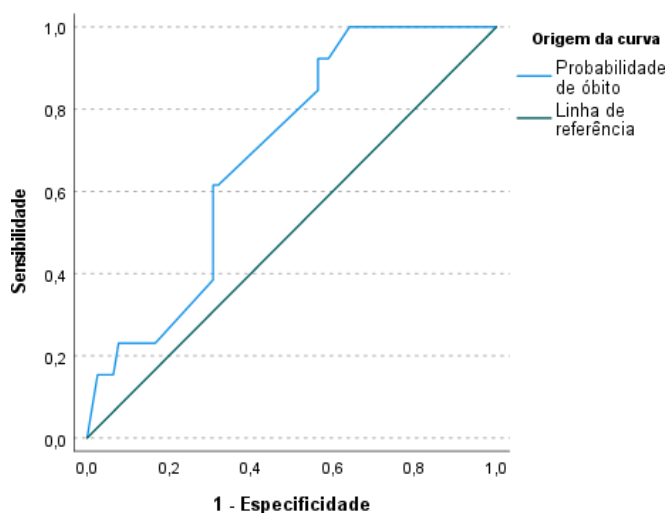


Figura 3. Curva ROC para o escore de propensão ao óbito da amostra

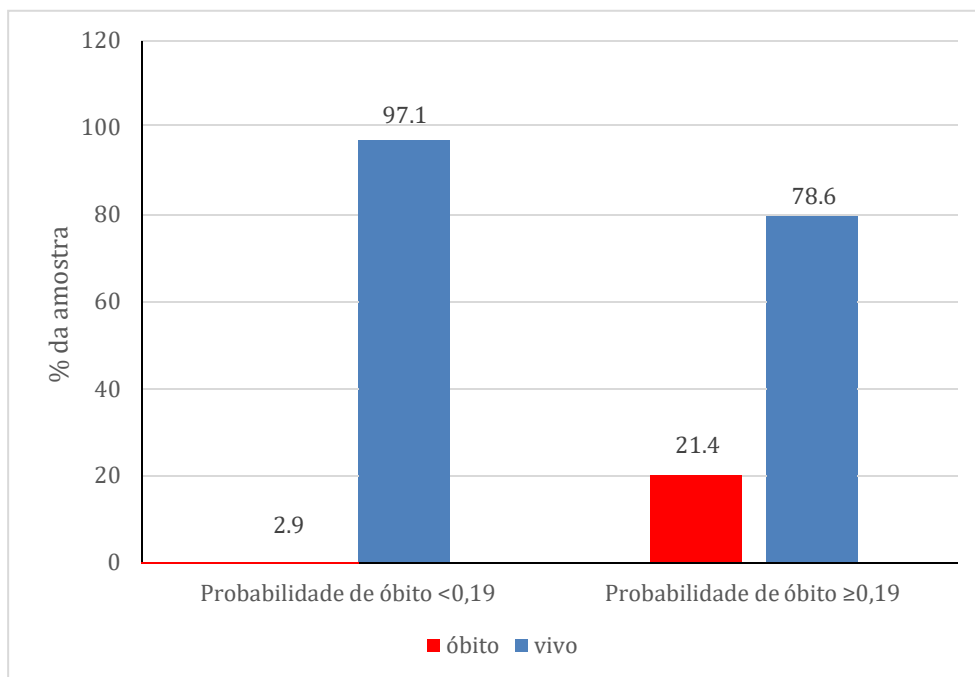


Figura 4. Associação entre a probabilidade de óbito da amostra ótima pela curva ROC com o óbito no seguimento

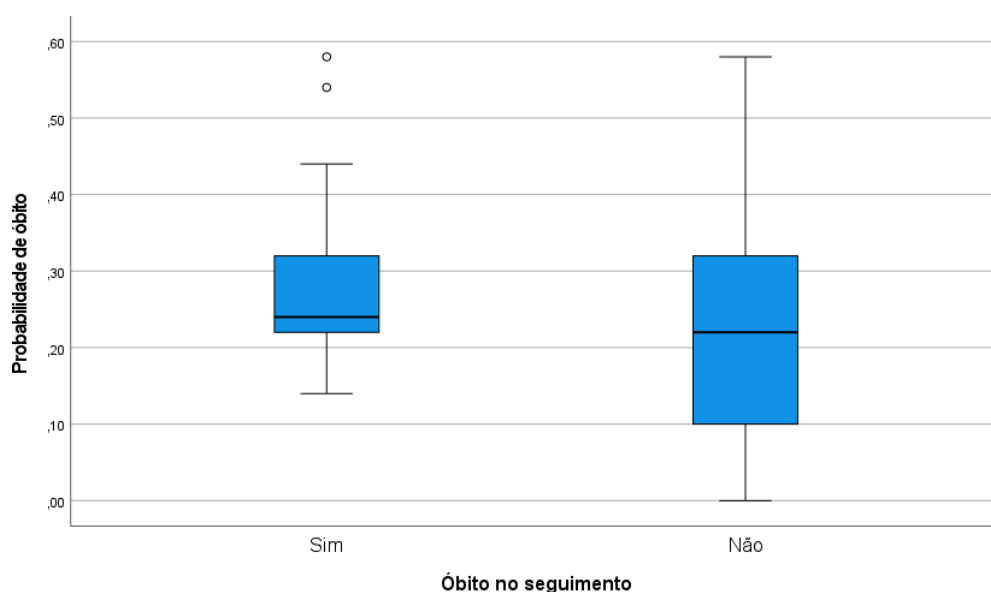


Figura 5. Probabilidade de óbito na amostra conforme o desfecho no seguimento

4 DISCUSSÃO

Nós realizamos uma avaliação em dois passos neste trabalho. Inicialmente, uma revisão sistemática ampla em termos temporais e geográficos, mas focada em preditores já estabelecidos na literatura para desenvolver um modelo robusto de predição de mortalidade capaz de ser aplicado em pacientes do mundo todo com ES. Há descrição de dois escores na literatura - o *Bryan score* e o *SCOpE* - que criaram modelos semelhantes (49,50)

O *Bryan score* foi publicado em 1999 e, partir de uma coorte prospectiva de pacientes com diagnóstico recente de ES, determinou a presença de fatores prognósticos para morte, inicialmente em uma análise univariada e, após, com ajuste para idade e sexo. O *Bryan score* determinou 3 fatores prognósticos estatisticamente significativos para mortalidade em 5 anos: proteinúria, velocidade de hemossedimentação > 25mm e DLCO < 70%. Esses 3 fatores foram então inseridos em um modelo com idade e sexo. O valor preditivo positivo e valores preditivos negativos foram de 70% e 86%, respectivamente, com uma acurácia de 82% (49).

