



# **Osteólise na Esclerose Sistémica: Revisão da literatura**

**Mariana Mendes Rodrigues**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Doutor Miguel Gomes Guerra  
Co-orientador: Doutora Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira

**maio de 2022**



# **Dedicatória**

Aos meus pais.



## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Doutor Miguel Guerra, e à minha coorientadora, Doutora Margarida Oliveira, que tanto contribuíram para o meu crescimento ao longo destes meses. Agradeço uma vez mais a aceitação da orientação deste trabalho, assim como toda disponibilidade e apoio constantemente manifestados ao longo deste caminho. Muito obrigada!

Aos meus pais, por toda a motivação e paciência. Por estarem sempre lá, adivinharem o que preciso e nunca me deixarem desamparada. A eles, junta-se todo o resto da família, que me tornou a pessoa que sou hoje. Em especial, um agradecimento aos avós, que estão sempre preocupados e acendem a velinha para que tudo corra bem. E, claro, ao Duarte e à Alice, que não me deixam passar sem rir!



## Resumo

**Introdução:** Na Esclerose Sistémica, a osteólise é uma manifestação potencialmente incapacitante ainda pouco estudada.

**Objetivo:** Realizar uma *scoping review* sobre a osteólise na Esclerose Sistémica, sumariando o conhecimento e identificando áreas que mais carecem de investigação.

**Métodos:** Esta revisão foi realizada de acordo com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*.

**Resultados:** Foram incluídos 31 artigos para análise. As publicações incluídas revelaram-se heterogéneas quanto à população e critérios de inclusão. O défice de meios standardizados para o diagnóstico e classificação de osteólise agravou estas desigualdades. A maioria dos estudos relatou localizações/prevalência de osteólise e associações com outras manifestações, sendo que apenas uma minoria se foca sobre outros tópicos, especialmente fatores preditores de evolução de osteólise e valor prognóstico da mesma. Nenhum autor abordou o tratamento.

A localização mais analisada e prevalente foi a acro-osteólise. A Esclerose Sistémica difusa foi o subtipo cutâneo mais associado a acro-osteólise. O anticorpo anti-Topoisomerase I foi o anticorpo específico de Esclerose Sistémica com maior relação com acro-osteólise. A duração da doença, a calcinose e as úlceras digitais foram as manifestações mais associadas, mas apenas as últimas duas mostraram predizer acro-osteólise. A ecografia demonstrou elevada sensibilidade para o diagnóstico, mas é necessário estudar a sua aplicabilidade.

**Conclusões:** Apesar do impacto que a osteólise tem nos indivíduos com Esclerose Sistémica, continua a existir uma carência importante de estudos que se foquem nesta temática. Destaca-se a ausência de trabalhos centrados na abordagem terapêutica bem como a paucidade de estudos longitudinais de qualidade que permitam avaliar fidedignamente o seu valor prognóstico e os seus preditores de evolução.

## **Palavras-chave**

Osteólise; esclerose sistémica; revisão

## Abstract

**Introduction:** In Systemic Sclerosis, osteolysis is a potentially disabling musculoskeletal manifestation still poorly studied.

**Objective:** To perform a scoping review focusing on osteolysis in Systemic Sclerosis, in order to summarize knowledge and identify areas that need further investigation.

**Methods:** This review was performed following the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews recommendations.

**Results:** 31 articles were included for analysis. The publications included proved to be heterogeneous regarding the population and inclusion criteria. The lack of standardized means for the diagnosis and classification of osteolysis exacerbated these inequalities. Most studies reported locations/prevalence of osteolysis and associations with other manifestations, with only a minority focusing on other topics, especially progression predictors of osteolysis and its prognostic value. None of the authors addressed treatment.

The most frequently analyzed and prevalent location was acro-osteolysis. Diffuse Systemic Sclerosis was the skin subtype most associated with acro-osteolysis. Anti-Topoisomerase I antibody was the Systemic Sclerosis specific antibody most commonly correlated to acro-osteolysis. Disease duration, calcinosis and digital ulcers were the most related manifestations, but only the last two were shown to predict acro-osteolysis. Ultrasound showed high sensitivity for diagnosis, but its applicability must be studied.

**Conclusions:** Despite the impact that osteolysis has on individuals with Systemic Sclerosis, there is still an important lack of studies that focus on this topic. The absence of studies focused on the therapeutic approach is noteworthy, as well as the paucity of quality longitudinal studies that allow a reliable assessment of its prognostic value and progression predictors.

## **Keywords**

Osteolysis, systemic sclerosis, review.

# Índice

Dedicatória .....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Palavras-chave .....	viii
Abstract .....	ix
Keywords .....	x
Índice .....	xi
Lista de Figuras .....	xiii
Lista de Tabelas .....	xv
Lista de Acrónimos .....	xvii
1. Introdução .....	1
1.1 Propósito .....	1
1.2 Objetivos .....	2
2. Materiais e Métodos .....	5
2.1 Fonte dos dados e estratégia de pesquisa .....	5
2.2 Triagem e critérios de seleção .....	5
2.3 Avaliação de qualidade .....	6
3. Resultados .....	7
3.1 Mecanismos fisiopatológicos .....	8
3.2 Localizações e prevalência .....	10
3.3 Associações com subtipo cutâneo de Esclerose Sistémica .....	12
3.4 Associações com anticorpos .....	12
3.5 Relação com achados da capilaroscopia periungueal .....	13
3.6 Associações com outras manifestações de Esclerose Sistémica .....	13
3.7 Preditores de evolução e valor como fator prognóstico .....	16
3.7.1 Preditores de evolução de osteólise .....	16
3.7.2 Osteólise como fator de prognóstico .....	16

3.8 Associação com questionários <i>patient reported outcomes</i> (PRO) .....	17
3.9 Escalas de avaliação radiográfica .....	18
3.10 Utilidade da ecografia no diagnóstico de osteólise .....	20
4. Discussão .....	21
5. Conclusão e perspectivas futuras .....	25
6. Referências bibliográficas .....	27
7. Apêndice .....	31
Apêndice 1. Características dos estudos incluídos e tópicos abordados .....	31
Apêndice 2. Avaliação da qualidade dos artigos incluídos após seleção por texto integral. .....	36
Apêndice 3. Motivos de exclusão dos artigos excluídos após avaliação da qualidade. ....	37

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> <i>Flowchart</i> da <i>scoping review</i> de acordo com recomendações PRISMA-ScR. ....	7
<b>Figura 2.</b> Fisiopatologia da osteólise proposta por Park et al., 2016 (8). .....	9
<b>Figura 3.</b> Fisiopatologia da osteólise proposta por Braun-Moscovici et al., 2008 (9). .....	9
<b>Figura 4.</b> Resumo dos achados de Avouac et al., 2011 (20) relativamente aos fatores preditores de evolução da AO.....	16
<b>Figura 5.</b> Efeito da AO no conhecimento do médico sobre o impacto desta manifestação na perspetiva do doente segundo Frech et al., 2021 (22).....	17
<b>Figura 6.</b> Anatomia da falange distal. ....	18
<b>Figura 7.</b> Escala de avaliação radiográfica utilizada por Koutaissoff et al., 2011 (24).....	19



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Localizações e prevalências de osteólise reportadas.....	11
<b>Tabela 2.</b> Associações entre osteólise e subtipo cutâneo de ES. ....	12
<b>Tabela 3.</b> Associações entre osteólise e anticorpos na ES. ....	13
<b>Tabela 4.</b> Associações entre AO e OM e outras manifestações clínicas de ES, em análise bivariada. ....	14
<b>Tabela 5.</b> Associações entre AO e outras manifestações clínicas de ES, em análise multivariada. ....	15
<b>Tabela 6.</b> Escala radiográfica criada por Johnstone et al., 2012 (34) para avaliação de AO: pontuação atribuída a cada dedo.....	18
<b>Tabela 7.</b> Escala radiográfica criada por Johnstone et al., 2012 (34) para avaliação de AO: critérios de gravidade de acordo com a pontuação de cada dedo. ....	19
<b>Tabela 8.</b> Escala radiográfica utilizada por Park et al., 2016 (8) para avaliação de AO. ..	20
<b>Tabela 9.</b> Características dos estudos incluídos e tópicos abordados.....	31
<b>Tabela 10.</b> Avaliação da qualidade dos artigos incluídos após seleção por texto integral.	36
<b>Tabela 11.</b> Motivos de exclusão dos artigos excluídos após avaliação da qualidade.....	37



## Lista de Acrónimos

ACA	Anticorpos anti-centrómero
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ACR/EULAR	<i>American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
ANA	Anticorpos antinucleares
Anti-Topo I	Anticorpos anti-topoisomerase I
AO	Acro-osteólise
CFD	Contraturas em flexão dos dedos das mãos
CHFS	<i>Cochin Hand Functional Scale</i>
CREST	Calcinose, fenómeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias
DMO	Densidade mineral óssea
ES	Esclerose sistémica
ESD	Esclerose Sistémica forma cutânea difusa
ESL	Esclerose Sistémica forma cutânea limitada
ESS	Esclerose Sistémica <i>sine scleroderma</i>
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
GID	Gravidade da isquemia digital
GIT 2.0	<i>Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Tract questionnaire</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire disability index</i>
HTP	Hipertensão pulmonar
M-CSF	<i>Macrophage colony-stimulating factor</i> (fator estimulador de colónias de macrófagos)
mMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
OM	Osteólise da mandíbula
PGA	<i>Participant global assessment</i>
PRISMA-ScR	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews</i>
PRO	<i>Patient reported outcomes</i>
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcome Measurement Information System</i>
PTH	<i>Parathyroid hormone</i> (Hormona da paratiroide)

RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i> (ativador de recetores do fator nuclear Kappa-B ligante)
RLiM	Regressão linear multivariada
RLoM	Regressão logística multivariada
RUQ	<i>Resource Use Questionnaire</i>
SHAQ	<i>Scleroderma health assessment questionnaire</i>
VAS Pain	<i>Visual Analog Scale Pain</i> (escala visual analógica da dor)
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (fator de crescimento endotelial vascular)

# 1. Introdução

## 1.1 Propósito

A Esclerose Sistémica (ES) é uma doença do tecido conjuntivo que integra as Doenças do Espectro da Esclerodermia. Nesta, ocorre hiperprodução de colagénio com consequente fibrose de diversos órgãos por desregulação do sistema imunitário e microangiopatia difusa (1).

Trata-se de uma doença relativamente rara, que afeta maioritariamente mulheres entre os 20 e os 50 anos. A prevalência reportada é 8,2 casos por 100 000 habitantes no Reino Unido (2), mas em Portugal não se conhece a prevalência atual.

