



Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde



Esclerodermia

Revisão da literatura e caracterização da população observada na consulta de Reumatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Universidade da Beira Interior
Covilhã | Portugal

Paula Cristina Fonseca Martins Magro

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

8 de Junho de 2009



Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde



Esclerodermia

Revisão da literatura e caracterização da população observada na consulta de Reumatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Universidade da Beira Interior
Por Covilhã | Portugal

Paula Cristina Fonseca Martins Magro

Orientado por

Dr.^a Margarida Oliveira

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

8 de Junho de 2009



Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sobre a orientação científica da Dr.^a Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira, Directora de Serviço de Reumatologia do CHCB e Docente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.



RESUMO

Esclerodermia

Revisão da literatura e caracterização da população observada na consulta de Reumatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Paula Cristina Fonseca Martins Magro

Introdução: A Esclerose Sistémica é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por lesões vasculares e microvasculares generalizadas e pelo aumento da deposição de componentes da matriz na pele e nos órgãos internos, particularmente nos pulmões, coração, rim e tracto gastro-intestinal. Este estudo visa caracterizar uma amostra de pacientes com esta patologia que, embora rara, apresenta uma elevada morbidade e mortalidade.

Objectivo: Proponho-me a fazer um estudo da população seguida na Consulta de Reumatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira com esta patologia, procurando avaliar as características epidemiológicas da amostragem; as etiologias passíveis de ligação com esta doença; o tempo até ao diagnóstico; o padrão de auto-anticorpos; as manifestações cutâneas, vasculares e das diferentes apresentações sistémicas desta doença; avaliação da patologia de órgão alvo de acordo com os meios complementares de diagnóstico recomendados e, finalmente, aplicação de escalas de severidade e actividade da doença, assim como questionários para a avaliação da qualidade de vida e incapacidade nestes pacientes.

Métodos: Foram identificados oito pacientes com Esclerose Sistémica (ES) na Consulta de Reumatologia do CHCB. Foi então elaborado um questionário com vista à caracterização das manifestações clínicas, assim como aplicados os questionários padronizados SF-36 e HAQ. Foram então revistos os Exames Complementares de Diagnóstico nos respectivos processos clínicos. Após a colheita de todos os dados foi realizado um tratamento de forma descritiva, justificável pela reduzida amostragem do estudo.

Resultados: A amostragem é constituída por 8 doentes (6 com ES Limitada e 2 com ES Difusa), sendo que 7 destes são do sexo feminino. A média de idades é de 63,62 anos (55-77 anos) e a média de anos de evolução da doença nesta população é de 16,25 anos (8-34 anos). O tempo médio até ao diagnóstico foi de 12,37 anos. As manifestações clínicas mais comuns são as cutâneas e as vasculares e são também as de aparecimento mais precoce. As manifestações clínicas indicadoras de atingimento de órgão são escassas a nível pulmonar, cardíaco e renal para toda a amostra, comparativamente ao nível de envolvimento detectado nos exames complementares de diagnóstico. Os pacientes com ES difusa apresentam mais manifestações sistémicas que os pacientes com ES limitada. As manifestações vasculares e pulmonares são as que apresentam graus mais elevados de



severidade da doença. Sete pacientes apresentam doença activa segundo a aplicação do índice de actividade da doença. Os índices de incapacidade avaliados através do HAQ foram mais elevados para a ESD, com maiores dificuldades ao nível das actividades da vida diária. As médias dos componentes físicos e mentais do SF-36 estiveram abaixo dos controlos saudáveis.

Discussão: A reduzida amostragem, embora se encontre dentro dos valores de prevalência descritos para esta patologia, é uma das principais limitações à discussão do estudo. O tempo até ao diagnóstico é muito longo, o que confirma as dificuldades diagnósticas nesta patologia. Os clínicos devem estar atentos às manifestações iniciais, que podem ser frustrantes, atrasando em muito a detecção precoce e tratamento atempado do atingimento de órgão alvo.

Conclusões: É necessária uma avaliação multifacetada e sistemática nesta patologia, para que a detecção mais precoce desta doença e do atingimento de cada órgão alvo seja cada vez mais uma realidade.

Palavras-chave: Esclerose Sistémica, Esclerodermia, Esclerose Sistémica Limitada, Esclerose Sistémica Difusa.



ABSTRACT

Systemic Sclerosis

Bibliographical Review and characterization of the population followed in the Rheumatology Consult in Centro Hospitalar Cova da Beira

Paula Cristina Fonseca Martins Magro

Introduction: Systemic Sclerosis (SS) is a generalized disorder of the conjunctive tissue characterized by widespread vascular and micro vascular lesions and by the increased deposition of matrix components in the skin and internal organs, particularly the lungs, heart, kidney and gut. This study will evaluate a sample of patients with this disease that, despite its rarity, presents with a high morbidity and mortality.

Goal: I propose to do a populational study of patients with this disease followed in the Rheumatology Consult in CHCB, searching to evaluate the epidemiological features of the sample; the possible etiology of the disease; the time till diagnosis; the antibody pattern; the cutaneous, vascular and systemic presentations of this disease; evaluation of the target organ pathology accordingly with the recommended complementary exams and, finally, the application of severity and activity indices, and also questionnaires for evaluation of the quality of life and disability in these patients.

Methods: Eight patients were identified with SS followed in the Rheumatology Consult of CHCB. A questionnaire was then elaborated to characterize the clinical symptoms. Padronized questionnaires SF-36 and HAQ were also applied. The complementary exams were then reviewed in the respective clinical files. After the collection of all data, a descriptive treatment was applied, justifiable by the reduced sample of the study.

Results: The sampling constitutes of eight patients (6 with limited SS and 2 with diffuse SS), in which 7 are females. The age average is 63,62 years (55-77 years) and the medium of years of disease evolution in this population is 16,25 years (8-34 years). The median time until the diagnosis was 12,37 years. The cutaneous and vascular clinical manifestations are the earlier and most common. The clinical manifestations indicative of organ involvement are scarce at the pulmonary, cardiac and renal levels in comparison to the involvement detected in the complementary exams. Patients with the diffuse form of the disease present more systemic manifestations than the patients with the limited form. Vascular and pulmonary manifestations are the ones that present the higher index of disease severity. Seven patients present active disease according to the application of the activity criteria. The disability indices evaluated through HAQ were higher for the diffuse form, with greater difficulties at the



level of daily activities. The averages of the physical and mental components of SF-36 were below the healthy subjects.

Discussion: The reduced sampling, although inside the prevalence values described for this pathology, is one of the principal limitations to the study discussion. The time till diagnosis is very long, which confirms the difficulties in the diagnostic of this pathology. The doctors should be aware to the inicial complaints, which can be deceiving, delaying the earlier detection and timed treatment of the target organ involvement.

Conclusion: It is necessary a multifaceted and systematic analysis of this disease, so that earlier detection of the symptoms and the target organ involvement represents reality even more.

Keywords: Systemic Sclerosis, Scleroderma, Diffuse Systemic Sclerosis, Limited Systemic Sclerosis



AGRADECIMENTOS E DEDICATÓRIA

A execução desta dissertação, partindo de uma base pessoal de trabalho e investigação, contou desde sempre com contributos de incentivo e dedicação por parte de várias pessoas, às quais por isso deixo uma palavra de sincero agradecimento.

Ao meu namorado, pela presença, carinho, cumplicidade e paciência em todos os momentos.

Aos meus pais e irmão, pelo apoio incondicional e suporte emocional ao longo de todo este percurso.

À minha orientadora de dissertação, Dr.^a Margarida Oliveira, pelo entusiasmo revelado na escolha do tema e, em especial, pela partilha de experiência e conhecimentos.

Aos pacientes do estudo, que me ensinaram tanto para além da sua patologia.

Aos administrativos do CHCB pelo auxílio no acesso à informação clínica, particularmente à Mónica Sucena, pelo apoio prestado.

Aos Técnicos de Pneumologia e Cardiologia, pela prontidão na execução de provas especiais e partilha dos seus resultados.

Ao Dr. João Norte, pela simpatia e disponibilidade no envio de fontes bibliográficas.

Ao Dr. Miguel Castelo Branco pela compreensão e apoio incondicional em todos os projectos.

A todos os colegas que comigo partilharam esta longa caminhada.



LISTA DE ABREVIATURAS

ac – antes de Cristo

ACA – Anticorpos Anti-centrómero

ANA – Anticorpos Antinucleares

BNP - Peptídeo Natriurético Cerebral

B-on - Biblioteca Online do Conhecimento

CBP - Cirrose Biliar Primária

CF - Componente Físico

CHCB – Centro Hospitalar Cova da Beira

CK - Creatina Quinase

CM - Componente Mental

CMV – Citomegalovírus

CREST - Calcinose, fenómeno de Raynaud, dismotilidade Esofágica, Esclerodactilia e Telangiectasia

CTGF – Factor de crescimento do tecido conjuntivo

DLCO - Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DPI - Doença Pulmonar Intersticial