O *SCOpE* foi publicado, por sua vez, em 2017 e determinou causas de morte a partir da análise de certificados de óbito em centros franceses e de informações da base do *European Scleroderma Trials and Research* (EUSTAR). Os preditores encontrados foram: idade, sexo masculino, comprometimento cutâneo, proteína C reativa elevada, classe funcional II- IV, DPI, DLCO e CVF reduzidas, proteinúria, crise renal esclerodérmica, insuficiência cardíaca, isquemia digital e envolvimento articular. Para desenvolver o *SCOpE*, foram atribuídos pontos, arredondando os valores beta multiplicados por 5 para os preditores acima. O *SCOpE* vai de 0 a 32 e um valor de 15 foi considerado o ponto de corte para maior risco de mortalidade em 3 anos (50).

Ambos os escores descritos acima foram realizados com base em dados europeus. Este é o primeiro registro que se tem ciência até aqui que avalia um score preditor considerando dados norte-americanos, asiáticos, latinos e da Oceania. Em um segundo momento, estes dados meta-analisados geraram um escore validado em uma coorte latino-americana.

O *SScore* é de fácil aplicação na prática clínica, uma vez que os preditores incluem dados clínicos e de exames complementares de fácil disponibilidade na rotina assistencial. Ele considera também apenas variáveis dicotômicas e predominantemente objetivas e tem alta sensibilidade. Além disso, diferentemente dos escores disponíveis na literatura, o *SScore* permite a estimativa de uma renal probabilidade, já que vai de 0 a 1.

Dentre as limitações que podem ser citadas no estudo estão a restrição da estratégia de busca para revisão sistemática ao PubMed e ao EMBASE, e a seleção dos artigos ter sido realizada por duplas ou trios de autores diferentes, sendo apenas um constante, ao longo do tempo. Entretanto, preocupamo-nos em realizar avaliações paralelas e independentes, com resolução dos conflitos por consenso. Ainda, dentre os preditores selecionados, somente um foi avaliado como tendo viés de publicação definitivamente ausente, sendo a maioria incerto. Este viés pode estar associado à busca em apenas duas bases de dados.

Na seleção dos preditores, alguns foram excluídos pela impossibilidade de dicotomização a partir dos dados disponíveis nos estudos, tais como “provas inflamatórias” e escore de Rodnan.

Outra limitação foi o tamanho amostral e o tempo de seguimento da coorte, na medida em que a seleção de preditores foi feita em estudos com 5 anos ou mais de seguimento e a coorte tem, atualmente, um tempo de acompanhamento de apenas 3 anos. Estima-se que, para o n disponível na nossa coorte, este estudo tenha um poder de cerca de 30% para detectar diferenças entre os grupos de pacientes que faleceram e que não faleceram. Destaca-se, em contrapartida, que a coorte prospectiva conta com informações altamente confiáveis de vida real, com dados coletados em uma ficha padronizada (anexo 7), incluindo revisão de prontuários médicos e ligação telefônica para confirmação de óbito.

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, foi possível desenvolver um escore clínico de predição de mortalidade em 5 anos na ES com preditores representativos da literatura vigente e de fácil obtenção na rotina assistencial. Na sua validação em cenário de vida real, o SScore apresentou desempenho comparável aos escores disponíveis, embora novos estudos sejam necessários para confirmação destes resultados e esclarecimento da utilidade do SScore como ferramenta auxiliar à tomada de decisão terapêutica personalizada dos pacientes com ES.

5 PERSPECTIVAS FUTURAS³

Como perspectivas futuras, elencam-se a proposta de criação de um aplicativo para validação do SScore na rotina ambulatorial e a participação em estudos prospectivos maiores, incluindo o Registro Brasileiro de Esclerose Sistêmica - RENASCER.

REFERÊNCIAS

1. Silvia Bellando-Randone, Marco Matucci-Cerinic. Very early systemic sclerosis. Kwoh,⁴Christopher P. Denton,²and Thomas A. Medsger Jr. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY* Vol. 68, No. 4, April 2016, pp 993-1003 DOI 10.1002/art.3949077
2. Tieu, A.; Chaigne, B.; Dunogu , B.; Dion, J.; R gent, A.; Casadevall, et al. Autoantibodies versus Skin Fibrosis Extent in Systemic Sclerosis: A Case-Control Study of Inverted Phenotypes. *Diagnostics* 2022 , 12(5), 1067; <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051067>
3. Christopher P Denton, Dinesh Khanna. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017; 390: 1685-99. Published Online. April 13, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9)
4. Dinesh Khanna, Alain Lescoat, David Roofeh, Elana J. Bernstein,⁵ Ella A. Kazerooni, Michael D. et al. Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: How to Incorporate Two Food and Drug Administration-Approved Therapies in Clinical Practice.
5. T. Domsic, Svetlana; I. Nihtyanova, Stephen R. Wisniewski, Michael J. Fine, et al Derivation and External Validation of a Prediction Rule for Five-Year Mortality in Patients With Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis Robyn
6. Poudel DR, Derk CT. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Nov;30(6):588-593. doi: 10.1097/BOR.0000000000000551. PMID: 30148801.
7. Meunier P, Dequidt L, Barnette T, Lazaro E, Duffau P, Richez C, et al. Increased risk of mortality in systemic sclerosis-associated digital ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Feb;33(2):405-409. doi: 10.1111/jdv.15114. Epub 2018 Jul 17. PMID: 29888406.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
9. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
10. Van den 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 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424. PMID: 24092682
11. Wells GA. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2015. Dispon vel em <http://www.ohri.ca/programs/clinicalepidemiology/oxford.asp>.
12. Thorlund K, Imberger G, Johnston BC, Walsh M, Awad T, Thabane L, et al. Evolution of heterogeneity (I²) estimates and their 95% confidence intervals in large meta-analyses. *PLoS One.* 2012;7(7):e39471. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039471>. Epub 2012 Jul 25. 40.
- 13 Higgins AP, Thompson SG, Deeks JJ. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Rapid responses Topic collections.* 2003;327:557-60 [cited 2022 Jun 16]. Available from: <http://bmj.com/cgi/content/full/327/7414/557>.

14. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629. PMID: 9310563; PMCID: PMC2127453.
15. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001 Jul;28(7):1573-6. PMID: 11469464.
16. Panopoulos S, Bournia VK, Konstantonis G, Fragiadaki K, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. *Autoimmun Rev*. 2018 Aug;17(8):816-820. doi: 10.1016/j.autrev.2018.02.008. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29885536.
17. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Campillo-Grau M, Ramos-Casals M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1728. doi: 10.1097/MD.0000000000001728. PMID: 26512564; PMCID: PMC4985378.
18. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodríguez-Palomares J, Pizzi MN, Hidalgo CE, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int*. 2017 Jan;37(1):75-84. doi: 10.1007/s00296-015-3382-2. Epub 2015 Oct 25.
19. Czirják L, Kumánovics G, Varjú C, Nagy Z, Pákozdi A, Szekanecz Z, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):59-63. doi: 10.1136/ard.2006.066340. Epub 2007 May 22. PMID: 17519276.
20. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001 Nov;28(11):2454-9. PMID: 11708418.
21. Költő G, Faludi R, Aradi D, Bartos B, Kumánovics G, Minier T, et al. A. Impact of cardiac involvement on the risk of mortality among patients with systemic sclerosis: a 5-year follow-up of a single-center cohort. *Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):197-205. doi: 10.1007/s10067-013-2358-4. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23942767.
22. Rubio-Rivas M, Corbella X, Pestaña-Fernández M, Tolosa-Vilella C, Guillen-Del Castillo A, Colunga-Argüelles D, et al. First clinical symptom as a prognostic factor in systemic sclerosis: results of a retrospective nationwide cohort study. *Clin Rheumatol*. 2018 Apr;37(4):999-1009. doi: 10.1007/s10067-017-3936-7. Epub 2017 Dec 7.
23. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Mar;72(3):465-476. doi: 10.1002/art.41153. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31682743.
24. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 3;21(1):86. doi: 10.1186/s13075-019-1867-1. PMID: 30944015; PMCID: PMC6446383.
25. Ewert R, Ittermann T, Habedank D, Held M, Lange TJ, Halank M, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in patients with systemic sclerosis. *BMC Pulm Med*. 2019 Nov 29;19(1):230. doi: 10.1186/s12890-019-1003-7. PMID: 31783745; PMCID: PMC6884803.
26. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M, et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort.

