

**CRISTIANE MENDES DA SILVA**

**Características clínicas e laboratoriais de pacientes  
afro-brasileiros com esclerose sistêmica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção de  
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e  
Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

São Paulo

2019

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Cristiane Mendes da  
Características clínicas e laboratoriais de  
pacientes afro-brasileiros com esclerose sistêmica  
/ Cristiane Mendes da Silva. -- São Paulo, 2019.  
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências Médicas. Área de  
Concentração: Processos Imunes e Infecciosos.  
Orientador: Samuel Katsuyuki Shinjo.

Descritores: 1. Escleroderma sistêmico  
2. Autoanticorpos 3. Grupos étnicos 4. Grupo com  
ancestrais do continente africano 5. Grupo com  
ancestrais do continente europeu 6. Esclerodermia  
limitada 7. Esclerodermia difusa

USP/FM/DBD-033/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# **DEDICATÓRIA**

---

*Aos meus filhos, Victor e Pedro, que são minha fonte de amor e inspiração; alegria infinita que preenche minha vida.*

*Ao meu esposo, Marcelo, pelo companheirismo, pelo amor e pela parceria nesta longa e árdua jornada.*

*Aos meus pais, João Carlos e Rita, pelo exemplo de fé, luta, força e perseverança.*

*À minha irmã Tânia, minha grande amiga, companheira dos momentos difíceis e felizes.*

# **AGRADECIMENTOS**

---

*Ao Prof. Dr. Percival Degrava Sampaio-Barros pela riqueza de seus ensinamentos, compreensão, dedicação e pelo grande incentivo nos momentos de turbulência enfrentados durante essa jornada.*

*Ao Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo e a Profa. Dra. Suzana Beatriz Veríssimo de Mello, pela gentileza e importante contribuição a esta tese, permitindo que a mesma se tornasse possível.*

*À Profa. Dra. Vilma Viana, pelo acolhimento, pela disponibilidade, pela assistência científica e pelos valiosos ensinamentos.*

*À Profa. Dra. Eloisa Bonfá, pela importante assistência científica e pelo tempo dispendido, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.*

*À Profa. Dra. Sandra Pasoto pelo competente auxílio e contribuição.*

*Às profissionais Elaine Leon, Cleonice Bueno e Margarete Vendramini, pela assistência técnica e excelente companhia.*

*À Yoná Simões pela assistência técnica.*

*Aos Professores da clínica médica da Faculdade de Medicina – UNIFAL, Iara Baldim Rabelo Gomes, Robson Eugênio da Silva, Mirian Monteiro Castilho da Silveira, Luisa Patrícia Fogarolli Carvalho, Lays Fernandes Mesquita, Edvaldo José Rodrigues Cardoso, pelo apoio e por compreenderem minha ausência na reta final deste importante trabalho.*

*Aos Professores do Departamento de Estatística da UNIFAL, Dr. Denismar Alves Nogueira e Dra. Natália Silva Martins Fonseca, pela disponibilidade e auxílio na análise dos dados.*

# **NORMATIZAÇÃO ADOTADA**



Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

---

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	01
2	OBJETIVOS.....	13
3	PACIENTES E MÉTODOS .....	15
3.1	Pacientes .....	16
3.2	Características clínicas e demográficas.....	17
3.3	Análise dos autoanticorpos .....	18
3.4	Análise dos dados.....	19
4	RESULTADOS .....	21
4.1	Comparação entre pacientes afro-brasileiros e brancos com esclerose sistêmica.....	22
4.2	Comparação entre afro-brasileiros e brancos de acordo com a forma clínica da esclerose sistêmica.....	25
4.3	Análise de sobrevida .....	28
5	DISCUSSÃO.....	35
6	CONCLUSÃO .....	41
7	REFERÊNCIAS .....	43

**LISTAS**

---

ACA	Anticorpo anticentrômero
DPI	Doença pulmonar intersticial
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ES	Esclerose sistêmica
ESd	Esclerose sistêmica difusa
ESI	Esclerose sistêmica limitada
EUSTAR	Scleroderma Trials and Research Group
HP	Hipertensão pulmonar
RNA	Ribonucleic acid polymerase
U3-RNP	U3-ribonucleoproteína

Tabela 1 – Comparação entre as características demográficas e clínicas de 57 afro-brasileiros e 203 brancos com esclerose sistêmica .....	23
Tabela 2 – Comparação entre as características sorológicas de 57 afro-brasileiros e 203 brancos com esclerose sistêmica .....	25
Tabela 3 – Comparação entre as características clínicas e demográficas de pacientes afro-brasileiros e brancos com esclerose sistêmica de acordo com a forma clínica .....	26
Tabela 4 – Comparação entre as características laboratoriais de pacientes afro-brasileiros e brancos com esclerose sistêmica de acordo com a forma clínica .....	27
Tabela 5 – Taxas de risco estimadas por meio do modelo semiparamétrico de COX .....	29

Figura 6 – Fluxograma de distribuição entre os grupos.....	22
Figura 7 – Sobrevida acumulativa estimada por Kaplan-Meier por grupos étnicos.....	28

## **RESUMO**

---



Silva CM. *Características clínicas e laboratoriais de pacientes afro-brasileiros com esclerose sistêmica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Introdução:** Os afro-brasileiros compreendem um grupo de negros e pardos com uma ancestralidade diversa. Como as diferenças raciais podem estar associadas a apresentações distintas, torna-se relevante realizar uma análise de associações clínicas e sorológicas de pacientes afro-brasileiros com esclerose sistêmica (ES). **Objetivos:** Analisar a apresentação clínica e laboratorial, características demográficas e sobrevida dos afro-brasileiros com ES. **Métodos:** Foram avaliados soros de 260 pacientes adultos com ES (57 afro-brasileiros e 203 brancos). Pacientes com síndromes de sobreposição foram excluídos. Dados clínicos e demográficos foram obtidos de um banco de dados de registros eletrônicos. A análise laboratorial incluiu anti-CENP-A/CENP-B, Scl70, RNA polimerase III, Ku, fibrilarina, Th/To, PM/Scl75 e PM/Scl100 por *line immunoblotting* e anticorpos antinucleares por imunofluorescência indireta em células HEp-2. **Resultados:** Em relação aos brancos, os pacientes afro-brasileiros com ES apresentaram menor tempo de doença ( $9,0 \pm 5,4$  anos vs.  $11,3 \pm 7,5$  anos,  $P=0,001$ ), maior frequência do padrão nucleolar (28% vs. 13%,  $P=0,008$ ) e menores frequências do padrão centromérico (14% vs. 29%,  $P=0,026$ ) e CENP-B (18% vs. 34%,  $P=0,017$ ). Comparações adicionais entre grupos étnicos de acordo com a forma clínica revelaram que pacientes afro-brasileiros com ES difusa apresentaram maior frequência de hipertensão pulmonar ( $P=0,017$ ), envolvimento cardíaco

( $P=0,037$ ), padrão nucleolar ( $P=0,036$ ) e anticorpos antifibrilarina ( $P=0,037$ ). De maneira diferente foi observado para a forma limitada apenas uma menor frequência de envolvimento esofágico ( $P=0,050$ ) e padrão centromérico ( $P=0,049$ ). A análise de sobrevivência mostrou que os afro-brasileiros apresentaram maior mortalidade quando ajustados para sexo e forma clínica (risco relativo 3,65; intervalo de confiança de 95% 1,05-12,62,  $P=0,041$ ).

**Conclusão:** Os pacientes afro-brasileiros com ES, apesar de sua forte impressão de ancestralidade europeia, apresentam características distintas de acordo com a forma clínica e uma doença mais grave do que os brancos, com um padrão muito semelhante ao descrito para negros de outros países.

**Descritores:** escleroderma sistêmico, autoanticorpos; grupos étnicos, grupo com ancestrais do continente africano, grupo com ancestrais do continente europeu; esclerodermia limitada; esclerodermia difusa.