O diagnóstico de ES baseia-se em características clínicas como o espessamento cutâneo dos dedos, telangiectasias, fenómeno de Raynaud ou úlceras digitais. Este diagnóstico é apoiado por padrões concordantes na capilaroscopia periungueal, assim como pela presença de anticorpos relacionados com a ES, como o anticorpo anticentrómero (ACA), anti-topoisomerase I (anti-Topo I) ou anti-RNA polimerase III (2). O objetivo será estabelecer o diagnóstico o mais precocemente possível. Este diagnóstico é corroborado pelos critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) de 2013 (3), que apesar de não serem considerados critérios de diagnóstico, apresentam precisão melhorada para a avaliação destes doentes (2,4).

O fenótipo da doença é variado e define-se principalmente pelo padrão de envolvimento cutâneo, subdividindo-se em ES forma cutânea limitada (ESL) e ES forma cutânea difusa (ESD). A ESL caracteriza-se pelo envolvimento cutâneo da face e distal aos joelhos/cotovelos, enquanto na ESD o espessamento cutâneo estende-se proximalmente a estas localizações (2,4). Raramente, podem estar presentes manifestações de órgãos internos e alterações imunológicas típicas de ES na ausência de espessamento cutâneo, definindo-se assim a ES *sine scleroderma* (ESS) (4). O termo CREST (calcinose, fenómeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias) é cada vez menos utilizado visto que inclui potenciais manifestações tanto de ESL como de ESD (2). Por outro lado, utiliza-se o termo “ES precoce” quando o diagnóstico é feito numa fase muito inicial da doença, em que não existe nem espessamento cutâneo nem envolvimento de órgãos internos. Por fim, a coexistência de ES com outras doenças reumatológicas sistémicas define a chamada “síndrome de sobreposição” (4).

O valor clínico e prognóstico dos diferentes subtipos cutâneos, assim como dos anticorpos associados a ES é atualmente reconhecido, devido à sua associação com diversas manifestações da doença (2,4,5).

Ao longo do curso da ES verificam-se manifestações variadas. O fenómeno de Raynaud é a queixa inaugural mais comum, provocada pela constrição dos capilares em resposta ao frio/*stress*, com consequente alteração sequencial da coloração das extremidades do corpo (dedos, orelhas, nariz). Outras manifestações do envolvimento vascular incluem *pitting scars* e úlceras digitais. O restante envolvimento sistémico é heterogéneo: manifestações cutâneas, como calcinose e *puffy hands*; manifestações gastrointestinais, como dismotilidade esofágica e gastroparesia; manifestações respiratórias, como doença intersticial pulmonar e hipertensão pulmonar (HTP); atingimento musculoesquelético, como artrite, mialgias, contraturas em flexão dos dedos e fricção de tendões; ocorre ainda envolvimento cardíaco e renal, entre outros (2).

Esta variedade de manifestações, assim como o peso do diagnóstico de uma doença crónica, afetam a qualidade de vida dos doentes, sendo reconhecido que a perspetiva do doente sobre o impacto da doença na sua vida é muitas vezes diferente da perspetiva do clínico (6). Desta forma, o preenchimento de questionários pelos doentes (*patient reported outcomes* - PRO) permite realizar intervenções precoces direcionadas às dificuldades, o que em última instância melhora o curso da doença, já que melhora a sensação de bem-estar ao lidar com a mesma (6).

Osteólise é o termo usado quando existe reabsorção óssea. É geralmente visível na radiografia, sendo uma manifestação de ES cuja fisiopatologia não está completamente esclarecida. A acro-osteólise (AO), a osteólise localizada à extremidade dos dedos das mãos, cursa com pseudo-baqueteamento digital, dedos afilados e encurtamento digital, culminando num impacto significativo na qualidade de vida dos doentes (7). Dependendo da localização da osteólise, os doentes podem ainda apresentar dor, dificuldade na mastigação ou deformidades faciais (mandíbula) ou mesmo ambiguidade com lesões ósseas malignas (7).

Apesar de ser potencialmente incapacitante e da grande repercussão que pode desencadear a nível funcional, pessoal e social, a literatura é escassa e dispersa no que toca ao estudo da manifestação de osteólise nos doentes com ES. Assim, desenvolveu-se esta *scoping review*, de forma a colmatar estas dificuldades e promover o estudo desta manifestação.

## 1.2 Objetivos

O objetivo geral desta *scoping review* foi analisar a literatura atual sobre a manifestação da osteólise nos doentes com ES, de forma a sumariar o conhecimento atual e identificar áreas que mais carecem de investigação. A análise do conteúdo das publicações permitiu estabelecer objetivos específicos:

- a) Analisar potenciais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento de osteólise.

- b) Identificar localizações de osteólise e respetiva prevalência relatadas na literatura.
- c) Identificar associações entre subtipo cutâneo de ES e manifestação de osteólise.
- d) Identificar associações entre anticorpos e a manifestação de osteólise.
- e) Relacionar osteólise com achados na capilaroscopia periungueal.
- f) Indicar associações entre osteólise e outras manifestações de ES.
- g) Identificar fatores preditores de evolução de osteólise e o valor desta no prognóstico do doente.
- h) Associar osteólise com questionários de *patient reported outcomes* (PRO).
- i) Descrever escalas radiográficas de avaliação da osteólise.
- j) Definir a utilidade da ecografia na avaliação de osteólise.



## 2. Materiais e Métodos

### 2.1 Fonte dos dados e estratégia de pesquisa

Este trabalho foi redigido de acordo com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR). Foi realizada uma pesquisa sem filtros a partir de duas bases de dados, a PubMed e a Web of Science, desde a data da sua criação. Esta pesquisa foi realizada a 31 de outubro de 2021 e baseou-se nos seguintes termos:

- Pubmed: ((systemic scleroderma [MeSH Terms]) OR (systemic sclerosis [Title/Abstract]) OR (crest [Title/Abstract]) OR (systemic scleroderma [Title/Abstract])) AND ((osteolysis [MeSH Terms]) OR (osteolysis [Title/Abstract]) OR (acro-osteolysis [Title/Abstract]))
- Web of Science: (systemic scleroderma (Topic) or systemic sclerosis (Topic) or crest (Topic)) AND (osteolysis (Topic) or acro-osteolysis (Topic))

### 2.2 Triagem e critérios de seleção

Foi realizada uma seleção dos resultados num processo em 3 etapas: seleção por título, seleção por resumo e seleção por texto integral. Foram também revistas as referências bibliográficas dos artigos incluídos pelo processo anterior, de modo a incluir potenciais artigos relevantes adicionais. Este processo foi realizado de forma independente por MG e MR e cada artigo foi incluído quando ambos concordavam. Perante opiniões distintas, solicitou-se a opinião de MO para chegar a um consenso.

Os estudos foram selecionados caso consistissem em artigos originais focados em algum aspeto relevante da osteólise, baseados em pacientes com pelo menos 18 anos com diagnóstico de ES. Foram incluídos artigos em espanhol, inglês e português. Foram excluídos relatos de casos clínicos, revisões da literatura, editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos ou reuniões científicas e séries de casos com menos de 5 participantes.

As características de cada artigo incluído foram sistematizadas numa tabela que incluía: autores, ano de publicação, tipo de estudo, país de origem, critérios de classificação de ES adotados, subtipos cutâneos incluídos, tamanho da amostra e os tópicos abordados por cada artigo. Este último item, foi criado após a leitura integral, com o fim de identificar os tópicos estudados pelos autores. Foram identificados um total de 10: fisiopatologia, localização e

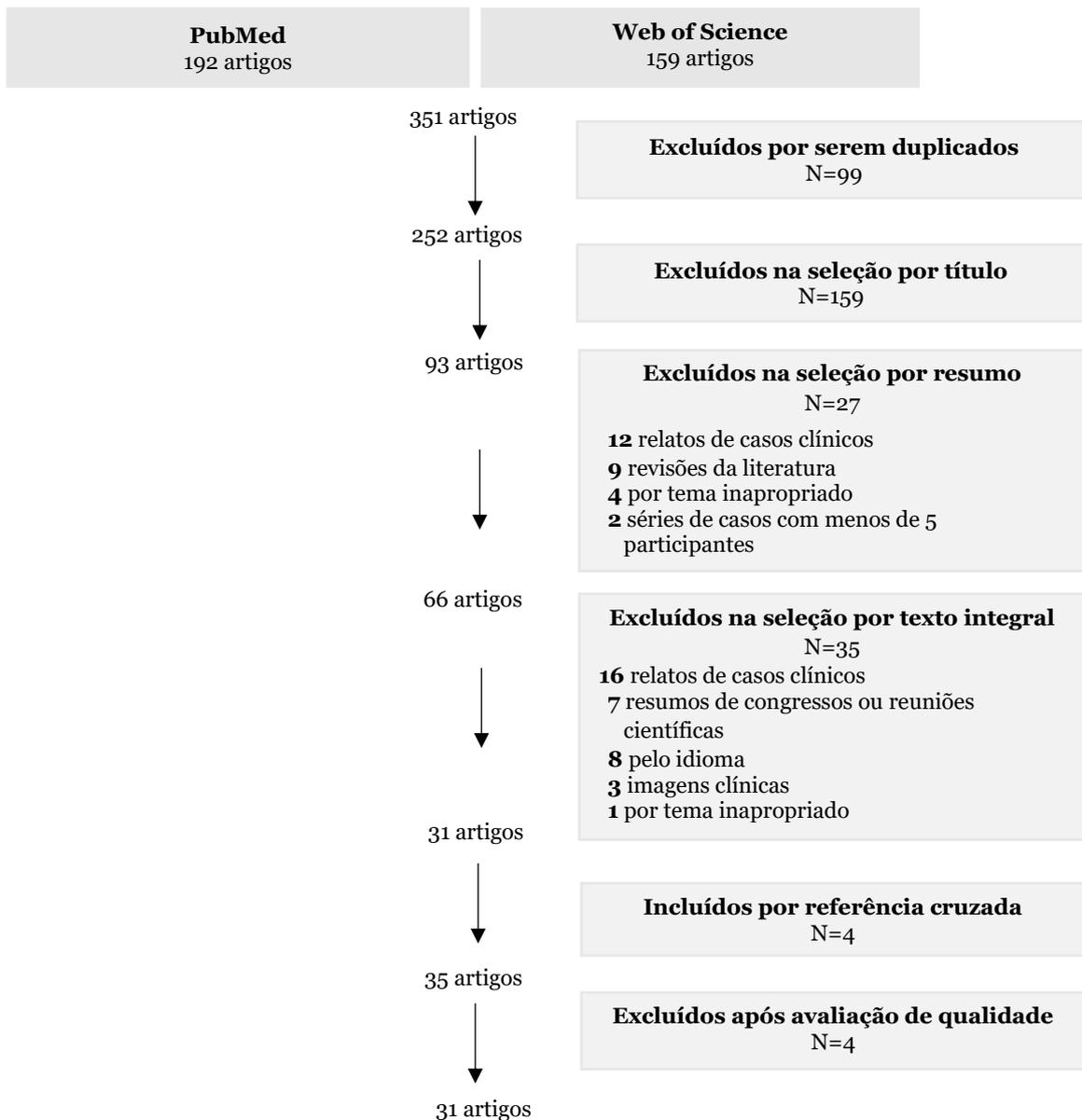
prevalência da osteólise, associação com subtipo cutâneo de ES, associação com anticorpos, associação com achados de capilaroscopia periungueal, associação com atingimento de outros órgãos pela doença, preditores de evolução de osteólise e o seu valor prognóstico, associação com PRO, escalas radiográficas para avaliação de osteólise e utilidade da ecografia para o diagnóstico.