- Am J Respir Crit Care Med. 2019 Nov 15;200(10):1258-1266. doi: 10.1164/rccm.201903-0486OC. PMID: 31310156.
27. De Almeida Chaves S, Porel T, Mounié M, Alric L, Astudillo L, Huart A, et al. Sine scleroderma, limited cutaneous, and diffused cutaneous systemic sclerosis survival and predictors of mortality. *Arthritis Res Ther*. 2021 Dec 7;23(1):295. doi: 10.1186/s13075-021-02672-y. PMID: 34876194; PMCID: PMC8650544.
28. Bournia VK, Kallianos A, Panopoulos S, Gialafos E, Velentza L, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in patients with systemic sclerosis without baseline pulmonary hypertension: a prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2022 Feb;42(2):303-309. doi: 10.1007/s00296-021-04937-w. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34189602.
29. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, et al. Exercise Pulmonary Resistances Predict Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Chest*. 2021 Feb;159(2):781-790. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2110. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32931822.
30. Romaniello A, Rubattu S, Vaiarello V, Gigante A, Volpe M, Rosato E. Circulating NT-proANP level is a predictor of mortality for systemic sclerosis: a retrospective study of an Italian cohort. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Jun;17(6):661-666. doi: 10.1080/1744666X.2021.1908888. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33770445.
31. Li X, Qian YQ, Liu N, Mu R, Zuo Y, Wang GC, et al. Survival rate, causes of death, and risk factors in systemic sclerosis: a large cohort study. *Clin Rheumatol*. 2018 Nov;37(11):3051-3056. doi: 10.1007/s10067-018-4291-z. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30225558.
32. Moon KW, Lee SS, Lee YJ, Jun JB, Yoo SJ, Ju JH, et al. Clinical and Laboratory Characteristics and Mortality in Korean Patients with Systemic Sclerosis: A Nationwide Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Rheumatol*. 2018 Aug;45(9):1281-1288. doi: 10.3899/jrheum.171443. Epub 2018 Jul 15. PMID: 30008455.
33. Poormoghim H, Andalib E, Jalali A, Ghaderi A, Ghorbannia A, Mojtavavi N. Survival and causes of death in systemic sclerosis patients: a single center registry report from Iran. *Rheumatol Int*. 2016 Jul;36(7):925-34. doi: 10.1007/s00296-016-3475-6. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27061806.
34. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(5):373-8. doi: 10.3109/03009742.2011.553736. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21388247.
35. Foocharoen C, Peansukwech U, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Pongkulkiat P, Khamphiw P, et al. Clinical characteristics and outcomes of 566 Thais with systemic sclerosis: A cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2020 Jul;23(7):945-957. doi: 10.1111/1756-185X.13859. Epub 2020 May 18. PMID: 32420701.
36. Hussein H, Lee P, Chau C, Johnson SR. The effect of male sex on survival in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2193-200. doi: 10.3899/jrheum.140006. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25274896.
37. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, Aubrey M, Baer PA, Baron M, Buskila D, et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q J Med*. 1992 Feb;82(298):139-48. PMID: 1620814.
38. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2):154-67. doi: 10.1097/00005792-200203000-00005. PMID: 11889414.

39. Assassi S, Del Junco D, Sutter K, McNearney TA, Reveille JD, Karnavas A, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1403-11. doi: 10.1002/art.24734. PMID: 19790132; PMCID: PMC2883167.
40. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2246-55. doi: 10.1002/art.11073. PMID: 12905479.
41. Draeger HT, Assassi S, Sharif R, Gonzalez EB, Harper BE, Arnett FC, et al. Right bundle branch block: a predictor of mortality in early systemic sclerosis. *PLoS One*. 2013 Oct 31;8(10):e78808. doi: 10.1371/journal.pone.0078808. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(1). doi:10.1371/annotation/f04ec0d0-8e33-487b-a619-b45ffbce6e3c. PMID: 24205321; PMCID: PMC3814983.
42. Chung MP, Donsi M, Postlethwaite D, Kesh S, Simard JF, Fiorentino D. Increased Mortality in Asians With Systemic Sclerosis in Northern California. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Apr;2(4):197-206. doi: 10.1002/acr2.11126. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32198914; PMCID: PMC7164633.
43. Cruz-Domínguez MP, García-Collinot G, Saavedra MA, Montes-Cortes DH, Morales-Aguilar R, Carranza-Muleiro RA, et al. Malnutrition is an independent risk factor for mortality in Mexican patients with systemic sclerosis: a cohort study. *Rheumatol Int*. 2017 Jul;37(7):1101-1109. doi: 10.1007/s00296-017-3753-y. Epub 2017 May 29. PMID: 28555363.
44. Kayser C, Sekiyama JY, Próspero LC, Camargo CZ, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2 Suppl 76):103-8. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23324736.
45. Hax V, Bredemeier M, Didonet Moro AL, Pavan TR, Vieira MV, Pitrez EH, et al. Clinical algorithms for the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Oct;47(2):228-234. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.019. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28454677.
46. Pavan TR, Bredemeier M, Hax V, Capobianco KG, da Silva Mendonça Chakr R, Xavier RM. Capillary loss on nailfold capillary microscopy is associated with mortality in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):475-481. doi: 10.1007/s10067-017-3869-1. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29018976.
47. Hissaria P, Lester S, Hakendorf P, Woodman R, Patterson K, Hill C, Ahern MJ, Smith MD et al. Survival in scleroderma: results from the population-based South Australian Register. *Intern Med J*. 2011 May;41(5):381-90. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02281.x. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20546058.
48. Tieu J, Hakendorf P, Woodman RJ, Patterson K, Walker J, Roberts-Thomson P. The role of nailfold capillary dropout on mortality in systemic sclerosis. *Intern Med J*. 2018 May;48(5):517-523. doi: 10.1111/imj.13745. PMID: 29363856.
49. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2660-5. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2660::AID-ANR23>3.0.CO;2-N. PMID: 10616015.
50. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1897-1905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28835464.