# **ABSTRACT**

---

Silva CM. *Clinical and laboratory features of African-Brazilian patients with systemic sclerosis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

**Introduction:** African-Brazilians comprise a group of blacks and “pardos” with a diverse ancestry. As racial differences can be associated with distinct presentations, it becomes relevant to assess the clinical and serological associations of African-Brazilians with systemic sclerosis (SSc). **Objectives:** To analyze clinical and laboratory presentation, demographic features and survival of Afro-Brazilians with SSc. **Methods:** Sera from 260 adult SSc patients (57 African-Brazilians and 203 whites) were evaluated. Patients with overlap syndromes were excluded. Clinical and demographic data were obtained from an electronic register database. Laboratory analysis included: anti-CENP-A/CENP-B, Scl70, RNA polymerase III, Ku, fibrillarin, Th/To, PM/Scl75 and PM/Scl100 by line immunoassay and antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence on HEp-2 cells. **Results:** In relation to whites, African-Brazilian patients with SSc presented shorter disease duration ( $9.0\pm 5.4$  years vs.  $11.3\pm 7.5$  years,  $P=0.001$ ), higher frequency of nucleolar pattern (28% vs. 13%,  $P=0.008$ ) and lower frequencies of centromeric pattern (14% vs. 29%,  $P=0.026$ ) and CENP-B (18% vs. 34%,  $P=0.017$ ). Further comparison of ethnic groups according to subsets revealed that African-Brazilian patients with diffuse SSc presented higher frequency of pulmonary hypertension ( $P=0.017$ ), heart involvement ( $P=0.037$ ), nucleolar pattern ( $P=0.036$ ) and anti-fibrillarin antibodies ( $P=0.037$ ). A different pattern was observed for the limited subset with solely a lower frequency of esophageal involvement ( $P=0.050$ ) and

centromeric pattern ( $P=0.049$ ). Survival analysis showed that African-Brazilians had a higher mortality, when adjusted for gender and clinical subset (relative risk 3.65, confidence interval 95% 1.05-12.62,  $P=0.041$ ). **Conclusion:** African-Brazilian patients with SSc, despite their strong imprint of European ancestry, have distinct characteristics according to clinical subset and an overall more severe disease than whites, with a pattern very similar to the described for blacks from other countries.

**Descriptors:** scleroderma, systemic; autoantibodies; ethnic groups; African Continental ancestry group; European Continental ancestry group; scleroderma, limited; scleroderma, diffuse.

# **1 INTRODUÇÃO**

---

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por acentuada fibrose da pele e de órgãos, além de disfunção vascular. A ES é uma doença heterogênea em relação aos fatores etiopatogênicos, apresentação clínica, extensão, gravidade dos órgãos envolvidos e anormalidades imunológicas.<sup>1</sup> A expressão clínica dos pacientes com ES vai desde a esclerose sistêmica limitada (ESl), na qual o espessamento da pele é relativamente restrito às extremidades e o envolvimento de órgãos costuma ser de menor gravidade, até a esclerose sistêmica difusa (ESd), na qual o acometimento de pele é extenso, podendo cursar com complicações viscerais precoces e potencialmente graves.<sup>2</sup>

A prevalência da doença, segundo um estudo francês, foi estimada em 158 por milhão de indivíduos.<sup>3</sup> Nos Estados Unidos, a prevalência foi inicialmente estimada em 242 casos por milhão de habitantes, com uma incidência anual de 19,3 novos casos por milhão de habitantes.<sup>4</sup> Nos Estados Unidos, negros são mais propensos a desenvolver ES do que brancos, apresentando maior gravidade e redução da sobrevida.<sup>4-7</sup> A idade de início é mais precoce e a forma difusa é mais frequente em negros do que em brancos.<sup>4,8</sup>

Publicações prévias sugerem que existem diferenças na apresentação clínica e na produção de autoanticorpos dependendo da etnia.<sup>9-12</sup> Pacientes afro-americanos com ES, além de exibirem idade mais precoce de início da doença, também costumam apresentar envolvimento visceral mais grave, representado principalmente por doença pulmonar intersticial (DPI), contribuindo para uma pior sobrevida, quando comparado aos pacientes

brancos com ES.<sup>4,7</sup> Influências ambientais e genéticas poderiam explicar as diferenças observadas entre pacientes negros e brancos com ES, e recentes estudos suportam a hipótese de que negros podem apresentar uma maior predisposição genética para determinadas doenças, incluindo a ES.<sup>13</sup>

Diferenças entre brancos e negros nas vias de sinalização da doença - como a expressão de *transforming growth factor*  $\beta$ 1 e caveolina-1, assim como a expressão de *hepatocyte growth factor* e *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* - têm sido demonstradas em negros com ES, assim como em negros saudáveis. Uma predisposição genética para fibrose poderia representar um papel na suscetibilidade das diferenças raciais.<sup>13</sup>

Uma característica importante da ES é a presença de anticorpos específicos dirigidos contra proteínas nucleares. O anticorpo anticentrômero (ACA), o anti-topoisomerase I (anti-Scl70), e o anti-RNA polimerase III são os mais importantes autoanticorpos específicos da ES e estão consistentemente relacionados a características clínicas distintas.<sup>1,14</sup> A presença do anti-Scl70 em geral está relacionada à doença pulmonar grave,<sup>14</sup> sendo mais frequente em afro-americanos,<sup>7,12</sup> enquanto o ACA geralmente apresenta melhor prognóstico e é mais comumente encontrado em caucasianos.<sup>15,16</sup>

Desde 1960, sabe-se que anticorpos antinucleares estão presentes no soro de pacientes com ES.<sup>17,18</sup> São encontrados em 75 a 95% dos pacientes, apresentando uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 54%, quando testados pela imunofluorescência indireta em células HEp-2.<sup>19</sup> Essa técnica é recomendada como primeiro *screening* devido a sua alta sensibilidade.<sup>14</sup> Pela imunofluorescência indireta é difícil identificar o anticorpo



antinuclear específico, pois os epítomos não podem ser bem definidos, exceto o ACA; portanto, técnicas adicionais, como ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), imunodifusão e imunoprecipitação, são necessárias para a confirmação dos anticorpos antinucleares.<sup>20</sup>

O ACA é o autoanticorpo mais frequentemente encontrado na ES e foi inicialmente descrito em 1980,<sup>21</sup> quando as células HEp-2 passaram a ser utilizadas como substrato para o anticorpo antinuclear. Subsequentemente, foi demonstrado que pacientes com ES com ACA positivo produziam autoanticorpos reconhecidos por *immunoblotting*, que reagem contra seis diferentes proteínas centroméricas, cada um exibindo funções distintas.<sup>20</sup> Essas seis nucleoproteínas centroméricas são conhecidas por estarem presentes no soro de pacientes com ES e são denominadas CENP-A e CENP-F.<sup>20</sup> Apesar dessas múltiplas proteínas, sabe-se que o CENP-B é o polipeptídeo alvo na maioria dos soros dos pacientes com ES com ACA positivo.<sup>22</sup>

O ACA é consideravelmente mais frequente em indivíduos brancos e do sexo feminino e menos frequente em indivíduos negros.<sup>23,24</sup> Sua positividade está fortemente associada à ocorrência de ESI, embora 5 a 7% de indivíduos possam desenvolver ESd.<sup>23</sup> Sua frequência varia de 20% - 30% e raramente é encontrado em pessoas saudáveis.<sup>25,26</sup> Quando encontrado em pessoas com fenômeno de Raynaud, pode predizer evolução para ES.<sup>27</sup>

Pacientes com ACA positivo apresentam melhor prognóstico em relação a outros autoanticorpos associados à ES. Além disso, o ACA é mais frequentemente visto na presença de envolvimento cutâneo limitado e também está correlacionado com a presença de calcinose e necrose digital isquêmica

em pacientes com ES.<sup>20,28,29</sup> A doença pulmonar ocorre em mais de 70% dos pacientes com ES, perdendo apenas para o esôfago na frequência de envolvimento visceral.<sup>30</sup> A presença do ACA tem sido associada com uma menor frequência e menor gravidade de fibrose intersticial pulmonar<sup>28,30,31</sup> e também com uma proteção para a crise renal esclerodérmica.<sup>23,32</sup>

Já os pacientes com ACA têm um risco aumentado de hipertensão pulmonar (HP).<sup>29</sup> Um estudo do EUSTAR (*Scleroderma Trials and Research Group*) demonstrou um aumento na frequência de HP isolada nos pacientes ACA positivos, comparado aos pacientes anti-ScI70 positivos. Em contraste, pacientes com anti-ScI70 positivo demonstraram uma frequência mais elevada de HP no contexto da fibrose pulmonar.<sup>23</sup>

Em 1979, foi descrita uma proteína 70 kDa básica, não lábil, ligada à cromatina e termicamente resistente ao calor, contra a qual são detectados autoanticorpos de pacientes com ES e inicialmente designada ScI70.<sup>33</sup> Análises subsequentes revelaram que essa resposta seria direcionada contra a topoisomerase I.<sup>34</sup>

O anti-ScI70 é encontrado em aproximadamente 40% dos pacientes com ES, porém, considerando diferenças étnicas, a prevalência pode variar de 28% a 70%.<sup>20,31</sup> Esses autoanticorpos praticamente não são vistos em controles saudáveis ou em parentes não afetados com a ES, nem em pacientes com outras doenças difusas dos tecido conjuntivo ou fenômeno de Raynaud primário.<sup>35-37</sup> Tal como acontece com o ACA, a presença de anti-ScI70 em um paciente inicialmente avaliado para o fenômeno de Raynaud

pode conferir um aumento na possibilidade de desenvolvimento futuro para ES.<sup>27</sup>

Os anticorpos anti-Scl70 têm valor prognóstico nos pacientes com ES. A associação clínica mais consistente dos anticorpos anti-Scl70 é ESd.<sup>4,15,16,20</sup> Anticorpos anti-Scl70 são encontrados em 37% dos pacientes com ESd e em menos de 10% dos pacientes com ESI.<sup>20</sup>