E.P.E.- Empresa Pública do Estado

ECD - Exames Complementares de Diagnóstico

ECG – Electrocardiograma

EDA – Endoscopia Digestiva Alta

EEI - Esfincter Esofágico Inferior

EEI – Esfíncter Esofágico Inferior

EES – Esfíncter Esofágico Superior

EL - Esclerodermia Localizada

ES – Esclerose Sistémica

ESD - Esclerose Sistémica Difusa

ESL – Esclero de Sistémica Limitada

ESSG – European Scleroderma Study Group

FEVE - fracção de ejeção ventricular esquerda



FR - Fenómeno de Raynaud

FTP - Fingertip to Palm Distance

GAVE - Ectasia Vascular Gástrica Antral

GI – Gastrointestinal

HAQ DI - Questionário de avaliação de saúde e Índice de Incapacidade

Hb – Hemoglobina

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

HTA – Hipertensão Arterial

Htc – Hematócrito

HTp - Hipertensão pulmonar

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

ID - Intestino Delgado

iECA - inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

IFD – Interfalângica Distal

IFP – Interfalângica Proximal

IG - Intestino Grosso

INE - Instituto Nacional de Estatística

JGE - junção gastro-esofágica

LBA - Lavagem Bronco-Alveolar

MCF - Metacarpo-Falângicas

NT-proBNP - porção N-terminal do BNP

PCR - Proteína C Reactiva

PDGF – Factor de crescimento derivado das plaquetas

PFR – Provas de Função Respiratória

PSAP - pressão sistólica da Artéria Pulmonar

RGE – Refluxo Gastro-Esofágico

SF-36 - Short Form Health survey

SGI – Sistema Gastro Intestinal

TAC - Tomografia Axial Computorizada

TAC AR – Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução

TGI - Tracto Gastro Intestinal

VS - Velocidade de Sedimentação



LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ILUSTRAÇÃO 1 CURVA DE SOBREVIVÊNCIA NUM ESTUDO DE 264 PACIENTES COM ES.....	1
ILUSTRAÇÃO 2 - CARLO CURZIO.....	3
ILUSTRAÇÃO 3 - HIPÓCRATES.....	3
ILUSTRAÇÃO 4 REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS ÁREAS DE ENVOLVIMENTO CUTÂNEO.....	7
ILUSTRAÇÃO 5 REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS MECANISMOS DE PATOGÉNESE DA ES.....	12
ILUSTRAÇÃO 6 REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA COMPLEXA PATOGÉNESE DA ES.....	13
ILUSTRAÇÃO 8 PERFIL DE AUTO-ANTICORPOS NOS PRINCIPAIS SUBTIPOS DE ES.....	24
ILUSTRAÇÃO 9 HISTÓRIA NATURAL DO ENVOLVIMENTO CUTÂNEO.....	25
ILUSTRAÇÃO 7 SOBREPOSIÇÃO DOS DIFERENTES PERFILES DE AUTO-ANTICORPOS NA ES.....	24
ILUSTRAÇÃO 10 MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS PRECOSES DA ES (.....	25
ILUSTRAÇÃO 11 ESCLERODACTILIA.....	26
ILUSTRAÇÃO 12 HIPERPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA DOS MEMBROS INFERIORES ENVOLVIDA POR ÁREAS DE HIPOPIGMENTAÇÃO.....	27
ILUSTRAÇÃO 13 FACE DE UMA MULHER COM ESD PRESENTE NO ESTUDO.....	27
ILUSTRAÇÃO 14 SINAIS DERMATOLÓGICOS DE ANORMALIDADES VASCULARES.....	28
ILUSTRAÇÃO 15 CALCINOSE AO NÍVEL DAS IFP E IFD.....	28
ILUSTRAÇÃO 16 ESCALA DE RODNAN MODIFICADA,.....	29
ILUSTRAÇÃO 17 REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO FR.....	30
ILUSTRAÇÃO 18 CAPILAROSCOPIA.....	32
ILUSTRAÇÃO 19 A NATUREZA MÚLTIPLA DA DISFUNÇÃO VASCULAR NA ES.....	33
ILUSTRAÇÃO 20 ESQUEMA DE ALGUMAS MANIFESTAÇÕES SISTÉMICAS DA ESERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO	
ILUSTRAÇÃO 21 MANOMETRIA ESOFÁGICA NUM PACIENTE COM ES.....	35
ILUSTRAÇÃO 22 APARÊNCIA ENDOSCÓPICA DE GAVE – ESTÔMAGO EM MELANCIA.....	36
ILUSTRAÇÃO 23 DILATAÇÃO INTESTINAL NUM EXAME CONTRASTADO BARITADO DO ID.....	38
ILUSTRAÇÃO 24 DIVERTÍCULOS DO CÓLON NA ES.....	38
ILUSTRAÇÃO 25 RX TORAX DE UM PACIENTE COM ESCLERODERMIA E DPI.....	41
ILUSTRAÇÃO 27 TAC AR NUM PACIENTE COM ES.....	42
ILUSTRAÇÃO 26 TAC AR NUM PACIENTE COM ES.....	42
ILUSTRAÇÃO 28 HTP NUM PACIENTE COM ES L.....	43
ILUSTRAÇÃO 30 PADRÃO ARTICULAR DA ES.....	48
ILUSTRAÇÃO 29 ACRO-OSTEÓLISE E CALCIFICAÇÕES DOS TECIDOS MOLES.....	48

GRÁFICOS

GRÁFICO 1 PERCENTAGEM DE MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NA AMOSTRAGEM.....	57
GRÁFICO 2 PERCENTAGEM DE PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES GI.....	59
GRÁFICO 3 PERCENTAGEM DE PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES PULMONARES.....	61
GRÁFICO 4 TESTE DE 6 MINUTOS DE MARCHA - DISTÂNCIA PERCORRIDA.....	64
GRÁFICO 5 PERCENTAGEM DE PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS.....	66
GRÁFICO 6 PERCENTAGEM DE PACIENTES COM MANIFESTAÇÕES MUSCULO-ESQUELÉTICAS.....	68
GRÁFICO 7 MÉDIA DE SEVERIDADE DE CADA ATINGIMENTO DE ÓRGÃO NA ESL VERSUS ESD.....	71
GRÁFICO 8 ÍNDICE DE ACTIVIDADE DA DOENÇA SEGUNDO O EUROPEAN MULTICENTRE STUDY.....	72
GRÁFICO 9 MÉDIA DA ACTIVIDADE DA DOENÇA ESL VERSUS ESD.....	72
GRÁFICO 10 ÍNDICE DE INCAPACIDADE HAQ.....	73
GRÁFICO 11 PERCENTAGEM DE PACIENTES COM MUITA DIFICULDADE OU INCAPACIDADE NA REALIZAÇÃO DE CATEGORIAS DO HAQ.....	73
GRÁFICO 12 RESULTADOS DOS COMPONENTES FÍSICOS E MENTAIS DO SF-36 NA AMOSTRA.....	74
GRÁFICO 13 INÍCIO DA SINTOMATOLOGIA DO ÓRGÃO ALVO.....	77
GRÁFICO 14 SINTOMAS E SUSPEITA DE ATINGIMENTO DE ÓRGÃO ALVO NA AMOSTRA DE PACIENTES COM ESL VERSUS ESD.....	80



TABELAS

TABELA 1 CLASSIFICAÇÃO DA ES ⁰	7
TABELA 2 FACTORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS COM ES	12
TABELA 3 ENVOLVIMENTO SISTÉMICO NA FORMA DIFUSA E LIMITADA DE ES	14
TABELA 4 VARIÁVEIS ESSENCIAIS A SEREM AVALIADAS EM ENSAIOS CLÍNICOS DE ES ⁽⁵⁴⁾	16
TABELA 5 AVALIAÇÃO DA SEVERIDADE DA ES. ESCALA DE MEDSGER ET AL.	17
TABELA 6 ÍNDICE DE ACTIVIDADE DA DOENÇA PROPOSTO PELO EUROPEAN SCLERODERMA STUDY GROUP..	19
TABELA 7 PERCENTAGEM DOS PRINCIPAIS AUTO-ANTICORPOS NOS DIFERENTES SUBTIPOS DE ES ⁰	21
TABELA 8 CARACTERÍSTICAS E ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS DOS DIFERENTES AUTOANTICORPOS QUE PODEM SER OBSERVADOS NA ESCLEROSE SISTÉMICA.....	23
TABELA 9 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES DO ATINGIMENTO DO SGI NA ES	34
TABELA 10 MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS PRIMÁRIAS DE DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO	47
TABELA 11 ECD UTILIZADOS PARA ESTUDO DO ATINGIMENTO DO ÓRGÃO ALVO NA ES.....	51
TABELA 12 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	53
TABELA 13 PESQUISA DE FACTORES ETIOLÓGICOS NA AMOSTRA	54
TABELA 14 AVALIAÇÃO GERAL DA ES.....	55
TABELA 15 PADRÃO DE AUTO-ANTICORPOS NA AMOSTRA.....	56
TABELA 16 ENVOLVIMENTO CUTÂNEO E VASCULAR DA AMOSTRA	56
TABELA 17 ENVOLVIMENTO VASCULAR – ECD CAPILAROSCOPIA	58
TABELA 18 ENVOLVIMENTO GI - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	58
TABELA 19 ENVOLVIMENTO GI - EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	59
TABELA 20 ENVOLVIMENTO PULMONAR - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	61
TABELA 21 ENVOLVIMENTO PULMONAR - EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	62
TABELA 23 ENVOLVIMENTO RENAL - EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO.....	64
TABELA 24 ENVOLVIMENTO CARDÍACO - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	65
TABELA 25 ENVOLVIMENTO CARDÍACO - EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	66
TABELA 26 ENVOLVIMENTO MÚSCULO-ESQUELÉTICO NA AMOSTRA	68
TABELA 27 ESCALA DE MEDSGER ET AL. PARA CLASSIFICAÇÃO DA SEVERIDADE DA DOENÇA	69
TABELA 28 RELAÇÃO ENTRE AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E O ATINGIMENTO DE ÓRGÃO AVALIADO POR DIVERSOS ECD	79