ANEXOS

Anexo 1: Termos para estratégia de busca

"Scleroderma, Diffuse"[Mesh] OR "Scleroderma, Progressive"[All Fields] OR "Progressive Scleroderma"[All Fields] OR "Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis"[All Fields] OR "Sudden Onset Scleroderma" OR "Scleroderma, Sudden Onset"[All Fields] OR "Sclerodermas, Sudden Onset"[All Fields] OR "Sudden Onset Sclerodermas"[All Fields] OR "Diffuse Systemic Sclerosis"[All Fields] OR "Diffuse Systemic Scleroses"[All Fields] OR "Scleroses, Diffuse Systemic"[All Fields] OR "Sclerosis, Diffuse Systemic"[All Fields] OR "Systemic Scleroses, Diffuse"[All Fields] OR "Systemic Sclerosis, Diffuse"[All Fields] OR "Diffuse Scleroderma"[All Fields] OR "Sclerosis, Progressive Systemic"[All Fields] OR "Progressive Systemic Sclerosis"[All Fields] OR "Systemic Sclerosis, Progressive"[All Fields] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Systemic Sclerosis"[All Fields] OR "Sclerosis, Systemic"[All Fields] OR "Systemic Scleroderma"[All Fields] OR "Scleroderma, Limited"[Mesh] OR "Limited Scleroderma"[All Fields] OR "Limited Systemic Scleroderma"[All Fields] OR "Limited Systemic Sclerodermas"[All Fields] OR "Scleroderma, Limited Systemic"[All Fields] OR "Sclerodermas, Limited Systemic"[All Fields] OR "Systemic Scleroderma, Limited"[All Fields] OR "Systemic Sclerodermas, Limited"[All Fields]

"Mortality"[Mesh] OR "Mortalities"[All Fields] OR "Case Fatality Rate"[All Fields] OR "Case Fatality Rates"[All Fields] OR "Rate, Case Fatality"[All Fields] OR "Rates, Case Fatality"[All Fields] OR "Mortality, Excess"[All Fields] OR "Excess Mortalities"[All Fields] OR "Mortalities, Excess"[All Fields] OR "Excess Mortality"[All Fields] OR "Decline, Mortality"[All Fields] OR "Declines, Mortality"[All Fields] OR "Mortality Declines"[All Fields] OR "Mortality Decline"[All Fields] OR "Mortality Determinants"[All Fields] OR "Determinant, Mortality"[All Fields] OR "Mortality Determinant"[All Fields] OR "Determinants, Mortality"[All Fields] OR "Mortality, Differential"[All Fields] OR "Differential Mortalities"[All Fields] OR "Mortalities, Differential"[All Fields] OR "Differential Mortality"[All Fields] OR "Age-Specific Death Rate"[All Fields] OR "Age-Specific Death Rates"[All Fields] OR "Death Rate, Age-Specific"[All Fields] OR "Death Rates, Age-Specific"[All Fields] OR "Rate, Age-Specific Death"[All Fields] OR "Rates, Age-Specific Death"[All Fields] OR "Age Specific Death Rate"[All Fields] OR "Death Rate"[All Fields] OR "Death Rates"[All Fields] OR "Rate, Death"[All Fields] OR "Rates, Death"[All Fields] OR "Mortality Rate"[All Fields] OR "Mortality Rates"[All Fields] OR "Rate, Mortality"[All Fields] OR "Rates, Mortality"[All Fields] OR survival[All Fields] OR death[All Fields] OR "Death"[Mesh] OR "Survival"[Mesh]

Anexo 2. Critérios de classificação para esclerose sistêmica ACR/EULAR 2013.

Critérios de classificação ACR/EULAR 2013	
Espessamento cutâneo proximal às metacarpofalangeanas (critério suficiente)	9
Espessamento cutâneo dos dedos (apenas o maior escore): <i>Puffy fingers</i>	2
Esclerodactilia (distal às MCF e proximal às IFP - sobre a falange proximal)	4
Lesões nas pontas dos dedos (apenas o maior escore): Úlceras digitais	2
<i>Pitting scar</i>	3
Telangiectasia	2
Capilaroscopia anormal	2
Hipertensão arterial pulmonar OU doença intersticial pulmonar	2
Fenômeno de Raynaud	3
Autoanticorpos associados à ES: Anti-centrômero OU Antitopoisomerase I (anti-Sc170) OU anti-RNA polimerase III	3

Pacientes com pontuação ≥ 9 são classificadas como apresentando Esclerose Sistêmica definitiva.

Anexo 3: Avaliação de Qualidade Metodológica Newcastle-Ottawa

Autor	Seleção				Comparabilidade		Desfecho			Total	Qualidade
	1	2	3	4	1a	1b	1	2	3		
XUE LI 2018	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
PANOPOULOS 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	Boa
MOON 2018	1	1	1	1	1	1	0	1	1	8	Boa
SIMEON-AZNA R 2015	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
TIEU 2018	0	1	1	1	0	1	1	1	1	7	Média
POORMOGHIM 2016	0	1	1	1	1	1	0	1	0	6	Média
FERNANDEZ-CODINA 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	Boa
PAVAN 2017	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
HUSSEIN 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	Boa
CRUZ DOMINGUEZ 2017	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
CZIRJAK 2007	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
HISSARIA 2011	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	Boa
JACOBSEN 2001	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	Boa
LEE 1992	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
SCUSSEL-LONZETTI 2002	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
KOLTO 2014	0	1	1	1	0	0	1	1	0	5	Baixa
KUO 2011	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8	Boa
ASSASSI 2009	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
MAYES 2003	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8	Boa
KAYSER 2013	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
DRAEGER 2013	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
HAX 2017	0	1	1	1	0	0	1	1	1	6	Baixa

RUBIO-RIVAS 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	Boa
NIHTYANOVA 2019	0	1	1	1	0	0	1	1	0	5	Baixa
POKEERBUX 2019	0	1	1	1	1	1	1	1	0	7	Média
EWERT 2019	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
HOFFMANN-VO LD 2019	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	Boa
CHAVES 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	Boa
CHUNG 2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	Boa
BOURNIA 2021	0	1	1	1	1	1	1	1	0	7	Média
Katarina Zeder	0	1	1	1	1	0	1	1	1	8	Boa
ROMANIELLO 2021	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa
FOOCHAROEN 2020	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8	Boa

Anexo 4: Teste de Eggers e Funnel plots

ACA meta 1 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = -2.13$, $df = 2$, $p\text{-value} = 0.1673$ Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept -2.5661 1.2067 -0.0744 0.2894 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 1.3896$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ

AGE meta 2 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 4.34$, $df = 15$, $p\text{-value} = 0.0006$ Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 2.3561 0.5429 0.0365 0.0057 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 2.5228$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ

ANEMIA meta 4 NÃO FOI POSSÍVEL TESTE DE EGGER POIS N ESTUDOS = 2

CARDIOVASCULAR INVOLVEMENT meta 5 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 3.23$, $df = 6$, $p\text{-value} = 0.0180$ Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 3.2168 0.9968 -0.1000 0.2797 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 1.5519$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ

CARDIOVASCULAR INVOLVEMENT meta 5 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 3.23$, $df = 6$, $p\text{-value} = 0.0180$ Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 3.2168 0.9968 -0.1000 0.2797 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 1.5519$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ

COMORBIDITIES meta 6 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 6.61$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.0955$

Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 3.0799 0.4656 0.0402 0.0780 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 0.2693$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ ##### dcSSc meta 7 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 1.82$, $df = 4$, $p\text{-value} = 0.1427$

Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 1.9714 1.0826 0.4558 0.2555 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 0.9656$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ ##### DLCO meta 8 NÃO FOI POSSÍVEL TESTE DE EGGER POIS N ESTUDOS = 2 ##### DLCO < 0.0001

Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 3.1864 0.2237 0.0046 0.0036 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 0.6240$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ ##### Inflammation (ESR/CRP) meta 15 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 1.06$, $df = 2$, $p\text{-value} = 0.4012$

Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 2.5298 2.3928 0.1798 0.7427 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 1.3428$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ ##### IcSSc meta 16 NÃO FOI POSSÍVEL TESTE DE EGGER POIS N ESTUDOS = 2 ##### Male Gender meta 11 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 5.10$, $df = 7$, $p\text{-value} = 0.0014$

Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 1.7040 0.3339 0.1745 0.0790 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 0.2658$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ ##### Malignancy meta 17 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 1.47$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.3801$

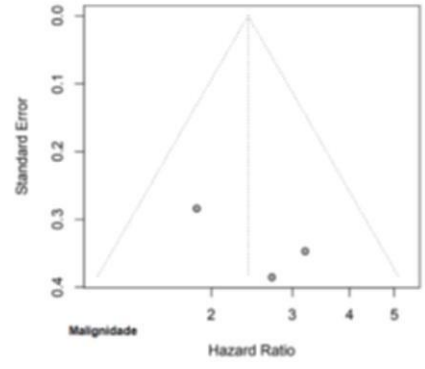
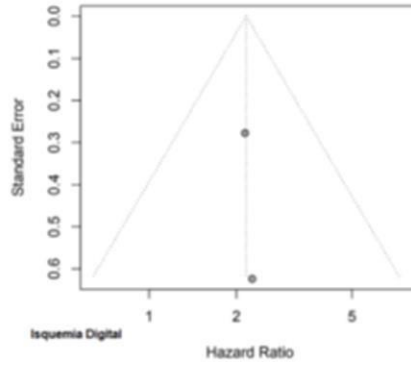
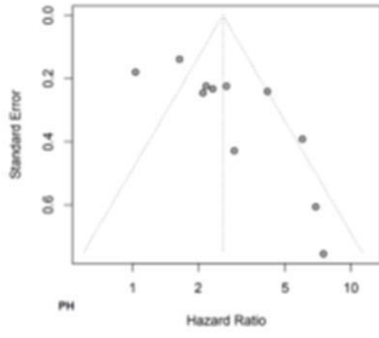
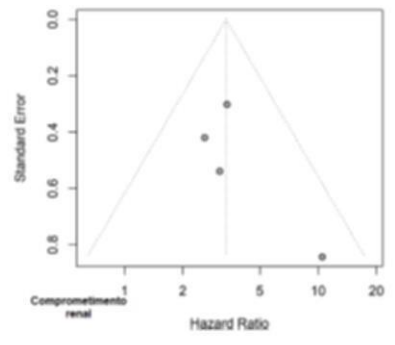
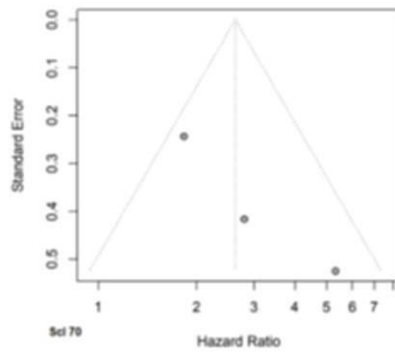
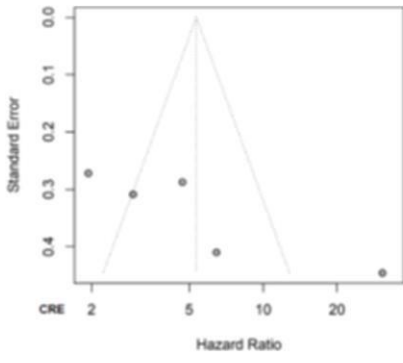
Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 4.7006 3.1959 -0.6656 1.0576 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 0.5026$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ ##### mRSS meta 18 NÃO FOI POSSÍVEL TESTE DE EGGER POIS N ESTUDOS = 2 ##### Peripheral ischemia meta 19 NÃO FOI POSSÍVEL TESTE DE EGGER POIS N ESTUDOS = 2 ##### PH (echo or RHC) meta 20 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 3.10$, $df = 9$, $p\text{-value} = 0.0128$