Uma das principais causas de morte em pacientes com ES é o envolvimento pulmonar. Até 50% dos pacientes com ES que desenvolvem fibrose pulmonar terão anti-Scl70 positivo.<sup>20</sup> Além disso, uma maior taxa de insuficiência cardíaca direita em associação com doença pulmonar restritiva contribuem para maior mortalidade.<sup>14</sup> Numa coorte de sul-africanos predominantemente negros, a DPI apresentou um mau prognóstico, ocorrendo principalmente em pacientes com ESd. Por outro lado, nesse estudo, a presença de ACA era protetora contra a DPI.<sup>38</sup>

A coexistência do anti-Scl70 e do ACA é rara, estando presente em menos de 0,5% de todos os pacientes com ES.<sup>39</sup>

O anticorpo anti-RNA polimerase III, junto com o anti-Scl70 e o anticentrômero, contribui para os critérios classificatórios para o diagnóstico da ES<sup>40</sup> e geralmente está associado à forma difusa e à crise renal.<sup>41,42</sup>

Steen (2005) demonstrou uma prevalência de 25% de crise renal em pacientes com anti-RNA polimerase III em contraste com outros 12% de pacientes com ESd.<sup>24</sup> Os anticorpos anti-RNA polimerase III são encontrados em cerca de 40% dos pacientes com ESd e, assim como anti-Scl70, estão

correlacionados com uma maior taxa de mortalidade relacionada na ES.<sup>43</sup> Entretanto, apesar da associação com crise renal, a sobrevida é melhor do que naqueles com anti-Scl70 ou antifibrilarina.<sup>44</sup>

A frequência desses anticorpos varia conforme a região geográfica, sendo encontrados em 4% dos franceses e 25% dos americanos com a doença.<sup>45</sup> Foi descrita uma associação altamente significativa entre os anticorpos anti-RNA polimerase III e a insuficiência cardíaca direita sem associação com fibrose pulmonar (provavelmente relacionada à HP) que é responsável pelo aumento da mortalidade.<sup>43</sup> Outro trabalho envolvendo 505 australianos mostrou que pacientes fortemente positivos para anti-RNA polimerase III detectados por *line immunoblotting* tiveram maior risco de ectasia vascular antral e menor risco de dismotilidade esofágica, sugerindo a utilidade da subclassificação e estratificação da doença na interpretação dos autoanticorpos.<sup>46</sup>

Outros anticorpos contra um ou mais autoantígenos incluem anti-Ku, fibrilarina, Th/To, NOR90 e PM/Scl e podem ser encontrados associados a correlações clínicas distintas.<sup>1,14</sup>

A antifibrilarina é altamente específica para a forma difusa, e sua frequência em afro-americanos com ES é relatada como variando de 17% em comparação com 4% em pacientes caucasianos.<sup>16</sup> Ainda foram relatados HP, idade mais precoce de início da doença e maior frequência de envolvimento cutâneo difuso.<sup>47</sup> Pacientes afro-americanos com antifibrilarina tiveram pericardite, idade de início mais precoce, maior frequência de úlceras digitais e envolvimento gastrointestinal grave.<sup>47</sup> De forma contraditória, por seu grau de

envolvimento dos órgãos, o anticorpo antifibrilarina não foi associado com uma taxa de mortalidade mais elevada, embora aqueles que morreram tenham apresentado HP.<sup>47,48</sup>

O anticorpo antifibrilarina foi isolado pela primeira vez em 1985 por técnicas de imunoprecipitação. O autoantígeno principal é a fibrilarina, que é uma proteína básica de peso molecular de 34 kDa e um componente do complexo nucleolar U3-ribonucleoproteína (U3-RNP).<sup>49</sup>

Antifibrilarina também tem sido descrita em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, doença indiferenciada do tecido conjuntivo e com fenômeno de Raynaud primário.<sup>50</sup>

Anti-Th/To está presente em um pequeno número de pacientes e está associado à forma limitada.<sup>51</sup> Estudos anteriores demonstraram uma associação com HP isolada e fibrose pulmonar, levando a uma pior sobrevida.<sup>24</sup>

O anti-Th/To foi reconhecido em 1983<sup>52,53</sup> e está presente em cerca de 2-5% dos pacientes com ES, sendo talvez mais comum no Japão e quase nunca é visto em pacientes saudáveis (menos de 1%).<sup>43</sup> Há relatos da presença desse autoanticorpo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite e fenômeno de Raynaud primário.<sup>50</sup>

Devido à baixa frequência de anticorpos anti-Th/To, poucos estudos têm abordado seu significado clínico. Um estudo mostra que nenhuma característica clínica em particular foi associada com anti-Th/To.<sup>43</sup> Em outro, os pacientes com anti-Th/To positivo apresentam um pior prognóstico, com uma

menor frequência de comprometimento articular, porém com uma maior taxa de envolvimento do intestinal, de edema difuso dos dedos e um maior risco de sobrevida reduzida em 10 anos, principalmente relacionada à hipertensão arterial pulmonar.<sup>51</sup> Em outro estudo, pacientes com ESI e anti-Th/To positivo apresentaram envolvimento cutâneo, vascular e gastrintestinal mais sutis; mais frequentemente apresentam certas características tipicamente observadas na ESd, como fibrose pulmonar e crise renal esclerodérmica, bem como redução da sobrevida.<sup>29</sup>

Os anticorpos anti-PM/Scl foram os primeiros a serem caracterizados em 1977 e inicialmente foram identificados nos pacientes com síndrome de sobreposição com polimiosite.<sup>54</sup> Anticorpos anti-PM/Scl consistem em 11 a 16 polipeptídios com duas proteínas, uma de 75 kDa e outra de 100 kDa, que foram identificadas como sendo os componentes antigênicos principais.<sup>55</sup>

A frequência de anti-PM/Scl varia entre grupos étnicos diferentes, variando entre cerca de 3% dos pacientes com ES e 8% dos pacientes caucasianos com miosite.<sup>52,54</sup> No entanto, um estudo com 275 japoneses com ES não observou a presença desse anticorpo,<sup>31</sup> enquanto que em mestiços sua frequência chegou a 12% sem nenhuma associação clínica específica.<sup>56</sup>

Os anticorpos anti-PM/Scl estão associados à forma limitada e à síndrome de sobreposição, que leva a um curso mais benigno e crônico da doença.<sup>57</sup>

Ku (Ku70/80) é uma proteína de ligação ao DNA abundante que desempenha um papel fundamental no reparo do DNA.<sup>58,59</sup> Anticorpos anti-Ku foram inicialmente descritos em 1981 por Mimori et al. em pacientes com síndrome de sobreposição de esclerodermia-polimiosite.<sup>60</sup> Posteriormente, foram descritos em grande painel de doenças do tecido conectivo, incluindo ES, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e polimiosite.<sup>61-63</sup> Diferentes séries de pacientes com ES com anti-Ku positivo em todo o mundo também apresentaram correlações clínicas distintas associadas principalmente à miosite.<sup>64-66</sup>

Na prática diária, apenas o ACA, anti-Scl70 e anti-RNA polimerase III são realizados rotineiramente. Os demais autoanticorpos são pesquisados por técnicas de difícil manuseio, inviabilizando sua pesquisa rotineira. Assim, a disponibilidade de um ensaio prático e rápido para detectar a maioria desses anticorpos secundários pode ser muito útil no diagnóstico de pacientes com ES.<sup>67</sup>

Villalta et al. (2012) analisaram a acurácia e o valor preditivo de um perfil de 13 autoanticorpos pela técnica de *line immunoblotting* de detecção simultânea e perceberam ser um método mais útil e eficiente do que a imunoprecipitação tradicional para detectar autoanticorpos antinucleolares na prática rotineira, melhorando consideravelmente a sensibilidade no diagnóstico da ES.<sup>67</sup>

No Brasil, poucos estudos abordaram a frequência desses autoanticorpos e compararam as características entre os grupos étnicos. Dois estudos brasileiros, um com 66 pacientes<sup>68</sup> e outro com 96 pacientes,<sup>69</sup>

mostraram que a prevalência e o perfil das associações clínicas de autoanticorpos em pacientes brasileiros com ES são semelhantes aos encontrados na literatura. Uma grande coorte brasileira envolvendo 947 pacientes não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação à sobrevida quando comparados brancos com afro-brasileiros, mas os pacientes apresentaram pior prognóstico se tivessem ESd, sexo masculino e escore modificado de Rodnan maior que 20; no entanto, nesse estudo, não foi avaliada a presença de autoanticorpos.<sup>70</sup>

Há uma estimativa de 208 milhões e meio de habitantes no Brasil<sup>71</sup> e, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 7% dos brasileiros identificaram sua cor ou raça como preta; 43,6%, como parda; e 48,7%, como branca. Para efeitos estatísticos, o IBGE classifica como população negra a soma dos pretos e pardos.<sup>72</sup> Uma meta-análise em 38 diferentes populações brasileiras mostrou que os ancestrais europeus são os principais contribuintes para o *background* genético dos brasileiros, seguidos pelos ancestrais africanos e ameríndios. No contexto da América Latina, o Brasil tem a 5ª contribuição para europeus, a 12ª para o componente africano e a 10ª para a ascendência ameríndia.<sup>73</sup>

Há relatos muito limitados sobre a influência da raça em pacientes com ES latino-americanos com características distintas em mestiços mexicanos<sup>56</sup> e nenhum dado para pacientes afro-brasileiros com ES. Levando em consideração que o grau de miscigenação no Brasil é muito alto, este trabalho oferece uma oportunidade única para melhorar nosso entendimento sobre o impacto de fatores étnicos em pacientes negros brasileiros com ES.