ÍNDICE

I. Introdução.....	1
II. Fundamentação teórica.....	4
2.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA	4
2.2. DEFINIÇÃO	6
2.3. EPIDEMIOLOGIA	9
2.3.1. Factores etários, raciais e de género	11
2.4. ETIOLOGIA.....	11
2.4.1. Factores genéticos	12
2.4.2. Agentes infecciosos.....	12
2.4.3. Factores ambientais não-infecciosos	13
2.5. PATOGÉNESE	13
2.6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO.....	15
2.6.1. Avaliação da patologia de órgão alvo.....	16
2.6.2. Avaliação funcional – Questionário de avaliação de saúde e Índice de Incapacidade (HAQ DI)	20
2.6.3. Avaliação da qualidade de vida – <i>Short Form Health survey com 36 items (SF-36)</i>	21
2.6.4. Avaliação geral	22
2.6.5. Manifestações cutâneas	26
2.6.6. Manifestações vasculares	31
2.6.7. Manifestações sistémicas.....	35
2.6.7.1. Atingimento Gastro Intestinal (SGI).....	35
2.6.7.2. Atingimento Pulmonar	41
2.6.7.3. Atingimento Renal	46
2.6.7.4. Atingimento Cardíaco	48
2.6.7.5. Sistema musculoesquelético	49
III. Metodologia	51
IV. Resultados	54
4.1. Caracterização da amostra	54
4.2. Pesquisa de factores etiológicos.....	55
4.3. Avaliação geral da ES	56



4.4. Padrão de auto-anticorpos.....	57
4.5. Envolvimento cutâneo e vascular	57
4.6. Envolvimento gastro-intestinal	59
4.7. Envolvimento pulmonar.....	62
4.8. Envolvimento renal.....	65
4.9. Envolvimento cardíaco	66
4.10. Envolvimento músculo-esquelético.....	69
4.11. Avaliação da severidade da ES	70
4.12. Avaliação da actividade da ES.....	73
4.13. <i>Health Assessment Questionnaire and Disability Index</i>	74
4.14. Medical Outcomes Study Short Form-36.....	75
V. Discussão.....	76
5.1. Caracterização da amostra	76
5.2. Pesquisa de factores etiológicos.....	78
5.3. Avaliação geral da ES	78
5.4. Padrão de auto-anticorpos.....	79
5.5. Comparação entre as manifestações clínicas e o atingimento de órgão-alvo	80
5.6. Escalas de avaliação.....	86
5.7. Limitações ao estudo	87
VI. Conclusões	88
Bibliografia	90
ANEXO I	97

I. Introdução

A Esclerose Sistémica (ES), ou Esclerodermia é uma doença sistémica crónica, de etiologia desconhecida. É uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por lesões vasculares e microvasculares generalizadas e pelo aumento da deposição de componentes da matriz na pele e nos órgãos internos, particularmente nos pulmões, coração, rim e tracto gastro-intestinal. (1, 56)

Trata-se de uma patologia muito heterogénea em termos histopatológicos e em termos clínicos caracteriza-se por espessamento da pele e envolvimento de múltiplos órgãos estando associada à presença de autoanticorpos específicos. (1, 2)

É uma doença rara, que apresenta uma incidência de 10-15 novos casos por ano, por milhão de habitantes. (2) Contudo, a forma difusa da doença (ESD) apresenta uma taxa de sobrevivência aos 10 anos de apenas 21% e a forma limitada cerca de 70%. (3)

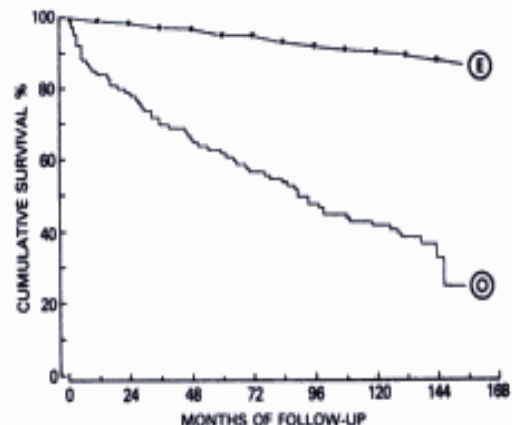


Ilustração 1 Curva de sobrevivência num estudo de 264 pacientes com ES (O) e curva esperada de sobrevivência para o grupo de controlo do estudo (E)
Fonte: Altman, R., Medsger, T., & Bloch, D. (1991).

Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*, 34:403.

O diagnóstico da Esclerose Sistémica é feito através dos achados clínicos;

porém pode levar meses ou anos para ser definido, porque as alterações esclerodermiformes aparecem tardiamente e o quadro inicial geralmente só se

apresenta com o Fenómeno de Raynaud, dores ou edema articular, o que torna a sua diferenciação de outras doenças inflamatórias difusas altamente complexa. ⁽⁴⁾

No presente trabalho proponho a realização de um estudo da população seguida na Consulta de Reumatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) com esta patologia, procurando avaliar:

- As características epidemiológicas da amostragem;
- As etiologias passíveis de ligação com esta doença (como a avaliação da exposição ambiental, a avaliação familiar da prevalência da doença e a pesquisa de factores infecciosos);
- O tempo desde o início dos sintomas até ao diagnóstico definitivo da doença, assim como da idade dos pacientes no início das manifestações;
- O padrão de auto-anticorpos;
- As manifestações cutâneas, vasculares e as diferentes apresentações sistêmicas e sua evolução do curso da doença;
- A avaliação da patologia de órgão alvo com os meios complementares de diagnóstico recomendados;
- A aplicação de escalas de severidade e actividade da doença, assim como de questionários para avaliação da qualidade de vida e incapacidade nestes pacientes.

Para tal, procedeu-se à realização de uma breve fundamentação teórica acerca do tema da dissertação, seguida do estudo de investigação denominado Esclerodermia: Caracterização da população observada na Consulta de Reumatologia do CHCB.

II. Fundamentação teórica

2.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA

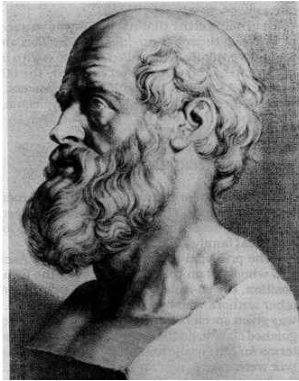


Ilustração 3 - Hipócrates

Fonte:

<http://jotacepeve.wordpress.com/2009/04/03/carta-de-albino-lucianni-a-hipocrates/>

A Esclerodermia deriva das palavras gregas “*skleros*” (dura) e “*derma*” (pele).

Casos de doenças de pele semelhantes a Esclerodermia podem ser encontrados em relatos de Hipócrates, desde 460-370 ac, descritas como endurecimento dos tecidos moles ⁽⁵⁾.

É, contudo, difícil reconhecer se estes seriam verdadeiros exemplos de esclerodermia, devido à inexactidão das descrições. Carlo Curzio (1836-1908) é o responsável pela

primeira descrição detalhada de um

paciente com esta patologia numa monografia publicada em Nápoles em 1753 ⁽⁴⁾. O relato descreve uma jovem

mulher de 17 anos, que foi admitida no Hospital com queixas de endurecimento da pele (de diferentes graus em localizações diferentes), constrição à volta da boca e

repuxamento da pele na zona do pescoço. O médico notou diminuição da temperatura nas zonas afectadas, mas nenhum outro problema a nível do pulso, respiração ou

digestão. O trabalho incluía detalhes do tratamento, que incluíam leite quente e banhos turcos, exsanguineotransfusão pelo pé e pequenas doses de mercúrio. De acordo com a publicação, após 11 meses de tratamento “a pele tornou-se mole e flexível e todas as funções naturais foram restauradas”. As observações de Curzio foram publicadas em França em 1755 e levantaram um interesse considerável na



Ilustração 2 - Carlo Curzio

Fonte:

www.comune.polla.sa.it/.../pagina/luigicurto.jpg

comunidade científica da época (os textos dermatológicos de R. William de Londres em 1808 e de J.L. Alibert em Paris de 1818, referem o trabalho de Curzio).⁽⁶⁾ O termo actual “*scleroderma*” foi aplicado pela primeira vez em 1836 por Giovambattista Fantonetti, para descrever a condição de um paciente com pele endurecida e escura que exibia uma perda de mobilidade articular.⁽⁷⁾

Maurice Raynaud descreveu em 1865 as alterações vasoespásticas, que hoje têm o seu nome como fenómeno de Raynaud, mas só em 1883 Jonathan Hutshinson reportou a história de um paciente com esta apresentação clínica e com características de Esclerodermia.⁽⁸⁾ William Osler referiu pela primeira vez a natureza sistémica da doença na edição de 1894 do seu Compêndio de Medicina, onde se lê “os pacientes estão aptos a sucumbir a queixas pulmonares ou nefrite”.⁽⁹⁾ Klemperer, Pollack e Baehr propuseram, em 1942, que a esclerodermia deveria ser considerada uma “doença sistémica do tecido conjuntivo”⁽¹⁰⁾, mas apenas em 1945 é que Robert H. Goetz descreveu detalhadamente o conceito de esclerodermia como uma doença sistémica, introduzindo o termo “esclerose sistémica” para enfatizar a natureza progressiva da doença.⁽¹¹⁾ Winterbauer descreveu o síndrome CREST (Calcinose, fenómeno de Raynaud, dismotilidade Esofágica, esclerodactilia e Telangiectasia) em 1964, embora já tivesse sido descrito em 1910 e denominado originalmente como Síndrome de Thiberge-Weissenbach.^(12,13) Em 1969 caracterizou-se a fibrose generalizada da esclerodermia através de autópsias e em 1975 Le Roy elucidou a hipótese vascular da patogénese da Esclerose Sistémica.^(14,15)

Hoje em dia, o interesse pela esclerodermia cresce exponencialmente (principalmente na área dos mecanismos moleculares da fibrose, no dano microvascular e processo autoimune da doença) e mais investigações continuam a

ser apoiados por fundações como a “Scleroderma Research Foundation” ⁽¹⁶⁾ e o “EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) group”. ⁽¹⁷⁾

2.2. DEFINIÇÃO

A esclerodermia é uma doença sistémica auto-imune, na qual ocorre disfunção do tecido conjuntivo, caracterizada clinicamente por espessamento e fibrose cutânea, podendo estar associada a alterações do sistema osteoarticular e muscular e com manifestações sistémicas diversas (cardíacas, pulmonares, renais, gastrointestinais entre outras). ⁽²⁾

Inclui um grupo heterogéneo de manifestações ligadas pela presença de lesões esclerodermiformes da pele. No entanto, as outras manifestações desta doença são muito diversas, o que levou ao desenvolvimento de um sistema de classificação que tem em conta as diferentes complicações potenciais, prognósticos e estratégias de abordagem para pacientes com esta patologia. A divisão consensual é na forma sistémica e localizada da doença. ¹⁸

A Esclerodermia Localizada (EL) caracteriza-se por esclerose inflamatória localizada e delimitada da pele, tecido subcutâneo, fascia e músculo adjacente. Em contraste com a Esclerose Sistémica, que está geralmente associada a fibrose da pele de forma difusa e simétrica, na forma localizada as alterações na pele estão geralmente confinadas a áreas anatómicas específicas. O fenómeno de Raynaud, aacroesclerose e o envolvimento de órgãos internos geralmente não ocorrem. ⁽¹⁹⁾ Este trabalho abordará apenas pacientes com a forma sistémica da doença.