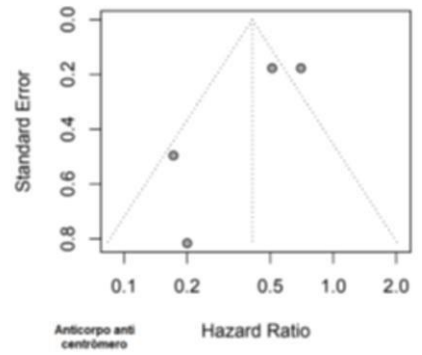
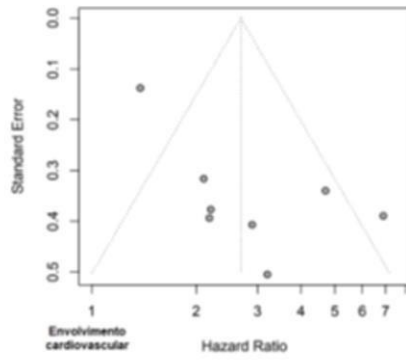
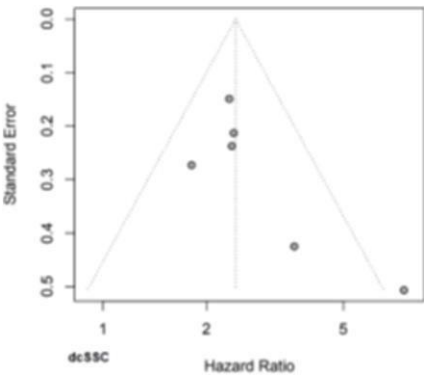
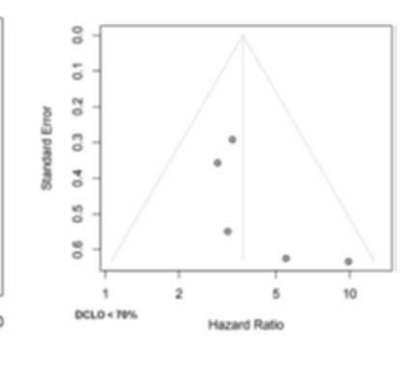
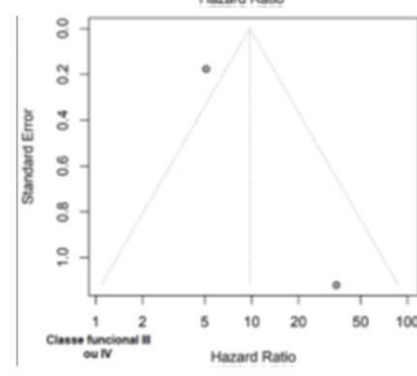
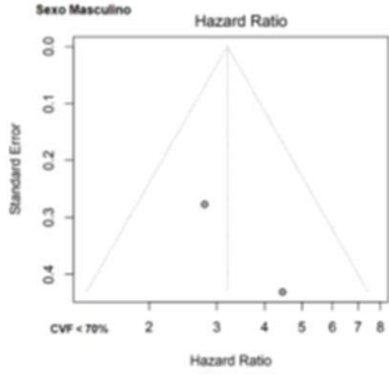
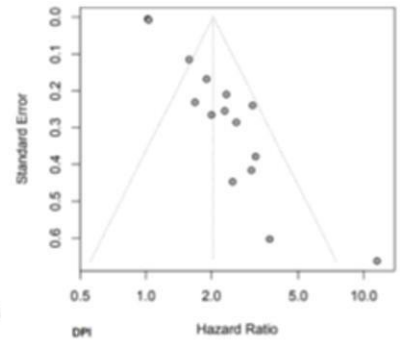
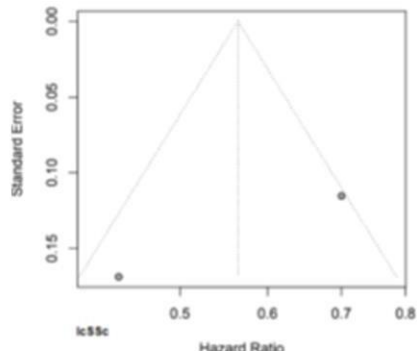
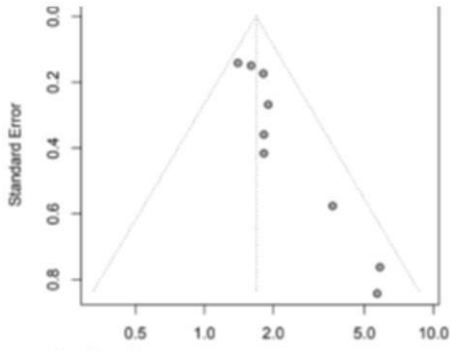
Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 3.5471 1.1459 -0.0446 0.2741 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 2.3079$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ ##### Renal impairment meta 21 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 1.16$, $df = 2$, $p\text{-value} = 0.3648$

Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 1.4141 1.2157 0.6336 0.5241 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 0.6660$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ ##### Scl70 meta 22 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 4.31$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.1452$

Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 3.3707 0.7823 -0.2346 0.2644 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 0.1871$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ ##### Scleroderma renal crisis meta 23 Linear regression test of funnel plot asymmetry Test result: $t = 2.99$, $df = 3$, $p\text{-value} = 0.0581$

Sample estimates: bias se.bias intercept se.intercept 11.4727 3.8371 -2.2436 1.2502 Details: - multiplicative residual heterogeneity variance ($\tau^2 = 2.5507$) - predictor: standard error - weight: inverse variance - reference: Egger et al. (1997), BMJ





Anexo 5: Critérios de classificação de LeRoy-Medsger

Critérios de classificação para ES precoce - LeRoy e Medsger 2001
Evidência objetiva de Raynaud + Capilaroscopia com padrão SD OU autoanticorpos específicos (anti-centrômero, anti-Sc170, anti-RNA polimerase III)
Relato subjetivo de Raynaud + Capilaroscopia com padrão SD E autoanticorpos específicos (anti-centrômero, anti-Sc170, anti-RNA polimerase III)

Anexo 6: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar, no sangue, os níveis de proteínas associadas com perda de massa muscular. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Você está sendo convidado (a) a participar deste estudo porque possui o diagnóstico de esclerose sistêmica e realiza tratamento no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

- Avaliação dos sintomas e da atividade da doença pelo reumatologista por meio de questionários que se propõem a avaliar a dificuldade para realização de atividades do dia a dia e o seu estado nutricional, assim como o nível de atividade física exercida regularmente.

- Coleta de uma amostra de 20 ml de sangue (equivalente a 4 colheres de chá) para as análises das proteínas. O material biológico coletado será armazenado de forma codificada. Após a realização das análises previstas neste projeto, as amostras serão armazenadas. Este material, além de ser utilizado neste estudo, poderá ser utilizado em outros estudos futuros do nosso grupo. Neste caso, um novo projeto de pesquisa será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa e você poderá ser chamado para autorizar o uso do material, de acordo com as resoluções de pesquisa vigentes.

Autorizo que minhas amostras sejam armazenadas para pesquisas futuras.

Não autorizo que minhas amostras sejam armazenadas para pesquisas futuras.

Caso você esteja participando do estudo “Avaliação da composição corporal e prevalência de sarcopenia em pacientes com esclerose sistêmica”, não será necessária uma nova coleta de amostra de sangue. As análises das proteínas serão realizadas utilizando o material já coletado naquele estudo, caso você autorize essas novas análises no material armazenado.

Todos os procedimentos do estudo serão realizados no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA e terão duração de aproximadamente 20 minutos.

Além disso, você será acompanhado pela equipe de pesquisa por um período de 12 meses e em cada consulta de rotina no ambulatório realizada nesse período serão coletados dados para a pesquisa.

O seu prontuário será consultado para coleta de dados clínicos (como outras doenças, tempo de diagnóstico e medicações em uso) e resultados de exames de rotina. Por isso, solicitamos sua autorização para realizar esse acesso.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados à coleta da amostra de sangue. Você poderá ter um pequeno desconforto da picada, e, posteriormente manchas roxas e dor no local da coleta. Não são conhecidos outros riscos pela participação no estudo. Porém, você poderá ter algum desconforto relacionado ao tempo gasto para realização dos questionários.

Você não terá benefícios diretos ao participar da pesquisa, porém você contribuirá para o aumento do conhecimento sobre a esclerose sistêmica e poderá beneficiar no futuro outros pacientes com essa doença.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Rafael da Silva Mendonça Chakr ou com a pesquisadora Vanessa Hax no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo telefone (51) 3359-8340, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo / Assinatura

Anexo 7: Ficha de Avaliação

Questionário de avaliação

Data: _____/_____/_____ Hora: _____ Prontuário: _____

Nome do paciente: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone: _____

Telefone recado: _____

E-mail: _____

Data de nascimento: _____/_____/_____

Idade na entrevista: _____

Gênero: (1) Masculino (2) Feminino

Estado civil: (1) Solteiro (2) Casado (3) Viúvo (4) Divorciado (5) Outro:

Raça (auto-atribuição): (1) Negra (2) Branca (3) Parda (4)

Outra _____

Profissão: _____ () Aposentado

Escolaridade: (1) 1º G I (2) 1º G C (3) 2º G I (4) 2ª G C (5) Superior I

(6) Superior C (7) Pós-Grad

Fuma: (1) Nunca (2) Passivo (3) Sim atual (4) Sim prévio *3 e 4 - _____

cigarros/dia , _____ anos

Tem familiar com doença autoimune (esclerose sistêmica, lúpus, artrite reumatoide)? (

1) Sim (2) Não

Crise renal esclerodérmica prévia: (1) Sim (2) Não

Perda de peso recente: (1) Sim (2) Não *1-Quanto? _____ kg, Tempo? _____

meses

() ≥ 3 kg em 3 meses () ≥ 4,5 Kg em 12 meses () > 5% do peso em 12

meses

Perda de peso em 3-6 meses: () < 5%; () 5-10%; () > 10%

Você caiu nos últimos 6 meses? (1) Sim (2) Não - Se sim quantas vezes?