Portanto, investigamos se as características clínicas e laboratoriais distintas entre negros e brancos relatados em outras populações com ES permanecem neste contexto.

## **2 OBJETIVOS**

---

- Comparar as características clínicas, demográficas e laboratoriais da ES entre afro-brasileiros e brancos;
- Avaliar se as formas clínicas da ES (limitada e difusa) influenciam a caracterização clínica, demográfica e laboratorial de pacientes afro-brasileiros e brancos com ES;
- Avaliar a sobrevida dos pacientes afro-brasileiros e brancos com ES.

## **3 PACIENTES E MÉTODOS**

### **3.1 Pacientes**

De um total de 328, foram avaliados 260 pacientes adultos consecutivos com ES em seguimento no Ambulatório de Esclerodermia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brasil. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CAPPesq, número 1.627.446).

Os dados demográficos e clínicos dos pacientes foram avaliados de 2000 a 2011 em uma plataforma de banco de dados de registros eletrônicos. Todos os pacientes preencheram os critérios de classificação de American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism 2013 para ES.<sup>40</sup> Pacientes com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren ou miosite em sobreposição com a ES foram excluídos. O início da doença foi definido de acordo com a idade em que ocorreu a primeira manifestação não-Raynaud da ES.

Grupos étnicos foram considerados por autorrelato e foram classificados como brancos (com ascendência europeia) e afro-brasileiros (incluindo mulatos/mestiços, isto é, originários a partir da mistura de brancos e negros, e pacientes negros de ascendência sem mistura); os pacientes que não conseguiram se encaixar em nenhum dos dois grupos étnicos estabelecidos foram excluídos da análise.

### **3.2 Características clínicas e demográficas**

Foram consideradas as variáveis idade, gênero, etnia, idade de início da doença, tempo de duração da doença e manifestações clínicas relacionadas à doença.

O envolvimento de órgãos clínicos atribuível à ES foi determinado de acordo com os seguintes critérios:

- (1) calcinose: calcificações subcutâneas da pele observadas no exame físico ou por radiografia da área afetada;
- (2) telangiectasias: vasos sanguíneos superficiais dilatados visíveis, com colapso sob pressão e preenchimento lento quando a pressão é liberada;
- (3) úlceras digitais: úlceras ou cicatrizes distais à articulação interfalangeana proximal que não sejam decorrentes de trauma;
- (4) articulação: artrite e/ou atrito tendíneo;
- (5) esôfago: hipomotilidade ou redução da pressão do esfíncter esofágico inferior, causando refluxo gastroesofágico e dispepsia avaliados por esofagograma, manometria ou endoscopia;
- (6) intestinos: diarreia devido a supercrescimento bacteriano intestinal, dismotilidade intestinal, pseudo-obstrução ou perda de sangue gastrointestinal resultante de telangiectasia da mucosa;

(7) DPI: definida por fibrose ou sinais de vidro fosco na tomografia computadorizada de alta resolução ou diminuição da capacidade vital forçada < 70%;

(8) HP: definida pela pressão arterial pulmonar média > 25 mmHg por cateterismo cardíaco ou pressão sistólica da artéria pulmonar > 40 mmHg pelo ecocardiograma;

(9) coração: definido como insuficiência cardíaca congestiva esquerda (fração de ejeção < 45%) ou pericardite por ecocardiograma, arritmia ou defeito de condução;

(10) rim: “crise renal”, definida como hipertensão maligna associada à insuficiência renal rapidamente progressiva sem qualquer outra causa;

(11) neurológica: definida como polineuropatia por eletroneuromiografia.

A magnitude e a gravidade do espessamento da pele foram avaliadas pelo *escore* cutâneo modificado de Rodnan, que analisa 17 sítios anatômicos, graduados de 0 (pele normal) a 3 (espessamento intenso da pele).<sup>74</sup>

### **3.3 Análise dos autoanticorpos**

As amostras de soro foram obtidas a partir de soroteca armazenada no Laboratório de Imunidade Humoral II da Disciplina de Reumatologia da

Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo - SP, que está sob a responsabilidade da Profa. Dra. Eloisa Bonfá, com seu consentimento prévio.

Foram analisadas quanto à presença de anticorpos antinucleares por imunofluorescência indireta em células HEp-2 utilizando o mesmo substrato. Os padrões do anticorpo antinuclear foram determinados por dois técnicos experientes.

O perfil de autoanticorpos foi verificado utilizando um *kit* comercial [*Systemic Sclerosis (Nucleoli) Autoantibody Profile Euroline (IgG)*, Euroimmun Medizimische Labor diagnostika, AG], seguindo as instruções do fabricante. Esse *kit* inclui um conjunto de autoantígenos direcionados, relacionados à ES, fixados em tiras de membrana: Scl70, CENP-A/CENP-B, RNA polimerase III, Ku, fibrilarina, Th/To, NOR90, RP11/RP155 e PM-Scl75 / PM-Scl100. Os resultados foram interpretados cegamente ao estado clínico com base na intensidade do sinal da imunorreatividade para os diferentes antígenos fixados nas tiras, conforme detectado pelo software EUROLinScan: negativo (sem sinal), limítrofe (+) e positivo (sinal variando de + a +++).

### **3.4 Análise dos dados**

O teste *T* foi aplicado para variáveis contínuas, qui-quadrado e teste exato de *Fisher* para comparação das frequências. Para estimar as curvas de sobrevivência foi utilizado o estimador produto-limite de Kaplan-Meier e as curvas foram comparadas entre si por meio do teste de *log rank*. Para estimar



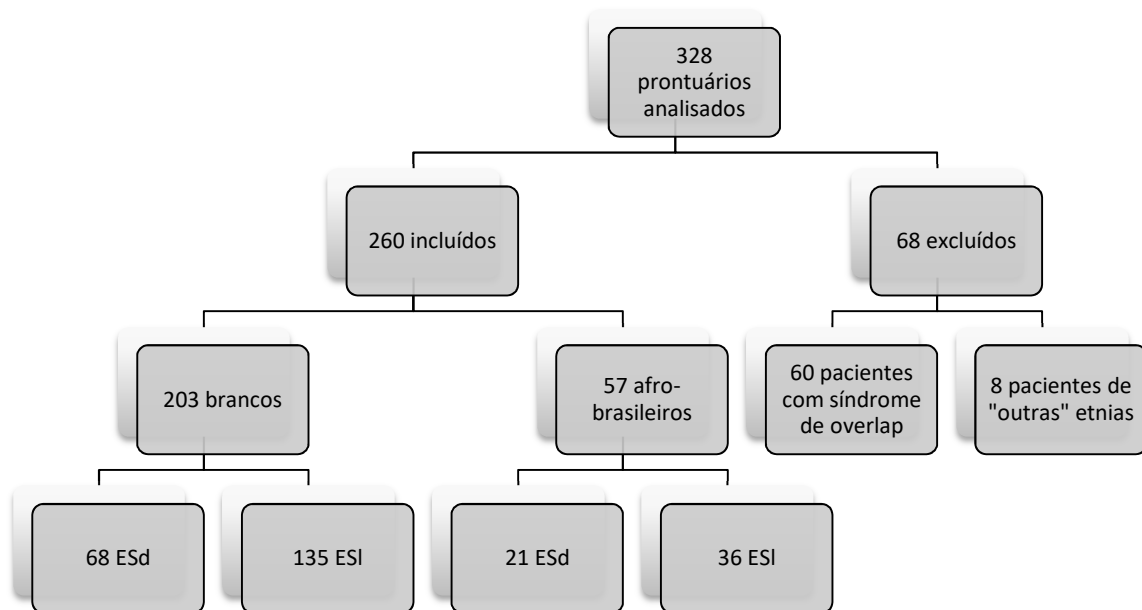
os efeitos das covariáveis na sobrevida dos pacientes portadores de ES foi ajustado o modelo de regressão semiparamétrico de COX. A análise do risco proporcional foi utilizada para examinar a contribuição independente da mortalidade pela etnia. Inicialmente ajustou-se um modelo considerando diversas covariáveis (presença de anti-Sc170, antifibrilarina, envolvimento pulmonar, envolvimento cardíaco, tempo de doença, idade, forma clínica e gênero) e o modelo final foi composto somente das covariáveis que foram significativas (gênero e forma clínica). Valores de  $P \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes com intervalo de confiança de 95%. Toda a análise estatística foi realizada na versão 23 do programa SPSS.