A Esclerose Sistémica (ES) caracteriza-se pelo envolvimento da pele e de vários órgãos internos. O processo inflamatório e fibrótico, com proliferação da íntima e estreitamento luminal aos níveis arterial e arteriolar, altera significativamente a

arquitectura normal dos órgãos afectados, levando a falência orgânica de instalação progressiva. A actividade da doença é altamente variável e muitas vezes imprevisível. ⁽⁵⁾

A ES tem três características principais: esclerose difusa da pele e dos órgãos internos, vasculopatia não inflamatória de pequenos vasos e activação imunológica, com auto-anticorpos específicos. ⁽²⁰⁾

As dificuldades no reconhecimento da forma mais precoce da doença, assim como o seu curso variável, levaram à tentativa de classificação desta patologia. O *American College of Rheumatology* (ACR) estabeleceu critérios para a classificação (não para o diagnóstico) de esclerose sistémica em 1980. ⁽²¹⁾

Critério Major:

Presença de alterações cutâneas esclerodermiformes de localização proximal às articulações metacarpo ou metatarso falângicas (esclerose proximal).

Critérios minor :

Esclerodactilia
Alterações tróficas nas extremidades digitais
Fibrose Pulmonar Bibasilar

O diagnóstico de ES seria baseado na presença de um critério *major* ou dois ou mais critérios *minor*.

Nestes critérios não houve a tentativa de diferenciar os dois subtipos principais da doença, embora apresentassem 92% de sensibilidade e 96% de especificidade nos estudos iniciais para a identificação de pacientes com ES. ^(22, 22)

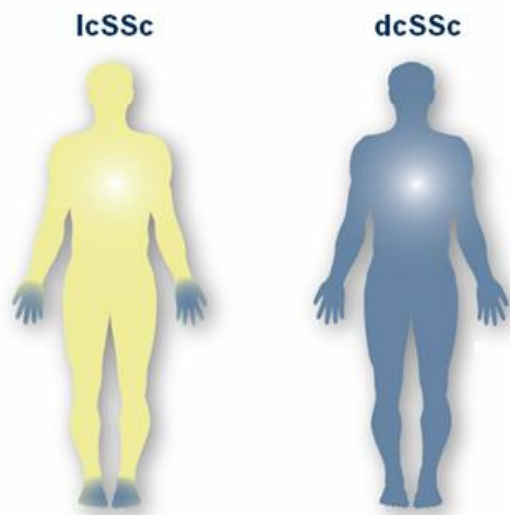


Ilustração 4 Representação esquemática das áreas de envolvimento cutâneo (representadas em azul) da ESL (lcSSc) e difusa (dcSSc). A face deveria estar também englobada a azul na ESL. Fonte: PAH-info.com

Em 1988, *LeRoy et al* ⁽²³⁾ propuseram a classificação da ES em limitada e difusa. Esta classificação, tal como as anteriores, tem como base o grau de extensão do envolvimento cutâneo, considerando-se ES limitada no envolvimento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos e acima da clavícula e ES difusa aquela com esclerose cutânea

proximal e distal aos mesmos. Em 2001 os mesmos autores publicaram novos critérios para incorporar o padrão de autoanticorpos e a capilaroscopia do leito ungueal, reconhecendo os avanços nas novas tecnologias para diagnóstico desta doença. ⁽²³⁾ Desde aí, outros autores procuraram padrões de classificação para esta doença, embora não tenham ainda conseguido aceitação na comunidade científica pela difícil aplicabilidade dos mesmos (critérios de *Nadaskevich et al. e Maricq et Valter* de 2004). Foram definidos os diversos subtipos clínicos da ES:

Tabela 1 Classificação da ES ⁽²⁴⁾

Esclerodermia cutânea limitada	Envolvimento cutâneo limitado a alterações simétricas dos dedos, partes distais dos braços, pernas e face/pescoço (distribuição acral).
	Progressão da doença após o início do Fenómeno de Raynaud (que pode aparecer 5-10 anos antes da observação de sinais de comprometimento esclerodérmico).
	Atingimento visceral tardio (10-15%) com proeminente hipertensão pulmonar. O síndrome CREST é uma das suas formas clínicas (C= calcinose; R= Fenómeno de Raynaud; E= alterações da motilidade esofágica; S=esclerodactilia; T=telangiectasias).
	Alterações capilares dos leitos ungueais, geralmente sem áreas

	avasculares.
	Anticorpo anticentrómero (ACA) em 70/80%.
	Relativamente com bom prognóstico; sobrevida \geq 70% em 10 anos.
	Espessamento cutâneo proximal envolvendo a face, o pescoço, o tronco e simetricamente os dedos, as mãos, os braços e as pernas (envolvimento acral e troncular).
	Início rápido das manifestações clínicas após o Fenómeno de Raynaud.
	Atingimento visceral precoce e significativo (pulmões, coração, tracto GI, rins, entre outros).
	Alterações capilares dos leitos ungueais com áreas avasculares.
	Presença de anticorpos Anti-Scl 70 (30%) e Anti- RNA polimerase I, II ou III (12-15%).
	Curso evolutivo variável e pior prognóstico. Em geral sobrevida 40-60% em 10 anos.
	Sem alterações clínicas cutâneas - apresentação com atingimento visceral
Esclerodermia cutânea difusa	
	Fenómeno de Raynaud pode estar presente
	Anticorpos antinucleares podem estar presentes – Anti-Scl 70, ACA, ou Anti-RNA polimerase I, II ou III
Esclerodermia sem escleroderma	
Esclerodermia induzida por factores ambientais	Geralmente distribuição difusa de esclerose da pele, com história de exposição a um agente ambiental suspeito de causar Esclerodermia
Síndromes de sobreposição	Características de Esclerose Sistémica que coexistem com outra doença reumática auto-imune, tal como Lúpus Eritematoso Sistémico, Artrite Reumatóide, Dermatomiosite, Vasculite ou Síndrome de Sjögren
	Fenómeno de Raynaud presente
Pré-esclerodermia	Alterações capilares dos leitos ungueais e evidência de isquémia digital
	Autoanticorpos circulantes específicos – Anti – Topoisomerase I (Scl 70), Anti – Centrómero (ACA) ou Anti- RNA polimerase I, II ou III

2.3. EPIDEMIOLOGIA

A incidência e a prevalência da ES são, de acordo com os dados da literatura, muito variáveis, dependendo da período temporal em que o estudo foi realizado, da definição de casos da doença e do país onde foi realizado.

A incidência estimada de ES é de 20 casos/milhão de pessoas por ano. O maior reconhecimento da doença e o seu diagnóstico mais precoce são responsáveis pelo aumento na incidência desta.⁽²⁵⁾

As taxas de prevalência são dependentes da taxa de sobrevivência dos pacientes. O diagnóstico precoce, a melhoria da sobrevivência, assim como o maior número de pacientes diagnosticados aumenta a prevalência, a qual hoje é estimada em 250 casos por milhão de habitantes nos EUA, com variações de 138-286 casos por milhão de pessoas no mundo.⁽⁴⁾ A obtenção de uma estimativa exacta da prevalência desta doença é difícil, pois a ES é frequentemente mal-diagnosticada. A maior prevalência nos EUA refere-se a uma tribo de índios nativos, os índios “Chocktaw”, com uma incidência de 472 casos por milhão de população.⁽⁴⁾

Os estudos internacionais referem taxas de incidência e de prevalência mais baixas comparativamente às dos EUA. A Inglaterra (3,7 novos pacientes por milhão de habitantes), a Islândia (3,8/milhão) e o Japão (3/milhão) têm as taxas de incidência mais baixas. As prevalências são também mais baixas em Inglaterra (88/milhão), França, Alemanha e Dinamarca.⁽²⁵⁾

Não foram encontrados, até à data de publicação desta tese, dados estatísticos oficiais relativos à Esclerose Sistémica à escala nacional.