### **2.3 Avaliação de qualidade**

A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada por MG e MR através das ferramentas para Avaliação de Qualidade do *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI).

### 3. Resultados

Foram obtidos 351 resultados a partir da pesquisa em ambas as bases de dados. Após a exclusão de duplicados, foram identificados 252 artigos que foram selecionados sequencialmente por título, resumo e texto integral (figura 1). Após avaliação de qualidade e referências cruzadas, 31 artigos foram incluídos nesta revisão (4 excluídos por baixa qualidade).



**Figura 1.** Flowchart da scoping review de acordo com recomendações PRISMA-ScR.

A tabela que consta no apêndice 1 resume todos os manuscritos incluídos para esta revisão, datados desde 1975. Quase um terço (n=8) não utilizou nenhum critério de classificação,

refletindo o extenso período de tempo representado, quase meio século. Isso contribuiu para uma população heterogénea, agravada por representações de vários países, da América do Norte e do Sul, Europa e Ásia. Relativamente aos desenhos dos estudos, a maioria era caso-controlo ou transversal, com apenas 3 coortes. Quanto à avaliação da qualidade, apenas 2 artigos foram considerados “Bom” (apêndice 2).

### 3.1 Mecanismos fisiopatológicos

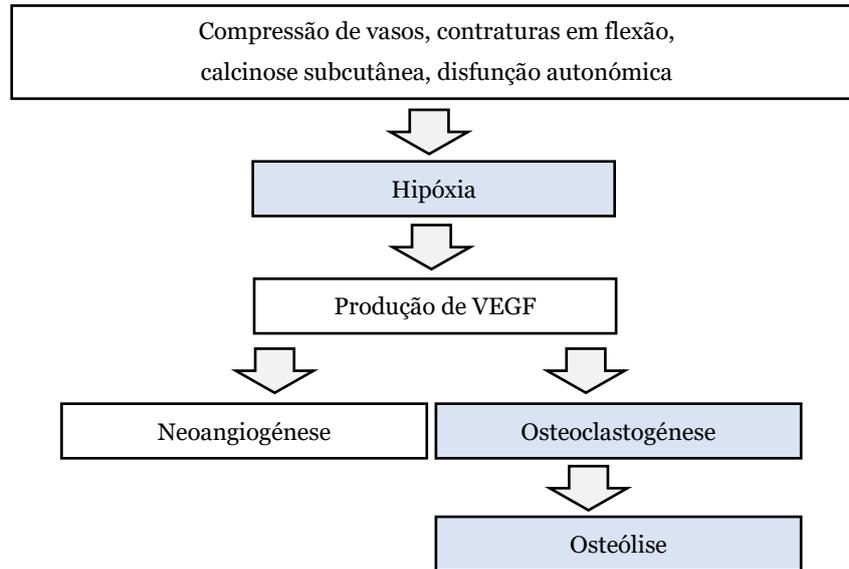
Apesar da importância do conhecimento da base fisiopatológica da osteólise nos doentes com ES, apenas 3 estudos abordaram esta temática como tema central da análise.

Park et al., 2016 (8) estudaram a associação da AO com a osteoclastogénese e níveis de fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* - VEGF) utilizando análise univariada. Os doentes com ES e AO formaram significativamente mais osteoclastos e tinham níveis de VEGF mais elevados comparativamente aos casos ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,005$ ) e controlos ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,018$ ) sem AO. Os autores verificaram a capacidade do VEGF para induzir a osteoclastogénese ( $p = 0,0018$ ), e assim, a osteólise. Além disso, a extensão radiográfica da AO foi associada a maior tendência para formação de osteoclastos ( $p = 0,01$ ) (8).

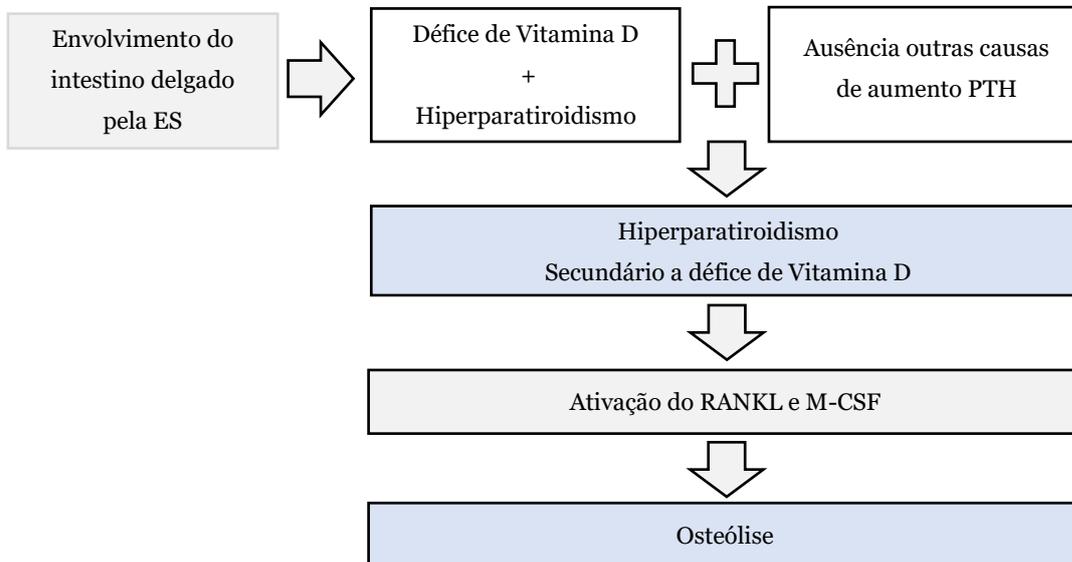
A AO ocorre em locais mal perfundidos como as pontas dos dedos. Fenómenos como a compressão de vasos pela fibrose, contraturas em flexão, ou calcinose subcutânea, que condicionem alterações na regulação autonómica das arteríolas dos dedos, podem culminar em hipoxia. Como representado na figura 2, a hipoxia induz a produção e libertação de VEGF precipitando neoangiogénese e osteoclastogénese, desenvolvendo-se osteólise. Apesar disto, outros fatores têm de estar envolvidos já que alguns doentes apresentaram aumento da osteoclastogénese sem aumento do VEGF concomitante (8).

Braun-Moscovici et al., 2008 (9) estudaram o papel da Vitamina D e da hormona da paratiroide (*parathyroid hormone* - PTH) nos pacientes com ES e a sua possível relação com AO e calcinose. Demonstrou-se uma correlação significativa entre a AO e os níveis séricos de PTH ( $p = 0,015$ ) e entre esta e os baixos níveis de vitamina D ( $p = 0,01$ ). Todos os doentes com ES que tinham hiperparatiroidismo, tinham AO simultaneamente. O ionograma, a função renal e hepática dos doentes era normal pelo que se considerou este hiperparatiroidismo secundário ao défice de vitamina D. De facto, o envolvimento do intestino delgado pela doença e os padrões de motilidade anormais dos doentes com ES podem contribuir para um défice de absorção desta vitamina. Este aumento da PTH secundária a défice de vitamina D, por sua vez, condiciona ativação do ligante do recetor ativador do fator nuclear Kappa-B (*receptor activator of nuclear factor Kappa-B ligand* -

RANKL) e do fator estimulador de colónias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor* - M-CSF), gerando osteólise (figura 3) (9).



**Figura 2.** Fisiopatologia da osteólise proposta por Park et al., 2016 (8). VEGF – fator de crescimento endotelial vascular.



**Figura 3.** Fisiopatologia da osteólise proposta por Braun-Moscovici et al., 2008 (9). ES – Esclerose Sistémica; M-CSF - fator estimulador de colónias de macrófagos; PTH – hormona da paratiroide; RANKL - ativador de receptores do fator nuclear Kappa-B ligante.

Zaghlol et al., 2020 (10) estudaram um conjunto de 30 mulheres pré-menopausa com ESD para avaliar a relação entre AO, osteoporose, densidade mineral óssea (DMO) e o estado vascular periférico. A hipótese era que a hipoxia que gera osteoclastogénese também poderia originar osteoporose e AO. De facto, os pacientes com AO demonstram uma DMO

no rádio distal mais baixa comparativamente àqueles sem AO, mantendo-se esta relação significativa em análise multivariada ( $p=0,002$ ). Através dos mesmos métodos estatísticos, os autores também demonstraram associação entre AO e o envolvimento macrovascular das artérias radial ( $p=0,04$ ) e ulnar ( $p=0,05$ ). Além disso, a diminuição da DMO do rádio relacionou-se com a gravidade da AO em análise bivariada ( $p=0,03$ ). Ao contrário do estudo de Braun-Moscovici et al., 2008 (9), não houve diferença nos níveis de vitamina D, cálcio e PTH entre o grupo com e sem AO (10).

### **3.2 Localizações e prevalência**

26 estudos com diferentes amostras reportaram localizações de osteólise e permitiram aferir a sua prevalência (tabela 1). Os estudos revelaram-se heterogêneos quanto ao ano de publicação e características da amostra, principalmente ao comparar as características de estudos que avaliaram diferentes localizações de osteólise.

As localizações reportadas foram diversas. Incluíram tufois terminais das falanges distais das mãos (AO) e dos pés, ulna e rádio distais, costelas, clavícula e mandíbula (OM). A AO foi a localização mais estudada e a que apresentou a maior prevalência, seguida da OM. Apesar do predomínio destas localizações, os valores de prevalência descritos variaram consideravelmente.

Atendendo aos estudos sem restrição de subtipos cutâneos, Braun-Moscovici et al., 2008 (9) atingiu a maior prevalência ao reportar que 70% dos 60 doentes incluídos apresentavam AO. Também o estudo de Sakchaikul et al., 2021 (11) revelou elevada prevalência, já que 64,1% dos 120 doentes incluídos tinham AO. Apesar disso, as prevalências de AO nas diferentes publicações sem restrição de subtipo cutâneo variaram entre 5% e 70%.

Os relatos sobre OM foram maioritariamente de estudos mais antigos e com população mais reduzida (12–17). O mais recente foi elaborado por Yalcin et al., 2019 (18) e apresentou a maior amostra, com prevalência de OM de 8%. No entanto, as prevalências relatadas nas publicações sem restrição de subtipo cutâneo variaram entre 8% e 31,3%.