## **4 RESULTADOS**

---

#### 4.1 Comparação entre pacientes afro-brasileiros e brancos com esclerose sistêmica

Foram estudados 260 pacientes com ES, incluindo 57 afro-brasileiros e 203 brancos (Figura 1).



**Figura 1 – Fluxograma de distribuição entre os grupos**

As características demográficas e clínicas desses pacientes estão ilustradas na Tabela 1. Pacientes afro-brasileiros com ES apresentaram menor duração da doença ( $9,0 \pm 5,4$  anos vs.  $11,3 \pm 7,5$  anos,  $P = 0,001$ ), assim como uma tendência estatística para uma idade mais precoce de início da doença ( $40,0 \pm 12,2$  anos vs.  $41,9 \pm 14,6$  anos,  $P = 0,056$ ), quando comparados com os pacientes brancos. Ambos os grupos étnicos apresentaram predomínio de ES limitada.

**Tabela 1 – Comparação entre as características demográficas e clínicas de 57 afro-brasileiros e 203 brancos com esclerose sistêmica**

	Afro-brasileiros (n=57)	Branco (n=203)	OR (IC95%)	P
<b>DEMOGRÁFICO</b>				
Idade de início da doença (anos), DP	40,0 (±12,2)	41,9 (±14,6)	1,51 (0,83-2,76)	0,056
Tempo de doença (anos), DP	9,0 (±5,4)	11,3 (±7,5)	1,64 (0,85-3,15)	<b>0,001</b>
Gênero feminino (%)	50 (88)	183 (90)	1,02 (0,92-1,14)	0,595
<b>CLÍNICO</b>				
Escore de Rodnan Modificado (média), DP	10,4 (±13,1)	9,6 (±11,3)	1,17 (0,61-2,26)	0,097
Forma difusa (%)	21 (37)	68 (34)	0,90 (0,61-1,34)	0,638
Forma limitada (%)	36 (63)	135 (67)	1,05 (0,84-1,31)	
Fenômeno de Raynaud (%)	57 (100)	200 (99)	0,98 (0,96-1,00)	1,000
Úlcera digital (%)	41 (72)	134 (66)	0,91 (0,75-1,11)	0,400
Calcinose (%)	8 (14)	40 (20)	1,40 (0,69-2,82)	0,330
Telangiectasia (%)	30 (53)	130 (64)	1,21 (0,93-1,58)	0,118
Articular (%)	16 (28)	37 (18)	0,64 (0,39-1,07)	0,103
Esôfago (%)	50 (88)	186 (92)	1,05 (0,94-1,16)	0,368
Intestino (%)	5 (9)	19 (9)	1,06 (0,41-2,73)	0,892
DPI (%)	41 (72)	144 (71)	0,98 (0,82-1,18)	0,884
HP (%)	8 (14)	26 (13)	0,93 (0,43-1,90)	0,808
Coração (%)	9 (16)	23 (11)	0,71 (0,35-1,46)	0,365
Rim (%)	2 (3,5)	1 (0,5)	0,14 (0,13-1,52)	0,122*
Neurológico (%)	4 (7)	15 (7)	0,94 (0,30-2,97)	0,924
Morte (%)	5 (9)	6 (3)	3,14 (0,92-10,69)	0,055

DP: desvio padrão; DPI: doença pulmonar intersticial; HP: hipertensão pulmonar; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio.

Fenômeno de Raynaud (99% vs. 100%), envolvimento esofágico (88% vs. 92%), DPI (72% vs. 71%) e úlceras digitais (72% vs. 66%) foram as manifestações clínicas mais comumente encontradas em ambos os grupos de

pacientes. A tendência a maior frequência de morte em afro-brasileiros em relação aos brancos também foi observada (9% vs. 3%,  $P = 0,055$ ).

Comparações adicionais das características sorológicas dos dois grupos (Tabela 2) revelaram que a frequência de anticorpo antinuclear foi alta e comparável em ambos os grupos (88% vs. 88%,  $P = 0,994$ ). O padrão de anticorpo antinucleolar foi significativamente mais frequente em afro-brasileiros (28% vs. 13%,  $p = 0,008$ ), enquanto o padrão de anticorpo anticentromérico foi mais frequente em brancos (29% vs. 14%,  $P = 0,026$ ). Outros padrões como nuclear homogêneo/nucleolar (16% vs. 21%,  $P = 0,410$ ), nuclear homogêneo (16% vs. 12%,  $P = 0,492$ ), nuclear pontilhado (11% vs. 10%,  $P = 0,968$ ) e pontilhado fino denso (2% vs. 1%,  $P = 0,526$ ) apresentaram frequências menores e comparáveis entre os grupos. Com relação aos anticorpos específicos para ES apenas o CENP-B foi menos frequente nos afro-brasileiros (18% vs. 34%,  $P = 0,017$ ), com uma tendência semelhante para CENP-A (18% vs. 30%,  $P = 0,079$ ).

**Tabela 2 – Comparação entre as características sorológicas de 57 afro-brasileiros e 203 brancos com esclerose sistêmica**

	Afro-brasileiros (n=57)	Branco (n=203)	OR] IC95%	P
Anticorpo antinuclear	50 (88)	178 (88)	1,00 (0,89-1,11)	0,994
Centromérico (%)	8 (14)	58 (29)	2,00 (1,03-4,01)	<b>0,026</b>
Nucleolar (%)	16 (28)	27 (13)	2,50 (1,25-5,15)	<b>0,008</b>
Autoanticorpos				
Anti-Scl70 (%)	17 (30)	62 (31)	1,02 (0,65-1,61)	0,900
Anti-CENP-B (%)	10 (18)	69 (34)	1,93 (1,06-3,51)	<b>0,017</b>
Anti-CENP-A (%)	10 (18)	59 (30)	1,66 (0,91-3,04)	0,079
Anti-RNA polymerase III (%)	2 (4)	10 (5)	1,40 (0,31-6,22)	0,652
Anti-PM/Scl75 (%)	7 (12)	27 (13)	1,08 (0,50-2,36)	0,830
Anti-PM/Scl100 (%)	4 (7)	11 (5)	0,77 (0,25-2,33)	0,647
Antifibrillarina (%)	8 (14)	23 (11)	0,80 (0,38-1,70)	0,578
Anti-Th/To (%)	1 (2)	11 (5)	3,08 (0,40-23,42)	0,244
Anti-Ku (%)	3 (5)	7 (3)	0,65 (0,17-2,45)	0,529

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio.

#### 4.2 Comparação entre afro-brasileiros e brancos de acordo com a forma clínica da esclerose sistêmica

A comparação dos parâmetros demográficos e clínicos em pacientes afro-brasileiros e brancos de acordo com a forma clínica da ES são mostrados nas Tabelas 3 e 4.

Pacientes afro-brasileiros com ES difusa apresentaram maior frequência de HP (24% vs. 6%;  $P = 0,017$ ) e envolvimento cardíaco (24% vs. 7%;  $P = 0,037$ ) e tendência a menor tempo de doença ( $8,9 \pm 4,7$  anos vs.  $10,5 \pm 7,1$  anos,  $P = 0,076$ ) e maior mortalidade (19% vs. 6%;  $P = 0,069$ ) do que os

brancos. O primeiro grupo apresentou maior frequência do padrão nucleolar (33% vs. 13%,  $P = 0,036$ ) e anticorpos antifibrilarina (24% vs. 7%,  $P = 0,037$ ).