Você consumiu qualquer dose de bebida alcoólica nos últimos 30 dias? (1) Sim (2) Não

Comorbidades (2 ou +): (1) Sim (2) Não

IAM (), Angina (), ICC (), claudicação (), artrite (), câncer (), DM(), HAS (), DPOC ()

Outros: AVC (), demência (), Parkinson (), DRC (), convulsões (), osteoporose (), glaucoma ()

Subtipo da doença (atual): (1) Difusa (2) Limitada (3) Sem esclerodermia

Início do fenômeno de Raynaud (FRy): _____/_____(mês/ano)

Início do primeiro sintoma, excluindo-se o FRy: _____/_____(mês/ano), Qual?

Data do diagnóstico de Esclerose Sistêmica: _____/_____(mês/ano)

Medicamentos: Hidroxicloroquina: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio:

Metotrexato: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Azatioprina: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Leflunomida: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Micofenolato: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Rituximabe: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Ciclofosfamida: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

BCC (anlodipina, nifedipina): (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Sildenafil: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Ambrisentana (macitentana...): (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

AAS: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

IBP (omeprazol, pantoprazol...): (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Procinéticos (plasil, domperidona...): (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim

prévio

Vitamina D: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio Dose: _____UI/dia

I-ECA (enalapril, captopril, ...): (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Estatina (sinvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, ...): (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Colchicina: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Corticóide (prednisona, dexametasona, deflazacorte...): (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Anticoagulação: (1) Nunca (2) Sim atual (3) Sim prévio

Dispneia
NYHA: _____

- 1 = Assintomático, sem limitações.

2 = Dispneia leve, mas limitações em atividades rotineiras.

3 = Limitação para atividades menores que as habituais, confortáveis apenas em repouso.

4 = Grave limitação, dispneia mesmo em repouso.

EXAME FÍSICO E TESTES OBJETIVOS

Peso: _____ kg Altura: _____ cm IMC: _____ kg/m²uscult

pulmonar: (1) Normal (2) Crepitantes

Esclerodactilia: (1) Sim (2) Não Puffy hands: (1) Sim (2) Não

FRy: (1) Sim (2) Não

Pitting scars: (1) Sim (2) Não

Úlceras Digitais: (1) Sim (2) Não

Reabsorção de polpas digitais: (1) Sim (2) Não

Amputações: (1) Sim (2) Não

Artrite: (1) Sim (2) Não

Calcinoses: (1) Sim (2) Não

Telangiectasias: (1) Sim (2) Não

Crepitação em tendões: (1) Sim (2) Não

Contratura articular/mão em garra: (1) Sim (2) Não

Escore cutâneo de Rodnan modificado por Clements:

	DIREITA	ESQUERDA		
Quirodáctilos	0 1 2 3	0 1 2 3	0 - Normal 1 - Leve (pele espessa, mas pregueia) 2 - Moderado (pele espessa e não pregueia) 3 - Grave (pele aderida aos planos profundos)	
Mãos	0 1 2 3	0 1 2 3		
Antebraços	0 1 2 3	0 1 2 3		
Braços	0 1 2 3	0 1 2 3		
Face		0 1 2 3		
Tórax anterior		0 1 2 3		
Abdome		0 1 2 3		
Coxas	0 1 2 3	0 1 2 3		
Pernas	0 1 2 3	0 1 2 3		
Dorso dos pés	0 1 2 3	0 1 2 3		
				Total: _____

Circunferência: Braquial: _____ cm

Panturrilha: _____ cm (Paciente em pé, lado direito, pernas relaxadas e pés afastados 20cm)

Abdominal: _____ cm

Índice de atividade do EUSTAR revisado:

1. Piora na pele no último mês?..... 1,5
2. Rodnan > 18..... 1,5 (Para Rodnan ≤ 18 □

Pontuar mRSS X 0,084)

3. Presença de úlceras digitais? 1,5
4. Presença de atrito de tendão?.....2,25
5. DLCO < 70% 1,0

6. PCR > 1 mg/dL 2 (1) Ativo (≥ 2,5)
 (2) Inativo (< 2,5)

TOTAL (somar pontos, ativo se ≥2,5): _____ (IA-EUSTA)

QUESTIONÁRIO SCTC GIT 2.0 UCLA

As seguintes perguntas referem-se aos seus sintomas gastrointestinais e como estes condicionaram a sua vida nos últimos 7 dias. Responda a todas as perguntas selecionando a resposta conforme indicado. Se não tiver a certeza sobre como responder a uma pergunta, por favor apresente a melhor resposta que conseguir.

	Na <u>última semana</u> , com que frequência	(ASSINALE UMA RESPOSTA PARA CADA PERGUNTA)				1/8= 0.125 2/8= 0.25 3/8= 0.375 4/8= 0.5 5/8= 0.625 6/8= 0.75 7/8= 0.875 8/8= 1.0 9/8= 1.125 10/8= 1.25 11/8= 1.375 12/8= 1.5 13/8= 1.625 14/8= 1.75 15/8= 1.875 16/8= 2.0 17/8= 2.125 18/8= 2.25 19/8= 2.375 20/8= 2.5 21/8= 2.625 22/8= 2.75 23/8= 2.875 24/8= 3.0 SCORE R=
		Nunca ⁰	1 a 2 dias ¹	3 a 4 dias ²	5 a 7 dias ³	
REFLUXO	1. ... teve dificuldade em engolir alimentos sólidos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	2. ... teve uma sensação desagradável de picadas ou ardor no peito (azia)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	3. ... teve, na boca, uma sensação de líquido amargo ou azedo proveniente do estômago (refluxo ácido)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	4. ... teve azia sempre que ingeria alimentos "ácidos" tais como tomate e laranja?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	5. ... regurgitou (vomitou pequenas quantidades de alimentos já ingeridos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	6. ... dormiu numa posição elevada ou em forma de "L"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. ... teve vontade de vomitar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. ... vomitou ou expeliu algum alimento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DISTENSÃO	9. ... se sentiu inchado(a) (com sensação de gás ou ar no estômago)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/4= 0.25 2/4= 0.5 3/4= 0.75 4/4= 1.0 5/4= 1.25 6/4= 1.5 7/4= 1.75 8/4= 2.0 9/4= 2.25 10/4= 2.5 11/4= 2.75 12/4= 3.0
	10. ... constatou um aumento no volume da sua barriga, que por vezes o(a) obrigou a desapertar o cinto, as calças ou a camisa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	11. ... se sentiu enfartado(a) após uma pequena refeição?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	12. ... libertou gás de forma excessiva ou sentiu flatulência?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SCORE D/B=