**Tabela 1.** Localizações e prevalências de osteólise reportadas.

Estudo	Tamanho amostra	Localização = prevalência %
Arana-Ruiz et al., 2016 (19)	40	AO $c = 22,5$
Avouac et al., 2011 (20)	103	AO = 18
Azarbani et al., 2020 (21)	180	AO = 48,3 Ulna distal = 6,1
Bassett et al., 1981 (12)	55	AO $c = 50,9$ OM $c^1 = 20$ Costelas $c = 12,7$ Falanges distais dos pés $c = 3,6$ AO em banda $c^2 = 3,6$ Clavícula $c = 1,8$ Rádio/ulna distal $c = 1,8$
Braun-Moscovici et al., 2008 (9)	60	AO = 70
Frech et al., 2021 (22)	339	AO = 5
Freire et al., 2013 (23)	44	AO = 23 AO em banda <sup>2</sup> = 10
Koutaissoff et al., 2011 (24)	167	AO $c = 24,6$
Marcucci et al., 2009 (13)	15 ESD	OM = 46,7
Marmary et al., 1981 (14)	21	OM $c = 19,1$
Morardet et al., 2016 (25)	155	AO = 16 AO grave = 10
Motegi et al., 2019 (26)	159	AO $c = 17,6$
Ostojic et al., 2004 (27)	91	AO $c = 22$
Ostojic et al., 2006 (28)	105	AO $c = 22$
Park et al., 2016 (8)	26	AO $c = 42,3$
Sakata et al., 2020 (29)	124	AO = 16
Sakchaikul et al., 2021 (11)	120	AO = 64,1
Sampaio-Barros et al., 2019 (30)	72 ESL	AO $c = 45,8$
Seifert et al., 1975 (15)	16	OM $c = 31,3$ AO $c = 50$
Simeón-Aznar et al., 2012 (31)	916	AO $c^3 = 9,6$
Simeón-Aznar et al., 2014 (32)	231 ESS e ESL	AO $c = 7,8$
Tolosa-Vilella et al., 2016 (33)	1326	AO = 8,9
White et al., 1977 (16)	35	OM $c = 20$
Wood et al., 1988 (17)	31	OM = 29
Yalcin et al., 2019 (18)	49	OM = 8
Zaghlol et al., 2020 (10)	30 ESD	AO = 80

$c$  (cálculo) identifica valores de prevalência, em percentagem, calculados a partir de dados dos estudos. A coluna “tamanho da amostra” identifica o número de doentes e indica restrição de subtipos cutâneos de ES, caso exista.

<sup>1</sup> A prevalência de OM foi avaliada em 35 doentes.

<sup>2</sup> Osteólise do corpo da falange distal.

<sup>3</sup> A prevalência do AO foi calculada a partir de dados de 880 doentes.

AO – acro-osteólise; ESD - Esclerose Sistémica forma cutânea difusa; ESL - Esclerose Sistémica forma cutânea limitada; OM – osteólise da mandíbula; ESS – Esclerose Sistémica *sine scleroderma*.

### 3.3 Associações com subtipo cutâneo de Esclerose Sistémica

12 autores estudaram os subtipos cutâneos nos quais mais frequentemente se manifesta a osteólise. A tabela 2 resume os achados dos 3 estudos que encontraram significado estatístico (21,29,32).

Outros 9 autores também avaliaram esta relação, mas não encontraram qualquer significado estatístico a favor de um dos subtipos cutâneos (8,11,20,24,25,27,28,31,34), tendo alguns estudos aplicado métodos de análise multivariada (20,25,31,34).

Ao analisar a tabela 2, é clara a predominância da associação com ESD em detrimento da ESL. Apenas Simeón-Aznar et al., 2014 (32) indicaram que a AO foi mais frequente nos doentes com ESL. Isto deveu-se ao facto desta publicação só ter incluído doentes com ESS e ESL, impossibilitando a comparação dos seus achados com os resultados dos restantes estudos. Além disso, no estudo de Sakata et al., 2020 (29), além da associação entre presença de AO e ESD, também foi encontrada associação entre a ausência de AO e ESL ( $p < 0,01$ ).

O estudo realizado por Azarbarani et al., 2020 (21) incluiu 180 doentes e estudou a AO e a reabsorção da ulna distal. Apesar da forte associação encontrada entre AO e ESD, não foi encontrada qualquer relação entre a reabsorção da ulna distal e um subtipo cutâneo.

**Tabela 2.** Associações entre osteólise e subtipo cutâneo de ES.

Estudo	Regressão Multivariada	Localização	Subtipo
Azarbarani et al., 2020 (21)	Sim RLoM ( $p=0,04$ )	AO	ESD
Sakata et al., 2020 (29)	Não ( $p < 0,01$ )	AO	ESD
Simeón-Aznar et al., 2014 (32)	Não ( $p=0,028$ )	AO	ESL

AO – acro-osteólise; ESD - Esclerose Sistémica forma cutânea difusa; ESL - Esclerose Sistémica forma cutânea limitada; ES – Esclerose Sistémica; RLoM – regressão logística multivariada.

### 3.4 Associações com anticorpos

A associação de osteólise com anticorpos relacionados com a ES foi avaliada por 12 estudos. Em 5, demonstrou-se uma associação estatística significativa com osteólise, invariavelmente com AO (tabela 3).

A maioria dos estudos relata uma associação com o anti-Topo I. Por outro lado, Jacobsen et al., 1998 (5) verificaram que pacientes com anticorpos antinucleares (ANA) negativos eram

menos propensos a apresentar AO. Outro grupo de estudo, Sakata et al., 2020 (29), além da associação positiva com anti-Topo I, encontrou correlação negativa com positividade para ACA.

Outros manuscritos não obtiveram resultados estatísticos significativos, pelo que não estão representados na tabela 3 (8,10,20,24,25,31,34). Destes, Avouac et al., 2011 (20), Morardet et al., 2016 (25) e Simeón-Aznar et al., 2012 (31) estudaram associações entre AO e anti-Topo I em análise multivariável.

**Tabela 3.** Associações entre osteólise e anticorpos na ES.

Estudos	Regressão Multivariada	ACA	Anti-Topo I	ANA negativos
Azarbani et al., 2020 (21)	Sim RLoM (p=0,02)		+	
Jacobsen et al., 1998 (5)	Não (p<0,001; p<0,05)		+	-
Motegi et al., 2015 (35)	Não (p<0,05)		+	
Sakata et al., 2020 (29)	Não (p=0,03;p<0,01)	-	+	
Sakchaikul et al., 2021 (11)	Sim RLoM (p=0,01)		+	

(+) associação positiva; (-) associação negativa; ACA – anticorpo anti-centrómero; ANA – anticorpos antinucleares; Anti-Topo I – anticorpo anti-Topoisomerase I; RLoM – regressão logística multivariada.

### 3.5 Relação com achados da capilaroscopia periungueal

Na capilaroscopia, estão descritos três padrões associados a ES: “precoce”, “ativo” e “tardio”. Morardet et al., 2016 (25) realizaram o único estudo que abordou a relação entre estes padrões e a presença de AO. O padrão “tardio” correlacionou-se com a presença de AO em doentes de ambos os subtipos cutâneos ESL e ESD. Este padrão caracteriza-se pela escassez de capilares gigantes e micro-hemorragias, densidade capilar marcadamente diminuída, com predomínio de áreas avasculares e neoangiogénese. A análise multivariada confirmou esta associação (regressão logística multivariada, p=0,003) (25).

### 3.6 Associações com outras manifestações de Esclerose Sistêmica

A associação entre osteólise e outras manifestações de ES foi analisada pelos diversos autores, tanto em análise bivariada como multivariada (tabelas 4 e 5).

Os estudos apenas com análise bivariada relataram associações com AO e OM (tabela 4). Verificou-se que a AO foi a localização mais estudada e a que apresentou mais associações, nomeadamente com gangrena/úlceras digitais (24,29), *pitting scars* (8,24,29) e calcinose (8).

Nos estudos que realizaram análise multivariada (n=9), constatou-se que a calcinose, a duração da doença e as úlceras digitais foram as manifestações que em mais estudos se associaram a AO (tabela 5). Por sua vez, a presença de *puffy hands* em doentes com menos de 4 anos de doença apresentou uma associação negativa com esta manifestação, revelando-se assim como fator protetor de AO (11). Em análise multivariada todos os estudos avaliaram associações com AO. No entanto, o estudo de Azarbani et al., 2020 (21) também demonstrou que a reabsorção da ulna distal se correlaciona com a duração da doença em análise multivariada (p=0,03). No mesmo estudo, a AO foi a única variável que se associou a desmineralização óssea em análise multivariada (p=0,001) (21).

**Tabela 4.** Associações entre AO e OM e outras manifestações clínicas de ES, em análise bivariada.

AO				
Calcinose <sup>1</sup> (8)	Calcinose espinal <sup>2</sup> (26)	<i>Disease Activity Score</i> <sup>3</sup> (24)	<i>Medsger disease severity scale</i> <sup>4</sup> (19,24)	Doença Pulmonar Intersticial <sup>5</sup> (29)
Duração da doença <sup>6</sup> (24,29)	Gangrena / Úlceras digitais <sup>7</sup> (24,29)	Gravidade do Fenómeno de Raynaud <sup>8</sup> (8)	<i>Pitting scars</i> <sup>9</sup> (8,24,29)	
OM				
Duração da doença <sup>10</sup> (13)	Número de sistemas de órgãos envolvidos <sup>11</sup> (17)		Microstomia <sup>12</sup> (17)	

AO – acro-osteólise; OM – osteólise da mandíbula; 1-p=0,042; 2- p=0,019; 3-p=0,002; 4- p=0,02/p=0,04; 5- p<0,01; 6-p<0,0001/p<0,01; 7-p<0,0001,p=0,0004,p=0,0002/p<0,01; 8-p=0,006;9- p=0,02/p=0,0001/p<0,01; 10- p= 0,003/p = 0,003; 11- p<0,05; 12- p<0,05, p<0,001.

**Tabela 5.** Associações entre AO e outras manifestações clínicas de ES, em análise multivariada.

Estudo	Método estatístico	Calcinose	CFD	Disfagia	Duração da doença	Fenómeno Raynaud	Fricção tendões	<i>Pitting scars</i>	<i>Puffy hands</i>	Úlcera digital/ GID
Azarbani et al., 2020 (21)	RLoM (p=0,001; p=0,004)				X		X			
Braun-Moscovici et al., 2008 (9)	RLiM (p=0,009; P=0,008)	X			X					
Johnstone et al., 2012 (34)	RLoM (p=0,03; p<0,001)				X					X
Morardet et al., 2016 (25)	RLoM (p<0,001)									X
Sakchaikul et al., 2021 (11)	RLoM (p=0,045; p=0,01; p=0,01)		X	X					X	
Sampaio-Barros et al., 2019 (30)	RLoM (p<0,001)	X								
Tolosa-Vilella et al., 2016 (33)	RLoM (p<0,001)									X
Valenzuela et al., 2020 (36)	RLoM (p=0,008)	X								
Zaghlol et al., 2020 (10)	RLoM (p=0,02; p=0,003; p=0,001)	X				X		X		

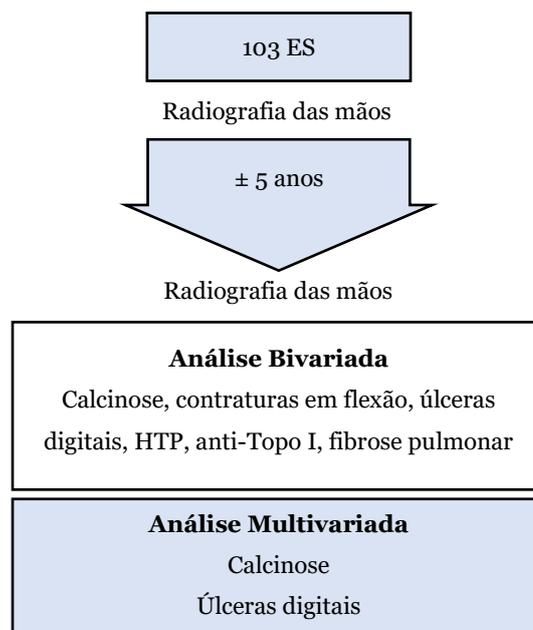
Os dados são relativos a doentes com AO. Amarelo indica associação negativa, referindo-se a fator protetor. CFD – contraturas em flexão dos dedos das mãos; GID – gravidade da isquemia digital; RLiM– regressão linear multivariada; RLoM – regressão logística multivariada.