**Tabela 3 – Comparação entre as características clínicas e demográficas de pacientes afro-brasileiros e brancos com esclerose sistêmica de acordo com a forma clínica**

	Forma difusa (n=89)			Forma limitada (n=171)		
	Afro-brasileiros (n=21)	Brancos (n = 68)	<i>P</i>	Afro-brasileiros (n=36)	Brancos (n=135)	<i>P</i>
<b>DEMOGRÁFICO</b>						
Idade de início da doença (anos), DP	37,4 (±13,3)	35,1 (±14,2)	0,611	41,6 (±11,5)	45,4 (±13,6)	0,249
Tempo de doença (anos), DP	8,9 (±4,7)	10,5 (±7,1)	0,076	9,0 (±5,9)	11,6 (±7,8)	<b>0,007</b>
Gênero feminino (%)	16 (76)	56 (82)	0,530	34 (94)	127 (94)	0,933
<b>CLÍNICO</b>						
Escore de Rodnan Modificado (média), DP	21,5 (±12,7)	19,8 (±11,3)	0,351	3,5 (±3,5)	4,1 (±6,6)	0,758
Fenômeno de Raynaud (%)	21 (100)	68 (100)	-	36 (100)	132 (98)	1,000
Úlcera digital (%)	16 (76)	52 (77)	0,979	25 (69)	82 (61)	0,338
Calcinose (%)	3 (14)	12 (18)	0,719	5 (14)	28 (21)	0,355
Telangiectasia (%)	9 (43)	40 (59)	0,199	21 (58)	90 (67)	0,352
Articular (%)	6 (29)	9 (13)	0,101	10 (28)	28 (21)	0,367
Esôfago (%)	21 (100)	62 (91)	0,329*	29 (81)	124 (92)	<b>0,050</b>
Intestino (%)	4 (19)	8 (12)	0,393	1 (3)	11 (8)	0,262
DPI (%)	18 (86)	55 (81)	0,614	23 (64)	89 (66)	0,819
HP (%)	5 (24)	4 (6)	<b>0,017</b>	3 (8)	22 (16)	0,230
Coração (%)	5 (24)	5 (7)	<b>0,037</b>	4 (11)	18 (13)	0,723
Rim (%)	2 (10)	1 (2)	0,137*	0 (0)	0 (0)	-
Neurológico (%)	3 (14)	6 (9)	0,468	1 (3)	9 (7)	0,377
Morte (%)	4 (19)	4 (6)	<b>0,069</b>	1 (3)	2 (1,5)	0,510

DP: desvio padrão; DPI: doença pulmonar intersticial; HP: hipertensão pulmonar.

Pacientes afro-brasileiros com ES limitada apresentaram menor tempo de doença ( $9,0 \pm 5,9$  anos vs.  $11,6 \pm 7,8$  anos,  $P = 0,007$ ), com menor frequência de acometimento esofágico (81% vs. 92%;  $P = 0,05$ ) comparado aos pacientes brancos. Anticorpos anticentroméricos (22% vs. 40%,  $P = 0,049$ ) foram menos frequentemente detectados em afro-brasileiros com a forma limitada, com uma tendência similar de menor frequência para anti-CENP-B (28% vs. 45%,  $P = 0,060$ ).

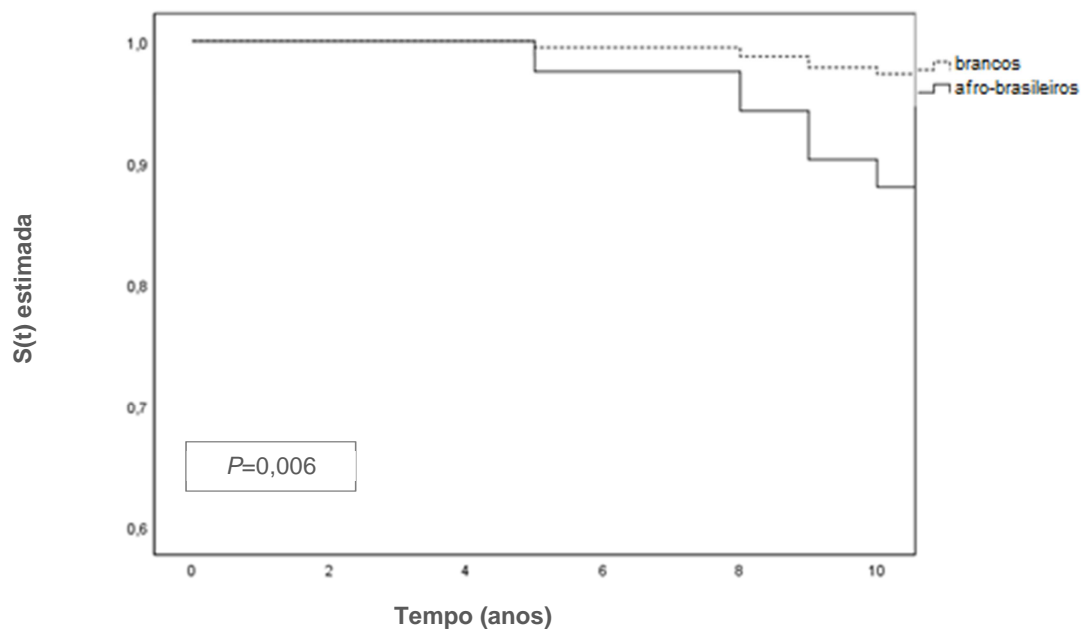
**Tabela 4 – Comparação entre as características laboratoriais de pacientes afro-brasileiros e brancos com esclerose sistêmica de acordo com a forma clínica**

	Forma difusa (n = 89)			Forma limitada (n = 171)		
	Afro-brasileiros (n=21)	Brancos (n=68)	<i>P</i>	Afro-brasileiros (n=36)	Brancos (n=135)	<i>P</i>
Anticorpo antinuclear	17 (81)	57 (84)	0,759	33 (92)	121 (90)	0,717
Centromérico (%)	0 (0)	4 (6)	0,569	8 (22)	54 (40)	<b>0,049</b>
Nucleolar (%)	7 (33)	9 (13)	<b>0,036</b>	9 (25)	18 (13)	0,088
Autoanticorpos						
Anti-Scl70 (%)	8 (38)	35 (52)	0,284	9 (25)	27 (20)	0,527
Anti-CENP-B (%)	0 (0)	8 (12)	0,099	10 (28)	61 (45)	0,060
Anti-CENP-A (%)	0 (0)	5 (7)	0,334	10 (28)	54 (40)	0,169
Anti-RNA pol III (%)	2 (10)	6 (9)	0,922	0 (0)	4 (3)	0,580
Anti-PM-Scl75 (%)	1 (5)	9 (13)	0,282	6 (17)	18 (13)	0,621
Anti-PM-Scl100 (%)	1 (5)	3 (4)	1,000	3 (8)	8 (6)	0,601
Antifibrillarina (%)	5 (24)	5 (7)	<b>0,037</b>	3 (8)	18 (13)	0,417
Anti-Th/To (%)	0 (0)	2 (3)	1,000	1 (3)	9 (7)	0,377
Anti-Ku (%)	1 (5)	2 (3)	0,559	2 (6)	5 (4)	0,618



### 4.3 Análise de sobrevida

No seguimento, 11 pacientes morreram (6 brancos e 5 afro-brasileiros). A taxa de sobrevida cumulativa foi de 98% e 96% para brancos e 97% e 79% para afro-brasileiros em 5 anos e 10 anos, respectivamente (*log rank*  $P = 0,006$ ). Após considerar a COX em um modelo não ajustado, os afro-brasileiros tiveram um risco relativo (RR) de morte significativamente maior do que os brancos (risco relativo 4,73, IC 95% 1,38 - 16,17,  $P = 0,013$ ) (Figura 2).



**Figura 2 – Sobrevida acumulativa estimada por Kaplan-Meier por grupos étnicos**

Quando ajustados por gênero e forma clínica, os afro-brasileiros mantiveram uma taxa de mortalidade maior em comparação aos brancos (risco relativo 3,65, IC 95% 1,05 - 12,62,  $P = 0,041$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5 – Taxas de risco estimadas por meio do modelo semiparamétrico de COX**

<b>Covariável</b>	<b>Categoria</b>	<b>Risco relativo (IC95%)</b>	<b>P</b>
Etnia	Afro-brasileiros (n=57)	3,45 (1,05-25,19)	0,041
Gênero	Masculino (n=27)	8,35 (2,38-29,31)	0,001
Forma clínica	ESd (n=89)	6,0 (1,42-25,19)	0,014

ESd: esclerose sistêmica difusa; ESl: esclerose sistêmica limitada IC: intervalo de confiança.

## **5 DISCUSSÃO**

---

O presente estudo mostrou que há grandes diferenças nas apresentações clínicas e sorológicas entre os pacientes afro-brasileiros e brancos. Sugere, além disso, que esses perfis clínicos distintos podem variar de acordo com a forma clínica da doença e com os diferentes autoanticorpos específicos.