Quanto à diferença de prevalência entre ESL e ESD, verifica-se que cerca de 1/3 dos pacientes apresentam a forma difusa da doença.⁽¹⁹⁾

2.3.1. Factores etários, raciais e de género

A ES tem uma predominância do género feminino (3-5:1). O *ratio* género feminino: género masculino é maior na idade fértil e menor na idade pós-menopáusia (2,4:1). Em crianças, as meninas têm também maior prevalência da doença que os rapazes. (25)

A ES inicia-se geralmente entre os 30 e os 50 anos. As idades médias de início em homens (44 anos) e mulheres (42 anos) diferem apenas ligeiramente. O mesmo ocorre nos dois subtipos principais de ES, apesar dos pacientes com ESL não serem geralmente diagnosticados antes de terem decorrido 5 a 10 anos após o início dos sintomas. (25) A ES, em oposição à esclerodermia localizada, é incomum em crianças com menos de 13 anos de idade. (26)

A prevalência de ES é significativamente maior nos afro-americanos em relação aos caucasianos (225 casos/100.000 e 128 casos/100.000, respectivamente). (27, 28)

2.4. ETIOLOGIA

A etiologia da ES é ainda desconhecida. A significativa complexidade da sua patogénese sugere que talvez não seja um único gene ou factor ambiental o responsável por si só pelo desenvolvimento da doença. No entanto, sugere-se que factores genéticos influenciem claramente a susceptibilidade desta patologia, assim como os padrões de expressão da doença. A possível relação da ES com exposições ambientais indicia que certos factores possam levar à expressão variável da doença em hospedeiros geneticamente susceptíveis. (29)

2.4.1. Factores genéticos

Estudos particularmente relevantes que fundamentam factores genéticos baseiam-se no estudo de Índios Chocktaw de Oklahoma. A prevalência de ES reportada

nestes estudos é vinte vezes superior à da população em geral. Para além deste facto, a expressão da doença nestes pacientes é surpreendentemente homogénea, com ES de tipo difuso, envolvimento pulmonar e anticorpos anti-topoisomerase I detectados em quase todos os indivíduos afectados. ⁽³⁰⁾

Outro suporte para a base genética é o agrupamento familiar – incidência de 1,6% em membros da mesma família, comparativamente ao risco da população em geral (0,026%). No entanto, o risco absoluto para cada membro familiar permanece baixo (< 1%). ⁽³¹⁾ É de salientar também que membros de famílias de pacientes com ES têm muito maior prevalência de anticorpos antinucleares que controlos saudáveis. ⁽³²⁾

2.4.2. Agentes infecciosos

Uma outra hipótese é que as infecções, particularmente as infecções virais, possam levar a uma cascata de eventos num hospedeiro geneticamente susceptível. Uma das possibilidades é que a infecção com um vírus portador de sequências de amino ácidos semelhantes às encontradas nas proteínas do hospedeiro possam iniciar o processo da doença – mimetização molecular. ⁽²⁹⁾ A infecção viral latente, em particular por Citomegalovírus (CMV) pode induzir as características vasculares, fibróticas e imunológicas da ES através de efeitos em vários tipos celulares. ⁽³³⁾ O *Parvovirus B19* foi também já estudado como possível factor viral na patogenia desta doença. ⁽³⁴⁾ Alguns estudos sugerem também uma ligação da infecção por *Borrelia Burgdoferi* com a Esclerodermia Localizada apesar da evidência do seu envolvimento ter sido inconclusiva. ^(4, 29)

2.4.3. Factores ambientais não-infecciosos

Várias substâncias foram relacionadas com o aparecimento de ES, apesar da maioria dos pacientes, quando questionados, não apresentarem história de

exposição a estes químicos. A ES associada a estes factores pode dar *insight* na patogénese da doença idiopática. ⁽³⁵⁾

Tabela 2 Factores ambientais associados com ES

Químicos	Sílica ³⁶	
	Ouro ³⁷	
	Carvão ³⁸	
	Cloreto de vinil ³⁹	
	Benzeno ⁴⁰	
	Tolueno	
	Tricloroetileno	
	Percloroetileno	
	Fármacos	Bleomicina ⁴¹
		Pentazocina ⁴²
L-triptofano ⁴³		
Óleo de Canola ⁴⁴		

2.5. PATOGÉNESE

Também a Patogénese da ES é complexa e permanece incompletamente percebida.

Um conjunto de factores parecem, no entanto, estar envolvidos:



Ilustração 5 Representação esquemática dos mecanismos de patogénese da ES

Assim, a heterogeneidade nas características clínicas destes doentes é muito provavelmente um reflexo das contribuições variáveis destes factores patogénicos.

⁽⁴⁵⁾ A maioria das hipóteses patogénicas focam-se na inter-relação entre eventos imunológicos e alterações vasculares, que resultam na geração de uma população

de fibroblastos activados, os quais são considerados a célula efectora da doença. ^{(46,}

47, 48)

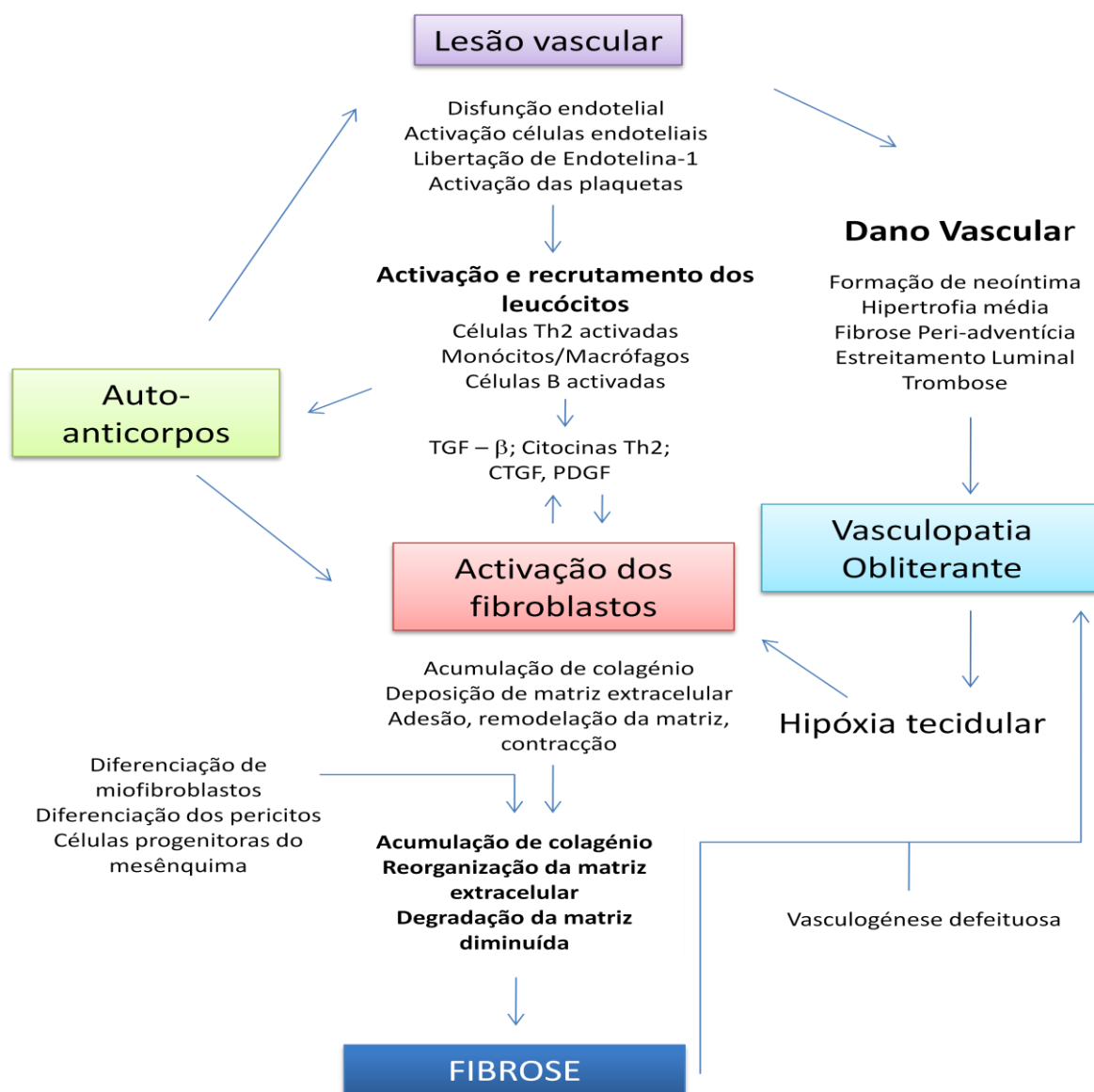


Ilustração 6 Representação esquemática da complexa patogénese da ES. CTGF – factor de crescimento do tecido conjuntivo; PDGF – factor de crescimento derivado das plaquetas

Adaptado de: Varga, J. (2007). Systemic Sclerosis B. Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In J. Klippel, *Primer on the Rheumatic Diseases 13ª edição* (pp. 17 (351-366)). Spriger.

O dano vascular inicial em indivíduos geneticamente susceptíveis leva a alterações vasculares funcionais e estruturais, inflamação e geração de auto-imunidade. As respostas inflamatórias e imunitárias iniciam e sustentam assim a activação dos fibroblastos e a sua diferenciação, resultando em fibrinogénese patológica e dano

irreversível aos tecidos. Todas estas alterações vão ter acção sobre os órgãos alvo – pele, pulmões, coração, tracto GI, rim e sistema músculo-esquelético.

O tratamento actual para quase todos os aspectos clínicos da ES permanece pouco satisfatório. A elucidação acerca do mecanismo preciso entre os factores envolvidos na patogénese desta doença (vasculares, imunológicos e fibróticos) será um importante passo para uma terapêutica mais efectiva e dirigida.

2.6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ES baseia-se em dados clínicos, que possuem uma heterogeneidade substancial e manifestações muito variadas. ⁽⁴⁹⁾ Este é sugerido pela presença de esclerose cutânea que não é confinada apenas a uma área do corpo, sendo suportado pela presença de manifestações extra-cutâneas adicionais e pela presença de auto-anticorpos específicos. ⁽⁵⁰⁾ As manifestações extra-cutâneas evoluem de forma diferente ao longo do tempo, de acordo com o subtipo clínico de ES (ver tabela 4).