### 3.7 Preditores de evolução e valor como fator prognóstico

Esta secção pretendeu incluir estudos longitudinais que avaliassem a existência de fatores preditores de evolução de osteólise ou o valor prognóstico da mesma. Dos estudos incluídos nesta revisão, apenas o realizado por Avouac et al., 2011 (20) se enquadrou neste tópico. Este estudo focou-se na AO e avaliou uma coorte de 103 doentes com ES em 2 pontos temporais com um intervalo médio entre as duas avaliações de aproximadamente 5 anos. Constatou-se evolução radiográfica das lesões em 22 doentes.

#### 3.7.1 Preditores de evolução de osteólise

A calcinose, contraturas em flexão, úlceras digitais, HTP, anti-Topo I e fibrose pulmonar associaram-se a progressão da AO na análise bivariada. No entanto, apenas a calcinose ( $p=0,03$ ) e as úlceras digitais ( $p=0,01$ ) mantiveram o significado estatístico após aplicação de análise multivariada por regressão de Cox (20).



**Figura 4.** Resumo dos achados de Avouac et al., 2011 (20) relativamente aos fatores preditores de evolução da AO. Anti-Topo I - anticorpo anti-Topoisomerase I; AO – acro-osteólise; HTP – hipertensão pulmonar; ES – Esclerose Sistémica.

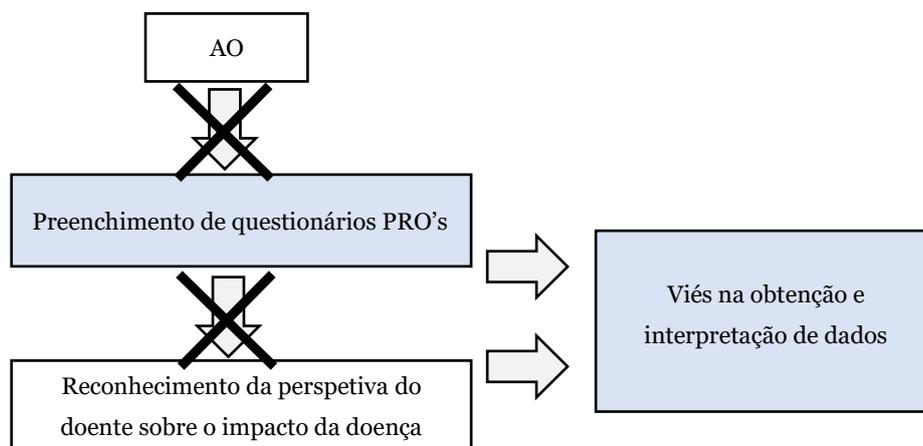
#### 3.7.2 Osteólise como fator de prognóstico

O mesmo estudo de coorte constatou que a probabilidade de progressão das contraturas em flexão foi maior em doentes com AO. No entanto, esta associação não se confirmou após análise ajustada para múltiplas variáveis ( $p=0,08$ ) (20).

### 3.8 Associação com questionários *patient reported outcomes* (PRO)

O preenchimento de questionários pelos doentes é essencial para uma melhor compreensão da perceção do doente sobre o impacto da doença na sua vida. O estudo realizado por Frech et al., 2021 (22) analisou se o envolvimento das mãos na ES limitava o preenchimento destes questionários PRO. Assim, foi avaliada uma coorte de 339 doentes com ES diagnosticada há menos de 5 anos. Os questionários incluídos foram: *participant global assessment* (PGA), *scleroderma health assessment questionnaire* (SHAQ), *Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Tract questionnaire* (GIT 2.0), *Patient-Reported Outcome Measurement Information System* (PROMIS)-29, avaliação da pele pelo paciente, escala de dispneia *modified Medical Research Council* (mMRC), questionário de dispneia *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT) e *Resource Use Questionnaire* (RUQ). A AO associou-se a não preenchimento dos questionários, em análise multivariada ( $p=0,001$ ). Esta relação foi independente do tamanho do questionário e da modalidade de preenchimento escolhida pelo doente (eletrónica ou papel). O questionário RUQ foi o mais extenso e menos preenchido, tendo sido menor na presença de AO em análise univariada, mas não obteve significado estatístico na análise multivariada (22).

Estes questionários podem ser exaustivos, e os pacientes com AO apresentaram a agravante de terem um forte envolvimento da funcionalidade das mãos a condicionar menor preenchimento. Considerando a importância destes questionários, é necessário otimizar o seu preenchimento reconhecendo as características dos doentes que predispõem a não preenchimento, assim como é fundamental a correta interpretação dos dados obtidos, tendo em conta o exposto previamente (22).

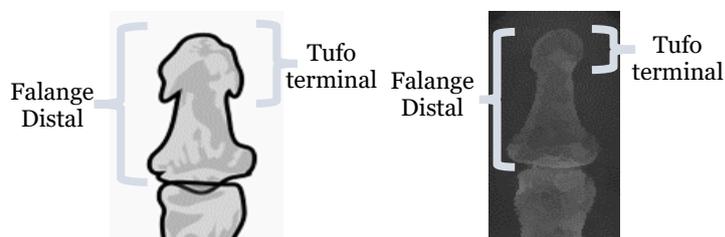


**Figura 5.** Efeito da AO no conhecimento do médico sobre o impacto desta manifestação na perspectiva do doente segundo Frech et al., 2021 (22). AO – acro-osteólise; PRO – *patient reported outcomes*.

Valenzuela et al., 2020 (36) avaliaram, em análise multivariada, fatores preditores de piores resultados em questionários PRO's, entre os quais a AO. Os questionários avaliados foram o *Health Assessment Questionnaire disability index* (HAQ-DI), *Cochin Hand Functional Scale* (CHFS) e a Escala Visual Analógica da dor (*Visual Analog Scale Pain* -VAS Pain). Não foi demonstrada associação entre AO e os resultados de nenhum destes questionários (36).

### 3.9 Escalas de avaliação radiográfica

Atualmente, não existem escalas validadas para avaliar a gravidade da osteólise nos doentes com ES. Dos estudos analisados, 4 referiram esta problemática, invariavelmente devido à necessidade de avaliação radiográfica de AO. Para melhor compreensão das escalas propostas, a anatomia da falange distal foi representada na figura 6.



**Figura 6.** Anatomia da falange distal.

Em primeiro lugar, no estudo de Johnstone et al., 2012 (34), foi criada uma escala para relatar a presença e gravidade da AO. O objetivo do estudo era avaliar se a AO estaria associada com a gravidade da isquemia digital e com a presença de calcinose. A aplicação da escala implica inicialmente pontuar cada dedo de 0 e 4 de acordo com os dados da tabela 6.

**Tabela 6.** Escala radiográfica criada por Johnstone et al., 2012 (34) para avaliação de AO: pontuação atribuída a cada dedo.

Pontuação/dedo	Características radiográficas
0	Falanges distais normais. Sem reabsorção.
1	AO mínima, reabsorção mínima do tufo terminal da falange distal.
2	Reabsorção da maioria da extremidade do tufo terminal da falange distal.
3	Reabsorção da maioria do tufo terminal, deixando apenas um lado intacto.
4	Reabsorção completa do tufo terminal com “ <i>pencil</i> ing” óbvio.

AO – acro-osteólise.

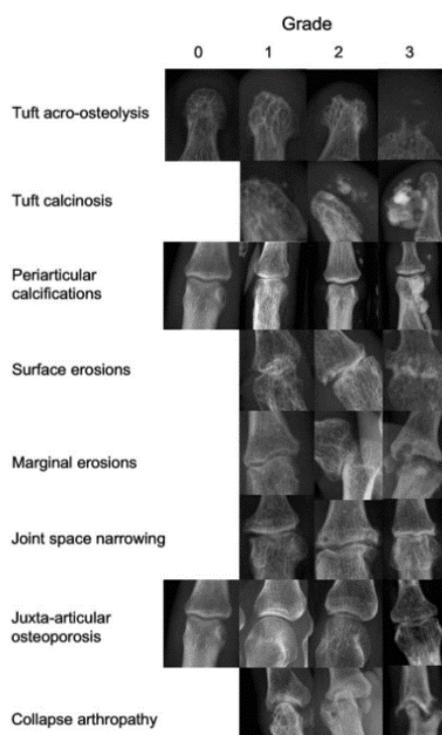
Estabelecida esta pontuação, é determinada a gravidade da AO para um paciente: normal/mínima, moderada ou grave (tabela 7).

**Tabela 7.** Escala radiográfica criada por Johnstone et al., 2012 (34) para avaliação de AO: critérios de gravidade de acordo com a pontuação de cada dedo.

Gravidade	Critérios
0- Normal/AO mínima	Score máximo para dedo individual = 1 E Score total (soma score dedos individuais) ≤ 8
1- AO moderada	Score máximo para dedo individual ≤ 2 E Score total (soma score dedos individuais) ≥ 9 e ≤ 16
2- AO grave	Score máximo para dedo individual ≥ 3 OU Score total (soma score dedos individuais) ≥ 17

AO – acro-osteólise.

No estudo realizado por Koutaissoff et al., 2011 (24), foram avaliados vários danos radiológicos da ES na mão, incluindo AO. Os autores deste estudo atribuíram uma pontuação a cada lesão radiográfica: 0 (normal), 1 (duvidoso), 2 (evidente) e 3 (grave). A figura 7 demonstra exemplos da aplicação desta escala às várias lesões avaliadas. A manifestação de AO e calcinose eram avaliadas apenas em cada falange distal, enquanto outras manifestações eram avaliadas nas restantes áreas pré-definidas. Perante uma área com pelo menos uma lesão com pontuação ≥ 2 pontos, essa área era considerada anormal para essa lesão. Neste estudo foi calculado um coeficiente sobre a variabilidade inter-observador na utilização da escala, carecendo, no entanto, de avaliação de variabilidade intra-observador e da validade para se considerar uma escala validada (24).