O censo nacional de 2010 mostrou que a população brasileira é composta por 50,6% de afro-brasileiros (43,6% “pardos” e 7,0% negros não miscigenados), 48,7% de brancos e 0,7% de índios e ascendência asiática. Os “pardos” são originados da miscigenação entre brancos e negros.<sup>72</sup> A grande população de ascendência negra, por sua vez, originou-se da significativa miscigenação de escravos africanos trazidos para o Brasil entre os séculos XVI e XIX com a população branca de ancestralidade predominantemente europeia. Essa enorme “migração” de diversas populações africanas, predominantemente da África Ocidental para a Europa e as Américas (especialmente o Brasil e os Estados Unidos), contribuiu para o conjunto genético significativamente heterogêneo dessas populações negras.<sup>75</sup> Isso se manifesta pela ascendência genômica europeia predominante (> 70%) em brancos brasileiros, independentemente da região geográfica, e pela média de quase 40% de ancestralidade genômica europeia em afro-brasileiros com um alcance de 68,6% a 42,2%.<sup>76</sup>

Sabe-se que diferenças étnicas podem influenciar a apresentação da doença entre populações distintas.<sup>16,23,31,45,77</sup> Embora a maioria dos estudos se concentre em uma população predominantemente caucasiana de ES,<sup>46,78</sup> relatos enfocando populações negras mostraram uma doença mais grave em

afro-americanos.<sup>11,12,79</sup> Pequenos estudos em populações da África subsaariana são raros, analisando pacientes negros da África do Sul<sup>80</sup> e da Nigéria.<sup>81</sup>

A análise dos dados demográficos mostrou semelhanças e diferenças entre afro-brasileiros e afro-americanos. A porcentagem do primeiro grupo nessa coorte foi de 22%, enquanto a porcentagem de afro-americanos variou, em diferentes estudos: 6,4% (3148 pacientes), na coorte de Pittsburgh;<sup>12</sup> 9,4% (2217 pacientes), na coorte de Johns Hopkins;<sup>11</sup> 17% (168 pacientes), na do Texas<sup>16</sup> e 22,8% (105 pacientes) na da Flórida.<sup>9</sup> Para ambos os grupos étnicos, o sexo feminino foi super-representado em comparação ao masculino. Em contraste com os afro-americanos, nos quais a ESd é o subtipo dominante,<sup>11,12,16,79</sup> na coorte afro-brasileira a ESI foi mais frequente em ambos os grupos étnicos. No entanto, os afro-brasileiros com a forma clínica difusa também tiveram uma duração mais curta da doença e uma tendência de início precoce da idade.<sup>11,12</sup>

Uma vantagem do presente estudo é a análise de centro único, permitindo uma definição mais uniforme dos parâmetros clínicos e o mesmo método laboratorial para a análise de autoanticorpos. Usamos *line immunoblotting*, e esse método foi descrito como mais prático e eficiente do que a imunoprecipitação tradicional para detectar anticorpos antinucleares na prática de rotina, melhorando consideravelmente a sensibilidade no diagnóstico da ES.<sup>67</sup>

Curiosamente, com esse desenho de estudo, descobrimos que a HP e o envolvimento cardíaco eram mais frequentes na forma difusa da ES em

afro-brasileiros, uma associação previamente conhecida observada em algumas coortes afro-americanas.<sup>79,82</sup> A gravidade da HAP em diferentes etnias foi analisada em um estudo com 160 pacientes consecutivos com ES (131 brancos e 29 afro-americanos) da coorte do Johns Hopkins. Pacientes afro-americanos apresentaram pior classe funcional associada à pior sobrevida em comparação com pacientes brancos (62% vs. 73% em 2 anos, e 26% vs. 44% em 5 anos).<sup>83</sup> Nosso grupo também mostrou que o teste de caminhada de 6 minutos pode estar afetado em pacientes com ES, com pacientes afro-brasileiros caminhando a distâncias mais curtas do que brancos.<sup>84</sup>

A etnia afro-americana é reconhecida como um dos principais fatores significativos associados à DPI em pacientes com ES.<sup>6</sup> Essa maior prevalência de acometimento pulmonar em pacientes negros com ES parece estar diretamente ligada à expressão de autoanticorpos. A coorte de Pittsburgh comparou 203 afro-americanos com 2945 caucasianos e mostrou que afro-americanos com anti-Scl70 positivo apresentaram uma frequência mais elevada de DPI que caucasianos,<sup>12</sup> o que foi confirmado por outros estudos em afro-americanos<sup>79</sup> e sul-africanos.<sup>38</sup> A falta de associação de DPI e afro-brasileiros em nossa coorte é consistente com a ausência de maior frequência de anti-Scl70 nesse grupo de pacientes.

Uma importante diferença sorológica entre os pacientes afro-brasileiros e brancos, também observada no presente estudo, é o achado da associação do padrão nucleolar com a população negra e o padrão centromérico com os pacientes brancos com ES.<sup>9,44,79</sup>

Entre os outros autoanticorpos, apenas a antifibrilarina apresentou resultados significativos, pois foi associada a pacientes afro-brasileiros com ES difusa com padrão nucleolar, HP e envolvimento cardíaco. Essa prevalência mais alta em pacientes afro-americanos com ES já foi descrita,<sup>12,44</sup> e um estudo multicêntrico específico nos Estados Unidos com 278 pacientes afro-americanos mostrou uma associação entre antifibrilarina e menor idade de início da doença, úlceras digitais, diarreia e pericardite, assim como o antígeno leucocitário humano DRB1 \* 0804.<sup>47</sup> Os outros autoanticorpos específicos da ES, incluindo anti-RNA polimerase III, estavam presentes em menos de 5% dos pacientes estudados, não permitindo qualquer análise estatística. Um estudo recente que analisou uma grande coorte multicêntrica de 1000 pacientes com ES nos Estados Unidos descobriu que anti-RNA polimerase III, anti-Th/To e anti-PM/Scl não diferiram significativamente entre os grupos étnicos.<sup>85</sup>

É importante salientar que a diversidade étnica com uma alta proporção de ancestralidade europeia não reverteu o pior prognóstico observado para afro-brasileiros, o que está de acordo com os achados em distintos estudos afro-americanos.<sup>11,12,79</sup> Na coorte de Pittsburgh (3148 pacientes), as curvas de sobrevida foram significativamente piores em afro-americanos (66% em 5 anos e 51% em 10 anos) quando comparados aos brancos (75% em 5 anos e 60% em 10 anos).<sup>12</sup> A taxa de mortalidade em 10 anos na coorte do Johns Hopkins (2.217 pacientes) foi de 43% entre os afro-americanos e 35% entre os brancos.<sup>11</sup>

Outro estudo, brasileiro, composto de 96 pacientes com ES, não analisou a influência da etnia na ES, devido ao baixo número de pacientes afro-

brasileiros (20 pacientes - 22%).<sup>69</sup> Esse estudo tem algumas limitações, incluindo o pequeno número de afro-brasileiros (57 pacientes) e a definição de afro-brasileiro de acordo com pelo menos um ancestral africano entre pais e avós.<sup>86</sup> Além disso, o impacto do status socioeconômico não foi avaliado nesse estudo e é uma variável de confusão relevante na compreensão das disparidades de saúde.

A complementação da caracterização clínica, demográfica e laboratorial mostrada neste estudo deve incluir futuramente a avaliação da predisposição genética e da expressão de vias de sinalização, capazes de representar importante papel na suscetibilidade das diferenças raciais das distintas doenças autoimunes.



## **6 CONCLUSÃO**

---

Os pacientes afro-brasileiros com ES, apesar da alta frequência de ancestralidade europeia, apresentam características distintas em relação aos brancos.

Os afro-brasileiros apresentaram menor tempo de doença e tendência à maior mortalidade e anticorpo antinucleolar, porém sem associação com autoanticorpo específico, enquanto os brancos apresentaram associação com o padrão centromérico e anti-CENP-B.

Quando comparadas as formas clínicas, pacientes afro-brasileiros com a ESd tiveram uma apresentação mais grave, caracterizada por maior frequência de HP, envolvimento cardíaco, padrão nucleolar, antifibrilarina e óbito, enquanto que menor frequência de envolvimento esofágico e anticorpos anticentroméricos foi observada em afro-brasileiros com a ESI.

Pacientes afro-brasileiros ainda apresentaram menor sobrevida em relação aos brancos, mantendo risco elevado de mortalidade quando ajustados por gênero e forma clínica.

## **7 REFERÊNCIAS**

---

1. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6: 112–16.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N WF. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988; 15: 202–5.
3. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, et al. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology*. 2004; 43: 1129–37.
4. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2246–55.
5. Krishnan E, Furst DE. Systemic sclerosis mortality in the United States: 1979-1998. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20: 855–61.
6. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: Associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Care Res*. 2007; 57: 318–26.
7. Greidinger EL, Flaherty KT, White B, et al. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest*. 1998; 114: 801–7.
8. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, et al. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006; 33: 263–8.