Tabela 3 Envolvimento sistémico na forma difusa e limitada de ES

Atingimento de órgão alvo	ESD (%)	ESL (%)
Espessamento cutâneo	100	95
Telangiectasias	30	80
Calcinose	5	45
Fenómeno de Raynaud	85	95
Artralgias ou Artrite	80	60
Atritros tendinosos	65	5
Miopatia	20	10
Hipomotilidade esofágica	75	75
Fibrose Pulmonar	35-59	35

Hipertensão pulmonar	1	12
Envolvimento cardíaco	10	5
Crise Renal	15	1

Fonte: Collier, D. (2002). Systemic sclerosis. In S. West, *Rheumatology secrets* (pp. 151-160).

Elsevier Health Sciences.

A apresentação inicial da ES é dominada pelo Fenómeno de Raynaud (FR), habitualmente intenso, que está presente em 90% dos doentes, precedendo, em regra, as restantes manifestações da doença por vários anos. ⁽⁵¹⁾ É o que ocorre caracteristicamente nos pacientes com ESL.

Nos pacientes com ESD o edema das mãos, o gradual espessamento cutâneo ou a artrite são geralmente as primeiras manifestações da doença. ⁽⁵²⁾ Aproximadamente 1/3 dos pacientes referem também, à apresentação, poliartralgia e rigidez articular e alguns têm ainda poliartrite. Noutros, o início da doença é marcado por uma fraqueza muscular severa, que pode ser indistinguível de poliomiosite. Numa pequena percentagem de pacientes, a apresentação clínica é dominada por envolvimento visceral. ⁽⁷²⁾

2.6.1. Avaliação da patologia de órgão alvo

O estudo da ES encontra-se limitado não só pela heterogeneidade clínica da doença, mas também pela falta de uniformização para a sua avaliação.

Para que se crie uniformidade nos critérios clínicos de novos estudos acerca desta doença, várias tentativas de consenso foram já testadas. Neste estudo baseámo-nos

nas conclusões de *G Valentini et al*, publicadas em 2003, que estabeleciam as seguintes variáveis epidemiológicas e avaliação essencial para definir o envolvimento de cada órgão-alvo. ⁽⁵³⁾

Tabela 4 Variáveis essenciais a serem avaliadas em ensaios clínicos de ES ⁽⁵⁴⁾

Características epidemiológicas a serem investigadas em cada ensaio clínico		Variáveis
Sexo		M/F
Idade		Média
Duração da doença		Média
Subtipo		ESL/ESD
Perfil de Auto-anticorpos		ANA, ACA, Anti-Scl 70; RNA polimerase I, II e III
Marcadores de inflamação alterados		Velocidade de Sedimentação (VS), Proteína C Reactiva (PCR)
Actividade		Activo/Inactivo
Variáveis essenciais a serem avaliadas para definir o envolvimento de cada órgão-alvo:		
Geral	Sim/Não; Severidade	Hemograma, Bioquímica
Vascular periférico	Sim/Não; Severidade	Raynaud, úlceras digitais
Pele	Sim/Não; Severidade	Score de Rodnan Modificado
Articulações/tendões	Sim/Não; Severidade	<i>Fingertip to palm distance</i> , Atritos tendinosos
Músculo	Sim/Não; Severidade	Fraqueza proximal, Creatina Quinase
Tracto Gastro Intestinal	Sim/Não; Severidade	Disfagia, Refluxo Gastro-esofágico, Saciedade Precoce, Vômitos, Diarreia, Obstipação, Má-Absorção, Esofagograma baritado e RX intestinal
Pulmão	Sim/Não; Severidade	Dispneia, fibrose pulmonar (RX tórax), defeito restritivo nas provas funcionais, Hipertensão Pulmonar (Ecocardiograma com Doppler)
Coração	Sim/Não; Severidade	Dispneia, Palpitações, dor torácica, tonturas, pré-síncope/síncope, edema, congestão venosa, bloqueio cardíaco, arritmias (ECG), Doenças do

pericárdio e Fração de Ejeção (Ecocardiograma)	
Rins	Sim/Não; Severidade
Pressão arterial, Creatinina Sérica, análises na urina	

Fonte: G Valetini et al. *Clin Exp Rheumatology* 2003

A severidade da doença é definida como o efeito da doença na função de órgão, que tanto pode ser reversível como irreversível. ⁽⁵⁴⁾ A necessidade de avaliar a severidade/gravidade de cada envolvimento de órgão levou à utilização da escala de Medsger modificada na avaliação dos pacientes. ⁽⁵⁵⁾ Esta inclui 9 sistemas orgânicos, com variáveis utilizadas para definir a severidade da doença desde o 0 (sem envolvimento de órgão) até 4 (envolvimento de fase terminal). A escala pode ser utilizada para comparar diferentes populações de pacientes, reforçar ensaios clínicos e avaliar os pacientes individualmente ao longo do tempo. ⁽⁵⁴⁾

Tabela 5 Avaliação da severidade da ES. Escala de Medsger et al.

Sistema	0 (normal)	1 (leve)	2 (moderado)	3 (severo)	4 (estágio terminal)
Geral	Perda de peso < 5%; Ht ≥ 37%; Hb ≥ 12,3 g/dl	Perda de peso 5-9,9%; Ht 33 - 36,9 %; Hb 11-12,2g/dl	Perda de peso 10-14,9%; Ht 29 - 32,9 %; Hb 9,7-10,9 g/dl	Perda de peso 15-19,9%; Ht 25 - 28,9 %; Hb 8,3-9,6g/dl	Perda de peso > 20%; Ht < 25 %; Hb < 8,3g/dl
Vascular Periférico	Sem FR, FR que não requer VD	FR que requer VD	Lesões tróficas nas pontas dos dedos	Úlceras digitais	Gangrena Digital
Pele	Score de Rodnan 0	Score de Rodnan 1-14	Score de Rodnan 15-29	Score de Rodnan 30-39	Score de Rodnan > 40
Articular/tendinoso	FTP 0-0,9cm	FTP 1-1,9cm	FTP 2-3,9cm	FTP 4-4,9cm	FTP > 5cm
Músculo	Força muscular proximal normal	Fraqueza proximal leve	Fraqueza proximal moderada	Fraqueza proximal severa	Auxiliares necessários para ambulatório
Tracto Gastro	Esofagograma	Hipoperistálise	Antibióticos	Síndrome de	Necessidade de

Intestinal	normal; RX intestino delgado normal	esofágica distal, RX intestino delgado anormal	necessários para sobre- crescimento bactriano	má-absorção; episódios de pseudo- obstrução	hiper- alimentação
Pulmão	DLCO >80%; FEF >80%; sem fibrose no RX tórax; PSAP > 35mmHg	DLCO 70-79%; FEF 70-79%; crepitações bibasilares; fibrose no RX tórax; PSAP 35 - 49mmHg	DLCO 50-69%; FEF 50-69%; PSAP 50 - 64mmHg	DLCO < 50%; FEF < 50%; PSAP > 65 mmHg	Necessidade de O ₂
Coração	ECG normal, FEVE >50%	ECG com defeito de condução, FEVE 45-49%	ECG com arritmia, FEVE 40-44%	ECG com arritmia que necessita de tratamento, FEVE 30-39%	ICC, FEVE < 30%
Rins	Sem história de Crise Renal Esclerodérmica, Cr < 1,3 mg/dl	Com história de Crise Renal Esclerodérmica, Cr < 1,5 mg/dl	Com história de Crise Renal Esclerodérmica, Cr 1,5-2,4 mg/dl	Com história de Crise Renal Esclerodérmica, Cr 2,5-5,0 mg/dl	Com história de Crise Renal Esclerodérmica, Cr >5,0 mg/dl ou diálise renal necessária

Legenda: Ht, hematócrito; Hb, Hemoglobina; FR, Fenómeno de Raynaud; VD, vasodilatadores; FTP, fingertip to palm distance in flexion; DLCO, capacidade de difusão de monóxido de carbono; FEF, capacidade vital forçada; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar; FEVE, fracção de ejeção ventricular esquerda; ECG, electrocardiograma; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; Cr, creatinina.

Fonte: Adaptado de Medsger, T., Bombardieri, S., Czirjak, L., Scorza, R., Rossa, A. D., & Bencivelli, W. (2003). Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatology*, pp. 21(3 suppl 29):S42-S46.

A actividade da doença refere-se aos achados que variam no tempo e que podem ser potencialmente modificáveis pelo tratamento. A progressão lenta e o curso indolente da ES tornam a avaliação da actividade da doença algo problemático. O *European Scleroderma Study Group* (ESSG) desenvolveu uma escala de 10 pontos para a esclerodermia como um todo e especificamente para a ESD e a ESL. Apesar de não ser uma escala perfeita, vários estudos concluíram que este índice de

actividade é uma ferramenta valiosa na avaliação desta patologia. ⁽⁵⁴⁾ Um índice \leq a 3 indica doença com baixa actividade e um índice $>$ 3 doença com alta actividade.

Tabela 6 Índice de actividade da doença proposto pelo European Scleroderma Study Group

Critérios	Série total	Série ESD	Série ESL
Score de Rodnan >14	1,0		
Esclerodermia	0,5		0,5
Δ Cutânea	2,0	3,0	2,5
Necrose Digital	0,5		
Δ Vasculares	0,5	2,0	1,0
Artrite	0,5		1,0
Δ Articulares/ Musculares		1,0	
\downarrow DLCO ($<$ 80%)	0,5		
Δ Cardiopulmonares	2,0	4,0	1,5
VS $>$ 30 mm/hora	1,5		2,5
Hipocomplementémia (C3 e/ou C4)	1,0		1,0
Índice de actividade máximo da doença (total)	10,0	10,0	10,0

Legenda: Δ , deterioração avaliada pelo paciente da condição no mês precedente à avaliação; DLCO, capacidade de difusão de monóxido de carbono; VS, Velocidade de Sedimentação

Fonte: Adaptado de Valentini, G., D'Angelo, S., Rossa, A. D., Bencivelli, W., & Bombardieri, S. (2003). European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis*, pp. 62:904–905.