**Figura 7.** Escala de avaliação radiográfica utilizada por Koutaissoff et al., 2011 (24).

A classificação radiográfica utilizada por Park et al., 2016 (8) para avaliar AO encontra-se descrita na tabela 8. Após estabelecer a pontuação de cada dedo, calcula-se a soma de pontos dos 10 dedos das mãos, que então representa o *score* final numa escala de 0-30 pontos.

**Tabela 8.** Escala radiográfica utilizada por Park et al., 2016 (8) para avaliação de AO.

Pontuação/dedo	Características
0	Sem AO.
1	AO mínima ou incerta.
2	AO evidente em < 50% do tufo.
3	AO evidente em > 50% do tufo.
<i>Score total (0-30)</i>	Soma da pontuação de cada dedo.

AO – acro-osteólise.

Por fim, o *score* adotado por Morardet et al., 2016 (25) definia AO como qualquer reabsorção óssea de pelo menos 1 falange distal. Além disso, quando o comprimento de pelo menos 1 falange distal se reduzia pelo menos a 50% do comprimento original, a AO classificava-se como sendo grave.

### 3.10 Utilidade da ecografia no diagnóstico de osteólise

O papel da ecografia na deteção de AO foi analisado por Freire et al., 2013 (23). O objetivo era estudar as características das mãos de pacientes com ES na ecografia e avaliar a sensibilidade deste exame na deteção de calcinose e AO. Foi realizada ecografia com *Doppler* bilateral e radiografia das mãos a 44 doentes com ES e a um grupo de 30 controlos saudáveis, com vista a verificar a existência de AO ou calcinose. A ecografia evidenciou uma sensibilidade de 90% para detetar AO nos doentes com ES. Além disso, foram detetados sinais no *Doppler* adjacentes às lesões de AO, mesmo quando não havia vascularização distal. Apesar da necessidade de confirmar este raciocínio, os autores propuseram que este sinal traduzia a presença de tecido de granulação (na tentativa de osteogénese) opondo-se ao fenómeno de osteólise (23).

## 4. Discussão

Segundo o nosso conhecimento, até à data, esta é a única revisão focada nesta manifestação de ES. Foram identificadas 31 publicações que retratavam vários tópicos sobre a osteólise nos doentes com ES. A localização e prevalência de osteólise foram os tópicos mais abordados. Contudo, apenas 1 artigo avaliou a relação de AO com achados na capilaroscopia periungueal, os fatores preditores de evolução de osteólise, a osteólise como fator prognóstico e o papel da ecografia no diagnóstico de osteólise, respetivamente (apêndice 1).

Apesar de a fisiopatologia da osteólise não estar completamente elucidada, é reconhecido que os fatores vasculares estão implicados no desenvolvimento da AO (9). Nesta revisão identificaram-se dois principais mecanismos, que eventualmente serão complementares ou sinérgicos: por um lado, a hipótese de que a hipoxia gera osteoclastogénese, por outro a hipótese de que estes doentes terão um défice de vitamina D a ocasionar reabsorção óssea por hiperparatiroidismo secundário (figuras 2 e 3). Os achados do estudo de Zaghlol et al., 2020 (10), um dos que foi classificado com melhor qualidade, demonstraram redução localizada da DMO no rádio distal e relação com insuficiência vascular das artérias ulnar e radial nos doentes com AO, o que poderá apoiar a hipótese da hipoxia descrita por Park et al., 2016 (8). No entanto, a hipótese da hipoxia poderá não ter aplicação em todas as localizações de osteólise, já que condições como localização distal ou fatores vasculares facilitadores de hipoxia poderão ser necessários ao processo. Relativamente aos achados do estudo de Braun-Moscovici et al., 2008 (9) devemos ressaltar que o estudo foi conduzido numa população de Judeus e Árabes, o que poderá influenciar a concentração sérica de vitamina D devido aos trajés utilizados que condicionam menor exposição solar. No entanto, foi demonstrada a importância da modulação do sistema imunitário pela vitamina D noutras doenças imuno-mediadas que se apresentam com défices desta vitamina e a ES não será exceção (9).

O conhecimento das localizações de osteólise e das suas associações clínicas mais frequentes permitirá ao clínico estar mais atento a esta manifestação nos doentes com ES. Os resultados desta revisão apontaram para uma maior prevalência de AO, seguida de OM, principalmente nos doentes com ESD (21,29) e positividade para anti-Topo I (5,11,21,29,35). Tendo em conta a já reconhecida associação entre ESD e o anti-Topo I, a concomitância destes dois achados relativos aos anticorpos e subtipo cutâneo é consistente com o conhecimento prévio (2).

A análise da prevalência de osteólise deve ter em consideração a variação do tamanho e a origem da população em estudo já que centros de referência poderão apresentar um viés para doença mais grave (9,23). As prevalências relatadas de AO e OM foram heterogêneas, variando entre 5% e 70% no caso de AO. Relativamente a OM, o estudo mais recente relatou uma prevalência de apenas 8%, contrariamente a estudos mais antigos com uma população mais reduzida que relatam valores mais elevados (12,14–18). Além destas, outras localizações de osteólise foram parcamente avaliadas, sendo referidas apenas num estudo conforme sucede com osteólise da clavícula, das costelas, dos dedos dos pés e rádio distal (12), ou em dois estudos como na osteólise da ulna distal (12,21). Este défice alia-se à heterogeneidade dos valores reportados e características dos estudos, demonstrando a necessidade da investigação em torno da osteólise em diferentes localizações.

Os estudos que avaliaram a associação de osteólise com outras manifestações de ES focaram-se na AO. Foi relatada mais frequentemente associação com calcinose, úlceras digitais e maior duração da doença (8–10,21,24,25,29,30,33,34,36). Também a calcinose e úlceras digitais se revelaram fatores preditores de evolução de AO em análise multivariada (20). Estas associações não parecem aleatórias já que poderão ter uma base fisiopatológica comum com a osteólise, de acordo com os mecanismos previamente apresentados. Se a isquemia contribui para a osteólise, também tem sido estudada a contribuição do dano vascular para a calcinose (36). Além disso, a deposição de cálcio nos tecidos poderá relacionar-se com a reabsorção de cálcio e fosfato do osso que ocorre na osteólise, contribuindo a calcinose para a normalização dos valores séricos de cálcio, conforme os resultados de Braun-Moscovici et al., 2008 (9), em que o ionograma dos doentes não apresentava alterações. Por outro lado, a maior duração da doença gera fibrose mais exuberante (que motiva hipoxia) e défice de vitamina D mais pronunciado (que gera hiperparatiroidismo secundário), de acordo com os achados de Braun-Moscovici et al., 2008 (9) e Park et al., 2016 (8). Relativamente às úlceras digitais, estas constituem uma manifestação de doença vascular associada a isquemia (2). Este fluxo sanguíneo inadequado gera hipoxia que também contribui para a proliferação de osteoclastos e assim osteólise. Concomitantemente é de ressaltar a presença do possível tecido de granulação (traduzindo uma possível tentativa de osteogénese) na ecografia com *doppler*, assim como a presença de neoangiogénese na capilaroscopia, que poderão indicar uma tentativa por parte do organismo de contrariar a osteólise: recorde-se a importância do VEGF tanto para a osteoclastogénese como para a neoangiogénese (8,23,25). Esta possível relação fisiopatológica entre a osteólise e manifestações associadas é um achado bastante relevante desta revisão, dado que implica maior pertinência no estudo da fisiopatologia: poder-se-á revelar o tratamento não apenas da osteólise, mas de várias manifestações da ES.

Por outro lado, a manifestação de *puffy hands* pelos doentes associou-se negativamente à AO, o que faz sentido visto que esta manifestação é mais característica de fases iniciais da doença, ao contrário da AO que tende a manifestar-se em doentes com maior duração da mesma (9,11,21,24,29,34).

O reconhecimento do impacto da AO na vida dos doentes poderá ser influenciado pela incapacidade de responderem a questionários que exigem a utilização dos dedos (22), visto que a AO se associou a não preenchimento de questionários PRO's (22). Isto fomenta um carácter da AO paradoxalmente menos relevante para o clínico e para o investigador, já que as dificuldades destes doentes não são reportadas. Para combater este antagonismo, os profissionais de saúde devem ser instruídos a questionar, reportar e investigar as queixas músculo-esqueléticas dos doentes, fomentando a adesão em doentes com características propensas ao não preenchimento dos questionários. Desta forma, poderíamos compreender melhor os achados de Frech et al., 2021 (22) e Valenzuela et al., 2020 (36) e tomar medidas baseadas em dados mais fiéis à realidade.

Atualmente, a avaliação da gravidade da ES é realizada através da Escala de Medsger, uma ferramenta antiga que exige a realização de estudos já ultrapassados à luz da medicina atual. Deste modo, seria boa prática uma revisão desta escala. A AO constitui um potencial novo componente, já que o seu diagnóstico é acessível e barato e existe relação com a gravidade da ES (19). A ecografia é um exame simples, barato e seguro que demonstrou elevada sensibilidade para o diagnóstico de AO, pelo que a sua realização nestes doentes poderá representar uma mais-valia no futuro (23). Visto que a sua sensibilidade apenas foi reportada por 1 estudo, a sua utilidade na gestão do doente com AO deverá ser consolidada através de investigação e a sua aplicabilidade difundida.

Relativamente à OM, apenas Marcucci et al., 2009 (37) avaliaram se existiram correlações imagiológicas, com imagens de ressonância magnética oral. No entanto, não se verificou nenhuma associação estatisticamente significativa (37).

A avaliação da osteólise é dificultada pelo défice de escalas radiográficas validadas para este efeito. Perante a necessidade de utilização destas escalas, vários autores fizeram propostas e utilizaram-nas (8,24,25,34). Aliás, Sakchaikul et al., 2021 (11) aplicou a escala criada por Johnstone et al., 2012 (34). Assim, a avaliação acabou por ser realizada com recurso à criação e utilização de métodos não validados prejudicando a aquisição de conhecimento científico de qualidade. Além disso, todas as escalas que foram criadas pelos autores e apresentadas nesta revisão respeitam apenas à AO e não a outras localizações. Desta forma,

o investimento na criação e validação de escalas é indispensável para uma correta avaliação do doente com ES, assim como para o impulsionar a investigação nesta área.

Além das irregularidades devido ao déficit de escalas de avaliação radiográfica e escalas de avaliação da gravidade, verificou-se que as populações dos estudos eram heterogêneas, especialmente nos mais antigos. Os recentes critérios ACR/EULAR de 2013 (3) e Leroy & Medsger 2001 (38) permitiram a uniformização das populações a incluir e deverão constar nos critérios de inclusão em estudos futuros. É também notável o déficit de estudos de coorte que permitam avaliar corretamente a relação causa-efeito. Isto comprova-se pelo facto de apenas o estudo de coorte de Avouac et al., 2011 (20) permitir obter conclusões sobre a evolução/prognóstico de osteólise. Apesar de terem sido identificados fatores preditores de evolução de AO, não foram identificadas associações significativas para comprovar o seu valor prognóstico em análise multivariada (20). É premente a publicação de trabalhos que permitam uma correta avaliação longitudinal de modo a verificar estes achados e as suas implicações na gestão do doente.