9. Krzyszczyk M, Li Y, Ross SJ, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related antibodies. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 1333–39.
10. Nashid M, Khanna PP, Furst DE, et al. Gender and ethnicity differences in patients with diffuse systemic sclerosis-analysis from three large randomized clinical trials. *Rheumatology*. 2011; 50: 335–42.
11. Gelber AC, Manno RL, Shah AA, et al. Race and association with disease manifestations and mortality in scleroderma : A 20-year experience at the Johns Hopkins Scleroderma Center and review of the literature. *Med (United States)*. 2013; 92: 191–205.
12. Steen V, Domsic RT, Lucas M, et al. A Clinical and Serologic Comparison of African American and Caucasian Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2013; 64: 2986–94.
13. Silver R, Bogatkevich G, Tourkina E, et al. Racial Differences between Blacks and Whites with Systemic Sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 24: 642–48.
14. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2003; 5: 80–93.
15. McNeilage LJ, Youngchaiyud U, Whittingham S. Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1989; 32: 54–60.
16. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US

- ethnic groups: A comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum.* 2001; 30: 332–46.
17. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989; 44: 93–151.
  18. Beck JS, Anderson JR, Gray KG, et al. Antinuclear and precipitating autoantibodies in progressive systemic sclerosis. *Lancet (London, England).* 1963; 2: 1188–90.
  19. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, et al. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 434–44.
  20. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003; 49: 399–412.
  21. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 617–25.
  22. Earnshaw WC, Machlin PS, Bordwell BJ, et al. Analysis of anticentromere autoantibodies using cloned autoantigen CENP-B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84: 4979–83.
  23. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: A report from the EULAR

- Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 754–63.
24. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35: 35–42.
25. Vázquez-Abad D, Russell CA, Cusick SM, et al. Longitudinal study of anticentromere and antitopoisomerase-I isotypes. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995; 74: 257–70.
26. Chan HL, Lee YS, Hong HS, et al. Anticentromere antibodies (ACA): clinical distribution and disease specificity. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19: 298–302.
27. Wollersheim H, Thien T, Hoet MH, et al. The diagnostic value of several immunological tests for anti-nuclear antibody in predicting the development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Invest.* 1989; 19: 535–41.
28. Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 196–203.
29. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, et al. A comparison between anti-TH/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 203–9.
30. Kane GC, Varga J, Conant EF, et al. Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): relation to classification based on extent of skin

- involvement or autoantibody status. *Respir Med.* 1996; 90: 223–30.
31. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, et al. Racial differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 902–6.
32. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 487–95.
33. Douvas AS, Achten M, Tan EM. Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. *J Biol Chem.* 1979; 254: 10514–22.
34. Shero JH, Bordwell B, Rothfield NF, et al. Antibodies to topoisomerase I in sera from patients with scleroderma. *J Rheumatol Suppl.* 1987; 14 Suppl 1: 138–40.
35. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *Am J Med.* 1997; 103: 242–8.
36. Aeschlimann A, Meyer O, Bourgeois P, et al. Anti-Scl-70 antibodies detected by immunoblotting in progressive systemic sclerosis: specificity and clinical correlations. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 992–7.
37. Basu D, Reveille JD. Anti-scl-70. *Autoimmunity.* 2005; 38: 65–72.
38. Ashmore P, Tikly M, Wong M, et al. Interstitial lung disease in South Africans with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2018; 38: 657–62.



39. Ruffatti A, Calligaro A, Ferri C, et al. Association of anti-centromere and anti-Scl 70 antibodies in scleroderma. Report of two cases. *J Clin Lab Immunol.* 1985; 16: 227–9.
40. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2737–47.
41. Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, et al. ANTI-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 15–20.
42. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: Analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2425–32.
43. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, et al. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001; 28: 2454–9.
44. Steen VD, Reveille JD, Solomon DH, et al. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35: 35–42.
45. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, et al. Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2007; 34: 104–9.

46. Patterson KA, Roberts-Thomson PJ, Lester S, et al. Interpretation of an extended autoantibody profile in a well-characterized Australian systemic sclerosis (Scleroderma) cohort using principal components analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 3234–44.
47. Sharif R, Fritzler MJ, Mayes MD, et al. Anti-Fibrillarin Antibody in African American Patients with Systemic Sclerosis: Immunogenetics, Clinical Features, and Survival Analysis. *J Rheumatol.* 2012; 38: 1622–30.
48. Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, et al. Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 1157–62.
49. Lischwe MA, Ochs RL, Reddy R, et al. Purification and partial characterization of a nucleolar scleroderma antigen (Mr = 34,000; pI, 8.5) rich in NG,NG-dimethylarginine. *J Biol Chem.* 1985; 260: 14304–10.
50. Van Eenennaam H, Vogelzangs JHP, Bisschops L, et al. Autoantibodies against small nucleolar ribonucleoprotein complexes and their clinical associations. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130: 532–40.
51. Okano Y, Medsger TA. Autoantibody to Th ribonucleoprotein (nucleolar 7-2 RNA protein particle) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1822–8.
52. Kipnis RJ, Craft J, Hardin JA. The analysis of antinuclear and antinucleolar autoantibodies of scleroderma by radioimmunoprecipitation assays. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1431–7.
53. Reimer G, Steen VD, Penning CA, et al. Correlates between

- autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 525–32.
54. Reichlin M, Maddison PJ, Targoff I, et al. Antibodies to a nuclear/nucleolar antigen in patients with polymyositis overlap syndromes. *J Clin Immunol.* 1984; 4: 40–4.
55. Brouwer R, Egberts WTMV, Hengstman GJD, et al. Autoantibodies directed to novel components of the PM/Scl complex, the human exosome. *Arthritis Res.* 2002; 4: 134–38.
56. Rodriguez-Reyna TS, Hinojosa-Azaola A, Martinez-Reyes C, et al. Distinctive autoantibody profile in Mexican Mestizo systemic sclerosis patients. *Autoimmunity.* 2011; 44: 576–84.
57. Marguerie C, Bunn CC, Copier J, et al. The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. *Medicine (Baltimore).* 1992; 71: 327–36.
58. Schild-Poulter C, Su A, Shih A, et al. Association of autoantibodies with Ku and DNA repair proteins in connective tissue diseases. *Rheumatology.* 2008; 47: 165–71.
59. Lieber MR, Ma Y, Pannicke U, et al. The mechanism of vertebrate nonhomologous DNA end joining and its role in V(D)J recombination. *DNA Repair (Amst).* 2004; 3: 817–26.
60. Mimori T, Akizuki M, Yamagata H, et al. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in

- sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J Clin Invest*. 1981; 68: 611–20.
61. Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, et al. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: Clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol*. 2002; 29: 1393–97.
62. Belizna C, Henrion D, Beucher A, et al. Anti-Ku antibodies: Clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev*. 2010; 9: 691–94.
63. Lakota K, Thallinger GG, Sodin-Semrl S, et al. International cohort study of 73 anti-Ku-positive patients: Association of p70/p80 anti-Ku antibodies with joint/bone features and differentiation of disease populations by using principal-components analysis. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14:R2.
64. Rozman B, Čučnik S, Sodin-Semrl S, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: A European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1282–86.
65. Hoa S, Hudson M, Troyanov Y, et al. Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: Clinical associations. *Med (United States)*. 2016; 93:35(e4713).
66. Graf SW, Hakendorf P, Lester S, et al. South Australian Scleroderma Register: Autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis*. 2012; 15: 102–9.
67. Villalta D, Imbustaro T, Di Giovanni S, et al. Diagnostic accuracy and

- predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 114–20.
68. Skare TL, Fonseca AE, Luciano AC, et al. Autoanticorpos em esclerodermia e sua associação ao perfil clínico da doença. Estudo em 66 pacientes do sul do Brasil. *An Bras Dermatol.* 2011; 86: 1075–81.
69. Müller CDS, Paiva S, Azevedo VF. Autoantibody profile and clinical correlation in a group of patients with systemic sclerosis in southern Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 51(4): 314-24.
70. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: Analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol.* 2012; 39: 1971–78.
71. Paulo S, Marques C. IBGE, Diretoria de Pesquisas (DPE), Coordenação de População e Indicadores Sociais (COPIIS). Tábua Completa de Mortalidade - 2013.
72. IBGE. Censo Demográfico 2010. Características da População e dos Domicílios. *Inst Bras Geogr e Estatística.* 2010; 48.
73. Rodrigues de Moura R, Coelho AVC, de Queiroz Balbino V, et al. Meta-analysis of Brazilian genetic admixture and comparison with other Latin America countries. *Am J Hum Biol.* 2015; 27: 674–80.
74. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA Jr, Masi AT, D'Angelo WA, Lachenbruch PA, Grau RG SJ. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J*

- Rheumatol.* 1998; 25: 84–8.
75. Tishkoff SA, Williams SM. Genetic analysis of African populations: Human evolution and complex disease. *Nat Rev Genet.* 2002; 3: 611–21.
76. Pena SDJ, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One.* 2011; 6: e17063.
77. Proudman SM, Huq M, Stevens W, et al. What have multicentre registries across the world taught us about the disease features of systemic sclerosis? *J Scleroderma Relat Disord.* 2017; 2: 169–82.
78. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: An analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1355–60.
79. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American cohort Analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database. *Medicine (Baltimore).* 2017; 51: e8980.
80. Tager RE, Tikly M. Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans. *Rheumatology.* 1999; 38: 397–400.
81. Adelowo OO, Oguntona S. Scleroderma (systemic sclerosis) among Nigerians. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 1121–25.
82. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, et al. Racial differences in scleroderma

- among women in Michigan. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 734–42.
83. Blanco I, Mathai S, Shafiq M, et al. Severity of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in African Americans. *Med (United States)*. 2014; 93: 177–85.
84. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest.* 2007; 131: 217–22.
85. Nandiwada SL, Peterson LK, Mayes MD, et al. Ethnic differences in autoantibody diversity and hierarchy: More clues from a us cohort of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2016; 43: 1816–24.
86. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis Care Res.* 2016; 68: 1736–41.