2.6.2. Avaliação funcional – Questionário de avaliação de saúde e Índice de Incapacidade (HAQ DI)

O HAQ DI é um questionário auto-administrado utilizado para medir a incapacidade. É um questionário com 20 items, que está dividido em oito categorias diferentes (vestir e arranjar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcançar objectos, preensão e actividades).

Apresenta uma variação de zero a três, sendo de 0 se o paciente consegue realizar a actividade sem qualquer dificuldade, 1 se tem alguma dificuldade, de 2 se tem muita dificuldade e de 3 se for incapaz de a realizar.

A soma destas categorias é dividida pelo número de categorias, o que resulta num índice de incapacidade, cujo valor máximo é três. ^(54, 56) Este questionário foi já validado em Portugal (o mesmo não ocorrendo com o *Scleroderma Health Assessment Questionnaire*, uma versão modificada do HAQ, que, por não ter ainda sido validada em português, não pode ser utilizado) e considerado internacionalmente como uma ferramenta útil na ES. ⁽⁵⁷⁾

2.6.3. Avaliação da qualidade de vida – *Short Form Health survey com 36 items (SF-36)*

Não existe um questionário de qualidade de vida específico para a ES. É assim utilizado, para a avaliação da saúde mental e psicológica destes pacientes, o SF-36, que é composto por 8 categorias (funcionamento físico, desempenho físico, dor corporal, saúde geral, vitalidade, funcionamento social, desempenho emocional e saúde mental), cujos resultados variam de 0 a 100 (resultados mais elevados correspondem a melhor saúde física e emocional). Os items são também combinados para corresponderem a uma pontuação física e mental, que também vai de 0 a 100. O SF-36 foi já validado em diferentes grupos populacionais (inclusivamente na versão portuguesa) ⁽⁵⁸⁾ e em grupos com ES. Em geral o SF-36 demonstrou que a qualidade de vida relacionada com a saúde em pacientes com ES está enfraquecido e que curiosamente a pontuação do estado mental é mais elevada na doença difusa do que na limitada. ^(59, 60)

2.6.4. Avaliação geral

As alterações laboratoriais na ES são inespecíficas e directamente relacionadas com o envolvimento visceral. ⁽²⁾ Alterações hematológicas na ES podem indicar uma

complicação específica da própria doença ou uma doença associada. A anemia pode ser detectada em cerca de 25% dos pacientes, reflectindo a própria doença inflamatória crónica, telangiectasias mucosas sangrantes, má-absorção intestinal ou hemólise microangiopática.

Trombocitopenia é geralmente uma manifestação de microangiopatia.⁽⁶¹⁾ Provas de actividade inflamatória, como a Velocidade de Sedimentação (VS) e a Proteína C Reactiva (PCR) estão elevadas na fase activa da doença, e são consideradas marcadores importantes nas escalas de actividade da doença.⁽²⁾

A associação de ES com patologia tiroideia, nomeadamente hipotiroidismo e auto-imunidade tiroideia foi já reportada por diversos estudos. Foi proposto que a análise da função tiroideia, o doseamento dos anticorpos anti-tiroideus e a ultrasonografia sejam realizados na avaliação do perfil clínico dos pacientes com ES.⁽⁶²⁾

A hipocomplementémia foi detectada em cerca de 15% dos pacientes com ES. Relaciona-se com a actividade da doença (constitui um parâmetro necessário à avaliação da escala da ESSG), com o status funcional e também com a severidade de certas manifestações da ES.⁽⁶³⁾

A maioria dos pacientes com ES (75-95%, dependendo dos estudos) têm autoanticorpos circulantes, direccionados contra um ou mais antigénios.^(64,65,66)

Tabela 7 Percentagem dos principais auto-anticorpos nos diferentes subtipos de ES⁽⁶⁷⁾

Anticorpos	ESD (%)	ESL (%)
Antinucleares (ANA)	90-95	90-95

Anti-topoisomerase I (Anti Scl-70)	20-30	10-15
Anti-centrómero (ACA)	5	50-90
Anti-RNA polimerase III	25	6
Anti U3 RNP (fibrilharina)	7	-
Anti Th/T0	-	4-16

Fonte: Adaptado de Collier, D. (2002). Systemic sclerosis. In S. West, *Rheumatology secrets* (pp. 151-160). Elsevier Health Sciences.

Assim, quando há suspeição clínica de ES, a determinação do perfil de auto-anticorpos, revela-se particularmente útil para o diagnóstico. No entanto, perante uma suspeita clínica forte, o diagnóstico de ES não é excluído pela ausência destes anticorpos. ⁽⁷²⁾

Os anticorpos para a topoisomerase I (Scl-70) são muito mais frequentes na ES difusa (30-40%). A topoisomerase I é uma enzima nuclear importante no desenrolamento do DNA para replicação e na transcrição do RNA. A presença deste anticorpo está associada com esclerose cutânea extensa, fibrose pulmonar intersticial, envolvimento cardíaco e crise renal. Este autoanticorpo é altamente específico para ESD e concentrações mais elevadas estão associadas com maior actividade da doença. ⁽⁶⁸⁾

Os anticorpos anti-centrómero ocorrem em cerca de 40% dos pacientes com doença cutânea limitada, mas apenas em 2-5% dos pacientes com doença cutânea difusa.

⁽³⁵⁾

Os anticorpos para as polimerases do RNA tipo I, II e III são encontrados frequentemente na ES (particularmente na forma difusa). Trata-se de um factor de prognóstico importante, visto que estes pacientes¹ geralmente apresentam envolvimento cutâneo rapidamente progressivo e 25% podem apresentar uma crise renal. ⁽³⁾ Apesar do envolvimento cutâneo e renal, frequentemente associado à presença deste anticorpo, a fibrose pulmonar severa é incomum (o que leva a que a sobrevivência seja significativamente maior do que naqueles que possuem o anticorpo anti-Scl 70). ⁽³⁵⁾

O padrão nucleolar dos ANA não é exclusivo da esclerodermia, mas quando ocorre está associada com um dos 3 tipos específicos de auto-anticorpos: anti-U3 RNP (ou anti-fibrilharina), anti-Th/To e anti-Pm/Scl. O primeiro está associado com doença do tipo difuso, crise renal, fibrose pulmonar, Hipertensão pulmonar (HTp) isolada, doença Gastrointestinal (GI) severa e neuropatia periférica. Os outros ANA com padrão nucleolar são mais freqüentes em caucasianos e na ESL. Estes doentes geralmente apresentam fibrose e HTp e miopatia. ⁽³⁾ Uma sobreposição com miosite está associada com o anti-Pm-Scl (presente em ¼ dos doentes). ⁽⁶⁹⁾

Segue uma tabela resumo dos autoanticorpos do plasma na ES: ⁽⁷⁰⁾

Tabela 8 Características e associações clínicas dos diferentes autoanticorpos que podem ser observados na Esclerose Sistémica.

Antigénio	Padrão de coloração ANA	Associações HLA	Frequência em todos os pacientes (%)	Associações Clínicas	Envolvimento de órgão
Topoisomerase-1 (Scl-70)	Mosqueado	DR5(DR11) DR3/DR52a DQ7 DQB1	20-45	ESD	Fibrose pulmonar Intersticial "protecção" da Hipertensão pulmonar (HTp)

1

RNA I, II e III	Mosqueado Nucleolar	?	20	ESD	isolada Envolvimento Renal e Cutâneo
U3 RNP (anti-fibrilharina)	Nucleolar	?	<5	ESD, pior prognóstico em ♂ raça negra	HTp, envolvimento muscular
PM-Scl	Nucleolar	DR3 DR52	3-5	Sobreposição, mista	Envolvimento muscular
U1 RNP	Mosqueado	?	10	ESL, mais em negros e síndromes de sobreposição com polimiosite	Envolvimento muscular
Centrómero	Centrómero	DR1(DQ5) DQB1/DR4 (subtipos D13)	12-44	ESL	HTA, patologia esofágica, "protecção" de fibrose pulmonar e doença renal
Th/To	Nucleolar	?	5	ESL	HTP, envolvimento do intestino delgado

Fonte: Adaptado de Christopher P Denton, M. (Outubro de 2008). *Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma)*. Obtido em 20 de Fevereiro de 2009, de Up to Date: [file:///F:/pesquisas%20para%20o%20MI/patogenia%20e%20etiologia/Pathogenesis%20of%20systemic%20sclerosis%20\(scleroderma\).htm](file:///F:/pesquisas%20para%20o%20MI/patogenia%20e%20etiologia/Pathogenesis%20of%20systemic%20sclerosis%20(scleroderma).htm)

A identificação dos auto-anticorpos na ES é um instrumento auxilia no estabelecimento do diagnóstico correcto, pode ter valor prognóstico e fornece um guia para o tratamento e seguimento dos pacientes. ⁽¹²⁾