Nesta revisão, não foram identificados estudos que avaliassem a eficácia de tratamentos direcionados à osteólise. Algumas terapêuticas utilizadas atualmente, apesar da pouca evidência e eficácia, são os inibidores dos canais de cálcio e os bifosfonatos (8,25). Considerando a importância da osteoclastogénese induzida pelo VEGF, o denosumab poderá revelar-se promissor (8). Novas terapêuticas poderão também incidir na estimulação de neoangiogénese e compensação da vasculopatia e neste sentido, a utilização de antagonistas dos recetores da endotelina e análogos das prostaglandinas têm vindo a ser estudados como potencialmente promissores (25).

No entanto, esta *scoping review* não está livre de limitações. Realça-se sobretudo a qualidade dos estudos: a maioria (93,5%) apresentava qualidade “razoável”, sendo que apenas 2 (6,5%) apresentavam “boa” qualidade (apêndice 2). Por outro lado, apenas uma minoria dos trabalhos identificados recorreu aos novos critérios de classificação ACR/EULAR 2013 (3), com sensibilidade e especificidade otimizadas, obrigando a uma interpretação criteriosa dos achados descritos pelos estudos mais antigos, alguns dos quais que não especificaram os critérios de classificação utilizados (apêndice 1).

## 5. Conclusão e perspectivas futuras

Esta *scoping review*, realizada de acordo com as recomendações PRISMA-ScR, resumiu a evidência atual sobre a osteólise nos doentes com ES:

- A localização e prevalência de osteólise foram os tópicos mais abordados pelos estudos, focados maioritariamente na AO.
- Os mecanismos fisiopatológicos da osteólise nos doentes com ES ainda não são completamente compreendidos.
- As principais associações foram estabelecidas entre AO e ESD, anti-Topo I, úlceras digitais, calcinose cutânea e/ou longa duração da doença. A calcinose e úlceras digitais poderão prever AO, mas o valor prognóstico da mesma não está esclarecido.
- Revelou-se necessário esclarecer o impacto de osteólise no preenchimento e valores dos questionários PRO.
- Identificou-se a necessidade de validar escalas radiográficas de avaliação de osteólise, assim como de clarificar o papel da ecografia no seu diagnóstico.
- Não se identificaram estudos que avaliassem a eficácia de tratamentos direcionados à osteólise.

As limitações desta revisão incluíram a qualidade dos estudos existentes e os critérios de inclusão heterogéneos. Reforça-se assim a necessidade de estudos multicêntricos e longitudinais sobre osteólise em várias localizações, recorrendo aos critérios de classificação mais recentes, com recurso a ferramentas de avaliação validadas.



## 6. Referências bibliográficas

1. Guerra MG, Fonseca DGD, Samões B, Videira T, Pinto P. Is botulinum toxin useful in systemic sclerosis related peripheral vasculopathy? A literature review. *Reumatol Clin.* 2021;17(6):357–363.
2. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(9):530-536.
3. 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. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:2737–2747.
4. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685–1699.
5. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Van Venrooij WJ, Høier-Madsen M, Wiik A, Petersen J. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1998;37(1):39-45.
6. Frech TM, Hess R, Biber J, Young J, Hardman A, Weeks H, et al. Can Routine Use of Patient-Reported Outcomes Help Guide Systemic Sclerosis Chronic Disease Care? *J Clin Rheumatol.* 2018;24(5):272–274.
7. Shah AA, Wigley FM. Often Forgotten Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):221–238.
8. Park JK, Fava A, Carrino J, Del Grande F, Rosen A, Boin F. Association of acroosteolysis with enhanced osteoclastogenesis and higher blood levels of vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68:201-209.
9. Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, Rozin A, Clements PJ, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2008; 35:2201-2205.
10. Zaghlol RS, Khalil SS, Almolla RM, El-Maghraby AM, Makarm WK. Acro-osteolysis and its relationship with bone mineral density and peripheral vascularity in premenopausal females with systemic sclerosis. *Indian J Rheumatol.* 2020;15(1):32-38.
11. Sakchaikul A, Chowchuen P, Foocharoen C, Thammaroj P. Prevalence and clinical association with acro-osteolysis in early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021; 39: 1093-1098.
12. Bassett LW, Blocka KLN, Furst DE, Clements PJ, Gold RH. Skeletal Findings in Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Am J Roentgenol.* 1981;136(6):1121-1126.
13. Marcucci M, Abdala N. Clinical and radiographic study of orofacial alterations in patients with systemic sclerosis. *Braz Oral Res.* 2009;23(1):82-88.

14. Marmary Y, Glaiss R, Pisanty S. Scleroderma: oral manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;52(1):32-37.
15. Seifert MH, Steigerwald JC, Cliff MM. Bone resorption of the mandible in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1975; 18(5):507-512.
16. White SC, Frey NW, Blaschke DD, Ross MD, Clements PJ, Furst DE, Paulus HE. Oral radiographic changes in patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma). *J Am Dent Assoc.* 1977;94(6):1178-1182.
17. Wood RE, Lee P. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 65(2): 172-178.
18. Yalcin ED, Avcu N, Uysal S, Arslan U. Evaluation of radiomorphometric indices and bone findings on panoramic images in patients with scleroderma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(1): e23–30.
19. Arana-Ruiz JC, Amezcua-Guerra LM. La acrosteólisis como indicador de gravedad en los pacientes con esclerosis sistémica. *Reumatol Clin.* 2016;12(5):263–266.
20. Avouac J, Mogavero G, Guerini H, Drapé JL, Mathieu A, Kahan A, Allanore Y. Predictive factors of hand radiographic lesions in systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):630–633.
21. Azarbani N, Javadzadeh A, Mohseni I, Jalali A, Andalib E, Poormoghim H. Association of Musculoskeletal and Radiological Features with Clinical and Serological Findings in Systemic Sclerosis: A Single-Centre Registry Study. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31(3):341–349.
22. Frech TM, VanBuren JM, Startup E, Assassi S, Bernstein EJ, Castelino FV, et al. Does hand involvement in systemic sclerosis limit completion of patient-reported outcome measures? *Clin Rheumatol.* 2021;40(3):965-971.
23. Freire V, Bazeli R, Elhai M, Campagna R, Pessis É, Avouac J, Allanore Y, Drapé JL, Guérini H. Hand and wrist involvement in systemic sclerosis: US features. *Radiology.* 2013;269(3):824-830.
24. Koutaissoff S, Vanthuyne M, Smith V, Langhe ED, Depresseux G, Westhovens R, et al. Hand Radiological Damage in Systemic Sclerosis: Comparison with a Control Group and Clinical and Functional Correlations. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(5):455–460.
25. Morardet L, Avouac J, Sammour M, Baron M, Kahan A, Feydy A, Allanore Y. Late Nailfold Videocapillaroscopy Pattern Associated with Hand Calcinosis and Acro-Osteolysis in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(3):366–373.
26. Motegi S, Sekiguchi A, Yonemoto Y, Mieda T, Chikuda H, Ishikawa O. Demographic and clinical characteristics of spinal calcinosis in systemic sclerosis: Possible association with peripheral angiopathy. *J. Dermatol.* 2019;46(1):33–36.

27. Ostojić P, Damjanov N, Pavlov-Dolijanovic S, Radunović G. Peripheral vasculopathy in patients with systemic sclerosis: Difference in limited and diffuse subset of disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;31(4):281-285.
28. Ostojić P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(4):453-457.
29. Sakata K, Kaneko Y, Yasuoka H, Takeuchi T. Association of radiographic findings in hand X-ray with clinical features and autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(1):113-118.
30. Sampaio-Barros MM, Castelo Branco LCM, Takayama L, Filho MAGP, Sampaio-Barros PD, Pereira RMR. Acroosteolysis and bone metabolism parameters distinguish female patients with limited systemic sclerosis with and without calcinosis: a case control study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):3189-3193.
31. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Clinical Pattern According to Cutaneous Subsets and Immunological Status. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):789-800.
32. Simeón-Aznar CP, Tolosa-Vilella C, Gabarró-Juliá L, Campillo-Grau M, del Castillo AG, Fonollosa-Plá V, Vilardell-Tarrés M. Systemic sclerosis sine scleroderma and limited cutaneous systemic sclerosis: similarities and differences. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32 (6 Suppl 86): S33-40.
33. Tolosa-Vilella C, Morera-Morales ML, Simeón-Aznar CP, Marí-Alfonso B, Colunga-Arguelles D, Callejas-Rubio JL, et al. Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: Clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):200-208.
34. Johnstone EM, Hutchinson CE, Vail A, Chevance A, Herrick AL. Acro-osteolysis in systemic sclerosis is associated with digital ischaemia and severe calcinosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(12):2234-2238.
35. Motegi S, Toki S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O. Demographic and clinical features of systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibodies. *J Dermatol.* 2015;42(2):189-192.
36. Valenzuela A, Baron M, Rodriguez-Reyna TS, Proudman S, Khanna D, Young A, et al. Calcinosis is associated with ischemic manifestations and increased disability in patients with systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):891-896.
37. Marcucci M, Abdala N. Analysis of the masseter muscle in patients with systemic sclerosis: a study by magnetic resonance imaging. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009;38(8):524-530.
38. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-1576.

39. Avouac J, Guerini H, Wipff J, Assous N, Chevrot A, Kahan A, Allanore Y. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1088-1092.
40. Satoh M, Kuwana M, Ogasawara T, Ajmani AK, Langdon JJ, Kimpel D, Wang J, Reeves HW. Association of autoantibodies to topoisomerase I and the phosphorylated (IIO) form of RNA polymerase II in Japanese scleroderma patients. *J Immunol.* 1994;153(12):5838-5848.
41. Valenzuela A, Baron M, Herrick AL, Proudman S, Stevens W, Rodriguez-Reyna TS, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):344-349.
42. Tas DA, Erken E, Sakalli H, Yucel AE. Evaluating hand in systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3581-3586.