SUJIDADE	13.	... sujou acidentalmente a roupa interior, antes de conseguir chegar à casa de banho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/1= 1.0 2/1= 2.0 3/1= 3.0
			SCORE S=				

DIARREIA	Na <u>última semana</u> , com que frequência		(ASSINALE UMA RESPOSTA PARA CADA PERGUNTA)				
			Nunca ⁰	1 a 2 dias ¹	3 a 4 dias ²	5 a 7 dias ³	
	14.	... defecou fezes moles (diarreia)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/2= 0.5 2/2= 1.0 3/2= 1.5 4/2= 2.0
	Na <u>última semana</u> apercebeu-se de que as suas fezes se tornaram		(ASSINALE UMA RESPOSTA PARA CADA PERGUNTA)				
		Sim ¹	Não ⁰			SCORE D=	
15.	... aquosas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

RELACIONAMENTO SOCIAL	Na <u>última semana</u> com que frequência alguma das seguintes situações <u>interferiu nas suas atividades sociais</u> (como visitar amigos ou familiares)?		(ASSINALE UMA RESPOSTA PARA CADA PERGUNTA)				
			Nunca ⁰	1 a 2 dias ¹	3 a 4 dias ²	5 a 7 dias ³	
	16.	... Náuseas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/6= 0.16 2/6= 0.33 3/6= 0.5 4/6= 0.66 5/6= 0.83 6/6= 1.0 7/6= 1.16 8/6= 1.33 9/6= 1.5 10/6= 1.66 11/6= 1.83 12/6= 2.0 13/6= 2.16 14/6= 2.33 15/6= 2.5 16/6= 2.66 17/6= 2.83 18/6= 3.0
	17.	... Vômitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	18.	... Dor de barriga ou de estômago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	19.	... Diarreia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	20.	... Possibilidade de sujar acidentalmente a sua roupa interior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
21.	... Sensação de inchaço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
SCORE SF=							

Na <u>última semana</u> , com que frequência		(ASSINALE UMA RESPOSTA PARA CADA PERGUNTA)				1/9= 0.11 2/9= 0.22 3/9= 0.33 4/9= 0.44 5/9= 0.55 6/9= 0.66 7/9= 0.77 8/9= 0.88 9/9= 1.0 10/9= 1.11 11/9= 1.22 12/9= 1.33 13/9= 1.44 14/9= 1.55 15/9= 1.66 16/9= 1.77 17/9= 1.88 18/9= 2.00 19/9= 2.11 20/9= 2.22 21/9= 2.33 22/9= 2.44 23/9= 2.55 24/9= 2.66 25/9= 2.77 26/9= 2.88 27/9= 3.0 SCORE EWB=
		Nunca ⁰	1 a 2 dias ¹	3 a 4 dias ²	5 a 7 dias ³	
BEM-ESTAR EMOCIONAL	22.	... se sentiu preocupado(a) ou ansioso(a) com os seus problemas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	23.	... se sentiu envergonhado(a) com os seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	24.	... teve problemas na sua vida sexual devido aos seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	25.	... teve receio de não encontrar uma casa de banho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	26.	... se sentiu deprimido(a) ou desanimado(a) devido aos seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	27.	... evitou ou adiou viajar devido aos seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	28.	... se sentiu zangado(a) ou frustrado(a) devido aos seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	29.	... teve problemas com o sono devido aos seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	30.	... sentiu que o stress ou a sensação de estar perturbado(a) pioraram os seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Na <u>última semana</u> apercebeu-se de que as suas fezes se tornaram		(ASSINALE UMA RESPOSTA PARA CADA PERGUNTA)		1/4= 0.25 2/4= 0.50 3/4= 0.75 4/4= 1.0 5/4= 1.25 6/4= 1.50 7/4= 1.75 8/4= 2.0 9/4= 2.25 10/4= 2.5 SCORE C=		
		Sim ¹	Não ⁰			
PRISÃO DE VENTRE	31.	... mais duras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Na <u>última semana</u> , com que frequência		(ASSINALE UMA RESPOSTA PARA CADA PERGUNTA)			
			Nunca ⁰	1 a 2 dias ¹	3 a 4 dias ²	5 a 7 dias ³
	32.	... teve prisão de ventre ou não conseguiu esvaziar o seu intestino?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33.	... as fezes eram duras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
34.	... sentiu dor enquanto libertava as fezes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

To be completed by the physician

TOTAL SCORE=	+ Reflux	_____
	+ Distention /Bloating	_____
	+ Fecal Soilage	_____
	+ Diarrhea	_____
	+ Social functioning	_____
	+ Emotional well-being	_____
TOTAL SCORE=		(____) /6= _____

REMEMBER: CONSTIPATION SCORE IS NOT INCLUDED IN CALCULATION OF TOTAL SCORE

TOTAL Constipação: _____

Escore de atividade do EScSG:

1. Escore cutâneo de Rodnan modificado >14..... 1
2. Escleroderma - aumento de tecidos moles (+ dedos) por infiltração da pele 0,5
3. Piora da pele: Suas manifestações de pele pioraram durante o último mês? 2
4. "Necrose" digital - inclui úlceras digitais ativas até gangrena digital 0,5
5. Piora vascular: Suas manifestações de fluxo sanguíneo (extremidades) pioraram no último mês? 0,5
6. Artrite - edema simétrico + dor à palpação das extremidades. 0,5
7. Difusão pulmonar (DLCOc)<80% 0,5
8. Piora coração/pulmão: Suas manifestações de coração/pulmão pioraram no último mês? 2
9. VSG >30 1,5
10. Hipocomplementenemia - C3 baixo ou C4 baixo.....
- | |
|-------------------|
| (1) Ativo (≥ 3) |
| (2) Inativo |
- TOTAL: _____

SARC	Pergunta	Pontuação
-F		() Nenhuma = 0
Força	O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5kg?	() Alguma = 1 () Muita, ou não consegue = 2
Ajuda para caminhar	O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo?	() Nenhuma = 0 () Alguma = 1 () Muita, usa apoios, ou incapaz = 2
Levantar da cadeira	O quanto de dificuldade você tem para levantar de uma cama ou cadeira?	() Nenhuma = 0 () Alguma = 1 () Muita, ou não consegue sem ajuda = 2

Subir escadas	O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas de 10 degraus?	() Nenhuma = 0
		() Alguma = 1
		() Muita, ou não consegue
= 2		
Queda s	Quantas vezes você caiu no último ano?	() Nenhuma = 0
		() 1-3 quedas = 1
		() 4 ou mais quedas = 2

(1) 0-5 pontos: sem sinais sugestivos de sarcopenia no momento (*cogitar reavaliação periódica*)

(2) 6-10 pontos: sugestivo de sarcopenia (*prosseguir com investigação diagnóstica completa*)

TOTAL: _____ pontos