## 7. Apêndice

### Apêndice 1. Características dos estudos incluídos e tópicos abordados.

**Tabela 9.** Características dos estudos incluídos e tópicos abordados.

Autor	Ano	Tipo de estudo	País de origem	Critérios de classificação	Subtipos cutâneos incluídos	Tamanho da amostra	FP	L/P	SC	Ac	NVC	M	P/P	PRO	ER	Eco
Arana-Ruiz et al. (19)	2016	CS	México	ACR 1980	Sem restrição	40		X				X				
Avouac et al. (20)	2011	Coorte	França	NR	Sem restrição	103		X	X	X			X			
Azarbani et al. (21)	2020	CS	Irão	ACR/EULAR 2013	Sem restrição	180		X	X	X		X				
Bassett et al. (12)	1981	CS	Estados Unidos da América	ACR 1980	Sem restrição	55		X								
Braun-Moscovici et al. (9)	2008	CS	Israel	ACR 1980	Sem restrição	60	X	X				X				
Frech et al. (22)	2021	Coorte	Estados Unidos da América	NR	NR	339 Doença <5A		X						X		

Autor	Ano	Tipo de estudo	País de origem	Critérios de classificação	Subtipos cutâneos incluídos	Tamanho da amostra	FP	L/P	SC	Ac	NVC	M	P/P	PRO	ER	Eco
Freire et al. (23)	2013	CC	França	Leroy & Medsger 2001	Sem restrição	44 casos 30 controlos		X								X
Jacobsen et al. (5)	1998	CS	Dinamarca	ACR 1980	Sem restrição	230				X						
Johnstone et al. (34)	2012	CS	Reino Unido	NR	Sem restrição	101			X	X		X				X
Koutaissoff et al. (24)	2011	CC	Bélgica	Leroy & Medsger 2001	Sem restrição	167 casos 168 controlos		X	X	X		X				X
Marcucci et al. (13) <sup>1</sup>	2009	CC	Brasil	NR	ESD	15 casos 10 controlos		X				X				
Marcucci et al. (37) <sup>1</sup>	2009	CC	Brasil	NR	ESD	15 casos 10 controlos		X				X				
Marmary et al. (14)	1981	CC	Israel	NR	NR	21 casos 8 controlos Só mulheres		X								
Morardet et al. (25)	2016	CS	França	ACR/EULAR 2013	Sem restrição	155		X	X	X	X	X				X

Autor	Ano	Tipo de estudo	País de origem	Critérios de classificação	Subtipos cutâneos incluídos	Tamanho da amostra	FP	L/P	SC	Ac	NVC	M	P/P	PRO	ER	Eco
Motegi et al. (35)	2015	CS	Japão	ACR 1980	Sem restrição	246				X						
Motegi et al. (26)	2019	CS	Japão	ACR/EULAR 2013	Sem restrição	159		X				X				
Ostojic et al. (27)	2004	CS	Servia e Montenegro	ACR 1980	Sem restrição	91		X	X							
Ostojic et al. (28)	2006	CS	Servia e Montenegro	NR	Sem restrição	105		X	X							
Park et al. (8)	2016	CC	Estados Unidos da América	ACR 1980 & CREST	Sem restrição	26 casos 14 controlos	X	X	X	X		X				X
Sakata et al. (29)	2020	CS	Japão	ACR 1980	Sem restrição	124		X	X	X		X				
Sakchaikul et al. (11)	2021	CS	Tailândia	ACR/EULAR 2013	Sem restrição	120 Doença < 4A		X	X	X		X				
Sampaio-Barros et al. (30)	2019	CC	Brasil	ACR/EULAR 2013	ESL	36 com calcinose 36 sem calcinose Só mulheres		X				X				

Autor	Ano	Tipo de estudo	País de origem	Critérios de classificação	Subtipos cutâneos incluídos	Tamanho da amostra	FP	L/P	SC	Ac	NVC	M	P/P	PRO	ER	Eco
Seifert et al. (15)	1975	CS	Estados Unidos da América	Medsgger & Masi 1971	Sem restrição	16		X								
Simeón-Aznar et al. (31)	2012	CS	Espanha	Leroy & Medsgger 2001	Sem restrição	916		X	X	X						
Simeón-Aznar et al. (32)	2014	Coorte	Espanha	Leroy & Medsgger 2001	ESS & ESL	231		X	X							
Tolosa-Vilella et al. (33)	2016	CS	Espanha	ACR 1980; Leroy & Medsgger 2001; ACR/EULAR 2013	Sem restrição	1326		X				X				
Valenzuela et al. (36)	2020	CS	Estados Unidos da América	ACR/EULAR 2013	Sem restrição	568						X		X		
White et al. (16)	1977	CC	Estados Unidos da América	Medsgger & Masi 1971	NR	35 casos 40 controlos		X								
Wood et al. (17)	1988	CC	Canadá	Medger & Masi 1971	Sem restrição	31 casos 30 controlos Só mulheres		X				X				

Autor	Ano	Tipo de estudo	País de origem	Critérios de classificação	Subtipos cutâneos incluídos	Tamanho da amostra	FP	L/P	SC	Ac	NVC	M	P/P	PRO	ER	Eco
Yalcin et al. (18)	2019	CC	Turquia	NR	NR	49 casos 51 controles		X								
Zaghlol et al. (10)	2020	CS	Emirados Árabes Unidos	ACR/EULAR 2013	ESD	30 Só mulheres pré-menopausa	X	X		X		X				

Amarelo – indicação de estudos que apesar de terem avaliado diferentes tópicos, na análise estatística não demonstraram resultados significativos. A-Anos; Ac – associação com anticorpos; ACR - *American College of Rheumatology*; ACR/EULAR - *American College of Rheumatology/European League against Rheumatism*; CC – caso-controle; CREST – calcinose, fenómeno de Raynaud, envolvimento esofágico, esclerodactilia e telangiectasia; CS – *cross-sectional*; ESD - Esclerose Sistêmica forma cutânea difusa; Eco – utilidade da ecografia; ER – escalas de avaliação radiográfica; ESS - Esclerose Sistêmica *sine scleroderma*; FP – mecanismos fisiopatológicos; L/P - localização e prevalência; ESL- Esclerose Sistêmica forma cutânea limitada; M – associação com outras manifestações; NR – não referido; NVC –relação com achados da capilaroscopia periungueal; P/P – preditores de evolução e valor como fator prognóstico; PRO – associação com questionários de *patient reported outcomes*; SC – associações com subtipo cutâneo. 1- Dados de localização/prevalência e associação com outras manifestações da doença coincidentes por se basearem na mesma amostra de estudo.

## Apêndice 2. Avaliação da qualidade dos artigos incluídos após seleção por texto integral.

**Tabela 10.** Avaliação da qualidade dos artigos incluídos após seleção por texto integral.

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Qualidade
Arana-Ruiz et al., 2016 cs (19)	S	S	NR	S	N	NA	NA	N	S	NA	S	N	NA	N	Razoável
Avouac et al., 2011 coorte (20)	S	N	NR	N	N	S	S	N	S	N	S	NR	S	S	Razoável
Azarbani et al., 2020 cs (21)	S	S	NR	S	N	NA	NA	N	S	NA	S	S	NA	S	Razoável
Bassett et al., 1981 cs (12)	S	S	NR	S	N	NA	NA	N	S	NA	N	NR	NR	N	Razoável
Braun-Moscovici et al., 2008 cs (9)	S	S	S	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	NR	NA	S	Razoável
Frech et al., 2021 coorte (22)	S	N	NR	N	N	N	S	N	S	S	S	N	NR	S	Razoável
Freire et al., 2013 cc (23)	S	S	N	S	S	S	NR	S	N	S	N	N	-	-	Razoável
Jacobsen et al., 1998 cs (5)	S	S	NR	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	NR	NA	N	Razoável
Johnstone et al., 2012 cs (34)	S	N	NR	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	NR	NA	S	Razoável
Koutaissoff et al., 2011 cc (24)	S	S	N	S	S	S	NR	NR	N	S	S	N	-	-	Razoável
Marcucci et al., 2009 cc (13)	S	N	N	NR	N	S	NR	NR	N	S	NR	N	-	-	Razoável
Marcucci et al., 2009cc (37)	S	N	N	NR	N	S	NR	NR	N	S	N	N	-	-	Razoável
Marmary et al., 1981 cc (14)	S	N	N	NR	N	S	NR	NR	N	S	N	N	-	-	Razoável
Morardet et al., 2016 cs (25)	S	S	NR	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	S	NA	S	Bom
Motegi et al., 2015 cs (35)	S	S	NR	S	N	NA	NA	N	S	NA	S	N	NA	N	Razoável
Motegi et al., 2019 cs (26)	S	S	NR	S	N	NA	NA	N	S	NA	S	N	NA	N	Razoável
Ostojic et al., 2004 cs (27)	S	S	NR	S	N	NA	NA	N	S	NA	S	NR	NA	N	Razoável
Ostojic et al., 2006 cs (28)	S	S	NR	S	N	NA	NA	N	S	NA	S	NR	NA	N	Razoável
Park et al., 2016 cc (8)	S	S	N	NR	N	S	NR	NR	S	S	NR	N	-	-	Razoável
Sakata et al., 2020 cs (29)	S	S	S	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	NR	NA	N	Razoável
Sakchaikul et al., 2021 cs (11)	S	S	NR	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	NR	NA	S	Razoável
Sampaio Barros et al., 2019 cc (30)	S	S	N	S	S	S	NR	NR	N	S	NR	N	-	-	Razoável

Seifert et al., 1975 cs (15)	S	N	NR	S	N	NA	NA	N	S	NA	S	NR	NA	N	Razoável
Simeón-Aznar et al., 2012 cs (31)	S	S	NR	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	NR	NA	S	Razoável
Simeón-Aznar et al., 2014 coorte (32)	S	S	S	S	N	S	S	N	S	NR	S	NR	NR	S	Razoável
Tolosa-Vilella et al., 2016 cs (33)	S	S	S	S	N	NA	NA	N	S	NA	S	NR	NA	S	Razoável
Valenzuela et al., 2020 cs (36)	S	S	S	N	N	NA	NA	N	S	NA	S	NR	NA	S	Razoável
White et al., 1977 cc (16)	S	S	N	S	S	S	NR	NR	N	S	S	N	-	-	Razoável
Wood et al., 1988 cc (17)	S	N	N	S	S	S	NR	S	N	S	N	N	-	-	Razoável
Yalcin et al., 2019 cc (18)	S	N	N	S	S	S	NR	NR	N	S	NR	N	-	-	Razoável
Zaghlol et al., 2020 cs (10)	S	S	NR	N	S	NA	NA	S	S	NA	S	NR	NA	S	Bom

Q - Questão; S- Sim; N - Não; NA – Não Aplicável; NR – Não Reportado; CC – caso-controlo; CS – *cross-sectional*;  
 Ferramentas disponíveis em <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

### Apêndice 3. Motivos de exclusão dos artigos excluídos após avaliação da qualidade.

**Tabela 11.** Motivos de exclusão dos artigos excluídos após avaliação da qualidade.

Estudo	Justificação
Avouac et al., 2006 (39)cc Sato et al., 1994 (40) cs Valenzuela et al., 2016 (41) Coorte	Inclusão de pacientes com síndromes de sobreposição, incluindo doença mista do tecido conjuntivo, sobreposições com miopatias inflamatórias e artrite reumatoide.
Tas et al., 2012 (42) cc	Análise estatística pouco clara, sem referência aos testes estatísticos realizados.

CC – caso-controlo; CS – *cross-sectional*; Ferramentas disponíveis em <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