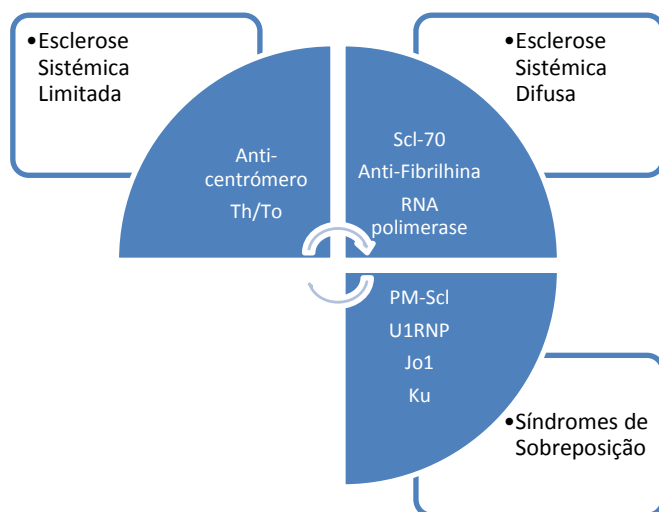


Ilustração 8 Perfil de auto-anticorpos nos principais subtipos de ES ⁽¹²⁾

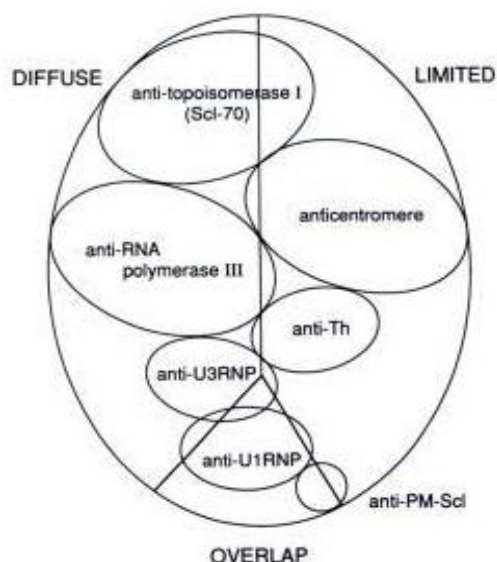


Ilustração 7 Sobreposição dos diferentes perfis de auto-anticorpos na ES.

2.6.5. Manifestações cutâneas

O envolvimento cutâneo na ES caracteriza-se por espessamento da pele, com uma evolução diferente nos diferentes subtipos de ES:

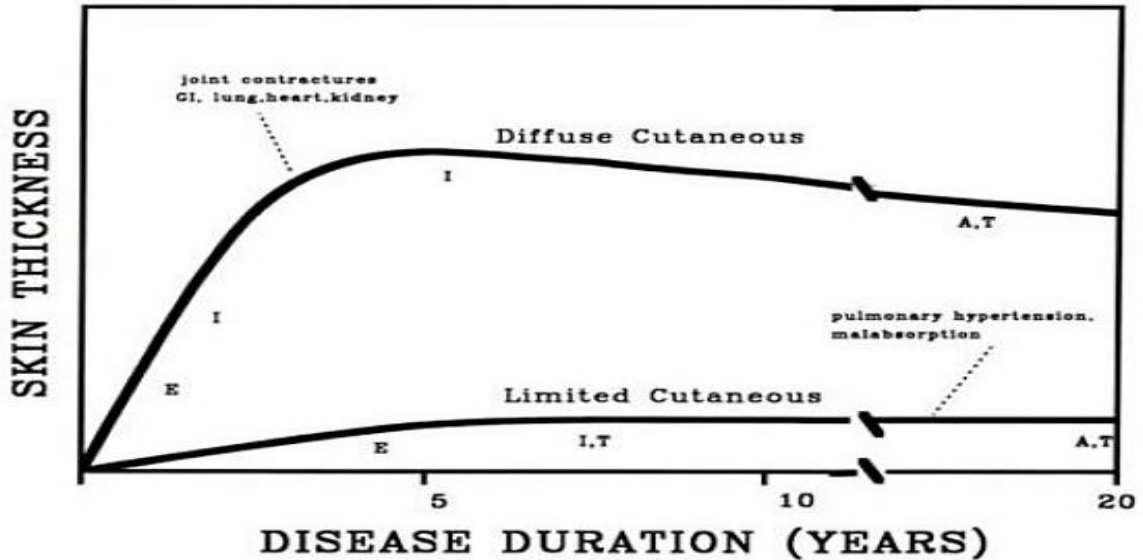


Ilustração 9 História natural do envolvimento cutâneo e timing de algumas complicações sistémicas durante o curso da ES nas suas variantes de ESL e ESD. E, Edema; I, induração; A, atrofia; T, Telangiectasia. Fonte: Medsger TA, Systemic Sclerosis (scleroderma): clinical aspects

Três fases de alterações cutâneas podem ocorrer em pacientes com ES: ⁽⁷¹⁾

- ▶ A Fase inicial é a fase inflamatória ou edematosa.



Ilustração 10 Manifestações dermatológicas precoces da ES (A) Mãos edemaciadas (B) Pele brilhante sugere espessamento cutâneo eminente. Fonte: MONIQUE HINCHCLIFF, J. V. (2008). Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. *American Family Physician*, volume 78, número 8.

- ▶ Posteriormente ocorre fibrose cutânea progressiva que afecta primeiro as extremidades (esclerodactilia) e progride de forma proximal. Os pacientes com doença cutânea limitada têm, por definição, alterações cutâneas limitadas à face, pescoço e extremidades distais (distal aos cotovelos e aos joelhos). Na fase inicial um doente pode parecer ter ES do tipo limitado, no entanto, durante um período de dois anos o envolvimento



Ilustração 11 Esclerodactilia (esclerose cutânea das mãos) Fonte: Berger, Leslie; The unfolding Mystery of Scleroderma in Times Essencials

cutâneo pode progredir para as extremidades proximais e tronco (ES difusa).⁽⁶⁶⁾

A pele da face está espessada nos dois subtipos principais da doença.

As alterações típicas ocorrem na região perioral, causando uma

abertura oral reduzida e uma face “em rato” (“*mausekopf*”), com perda das rugas faciais. Os incisivos podem também parecer proeminentes devido a retracção tanto dos lábios como das gengivas. A retracção gengival ocorre tanto devido a fibrose como a atrofia da mandíbula.⁽⁶⁶⁾ As bridas endurecidas da pele do pescoço podem ser observados quer na ESL como na ESD – sinal de Barnett.

O envolvimento cutâneo do tronco na ESD caracteriza-se pelo espessamento da pele abaixo do nível das clavículas. A pele do tórax e do abdómen podem também estar espessadas numa distribuição em banda ao longo das áreas de pressão, tais como a linha do soutien e a região do cinto.



Ilustração 12 Hiperpigmentação cutânea dos membros inferiores envolvida por áreas de hipopigmentação. O resultado é a aparência em "sal e pimenta". Fonte: Robert A Schwartz, Systemic Sclerosis: Multimedia in e-medicine

<http://emedicine.medscape.com/article/1066280-media>

Podem surgir alterações na pigmentação da pele tanto durante a fase inflamatória da doença como na fase de fibrose progressiva. Dependendo do tom natural da pele do paciente, esta pode tornar-se hipo ou hiper pigmentada (aparência de "sal e pimenta"). As áreas de despigmentação surgem particularmente no couro cabeludo, tórax e parte superior do dorso e sobre áreas de pressão, como o dorso das mãos ou regiões pré-tibiais. As áreas de hiperpigmentação surgem particularmente na zona das pregas cutâneas.

- ▶ Na ES tardia a pele pode tornar-se atrófica e delgada, particularmente sobre os dedos, dorso da mão e parte inferior das pernas. Apesar da pele nesta fase parecer mais macia, pode estar aderente a tecido fibrótico



Ilustração 13 Face de uma mulher com ESD presente no estudo. De notar as telangiectasias cutâneas. Publicação autorizada pela paciente.

subjacente, particularmente na zona digital.

Outras manifestações cutâneas incluem Telangiectasias, Ulcerações digitais e Calcinose. As telangiectasias são dilatações capilares presentes geralmente na face,

membranas mucosas, tórax e mãos. A presença e distribuição das telangiectasias

pode ter significância em termos da classificação da doença.⁽⁶⁷⁾

“Crateras” digitais são pequenas áreas de indentação nas pontas dos dedos causadas por dano isquêmico devido ao fenómeno de Raynaud. No entanto, uma



Ilustração 14 Sinais dermatológicos de anormalidades vasculares. (A) crateras digitais (B) Úlcera em cicatrização. Fonte: MONIQUE HINCHCLIFF, J. V. (2008). Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. *American Family Physician*, volume 78, número 8.

úlceras digitais não tem necessariamente de preceder o desenvolvimento destas crateras. Estas podem evoluir para ulcerações digitais e isquémia digital. As úlceras digitais podem ocorrer em locais de trauma ou manifestarem-se unicamente como



Ilustração 15 Calcinose ao nível das IFP e IFD.

Fonte: Medscape General Medicine, acessado em 11/04/2009

resultado de insuficiência vascular. Qualquer uma das alterações isquémicas digitais pode tornar-se secundariamente infectada ou levar a gangrena.⁽⁷²⁾

A Calcinose subcutânea ocorre também tanto nas

formas limitadas como difusas da doença, embora seja mais comum em pacientes com doença do tipo limitado e particularmente naqueles com anticorpo anti-centrómero. Os depósitos subcutâneos são compostos por hidroxiapatite de

cálcio. A calcinose ocorre geralmente sobre áreas de trauma, como as superfícies extensoras dos antebraços, cotovelos, joelhos e ponta dos dedos. Variam bastante em tamanho desde depósitos pontilhados até grandes massas sobre os joelhos e cotovelos, assim como sobre outras proeminências ósseas. ⁽⁷³⁾

No entanto, nem todos os pacientes têm manifestações cutâneas. A ES sem esclerodermia caracteriza-se pelas típicas alterações fibróticas e vasculares de doença sistémica, mas sem esclerose cutânea clinicamente evidente.

A Escala de Rodnan Modificada serve para quantificar a esclerose cutânea, sendo

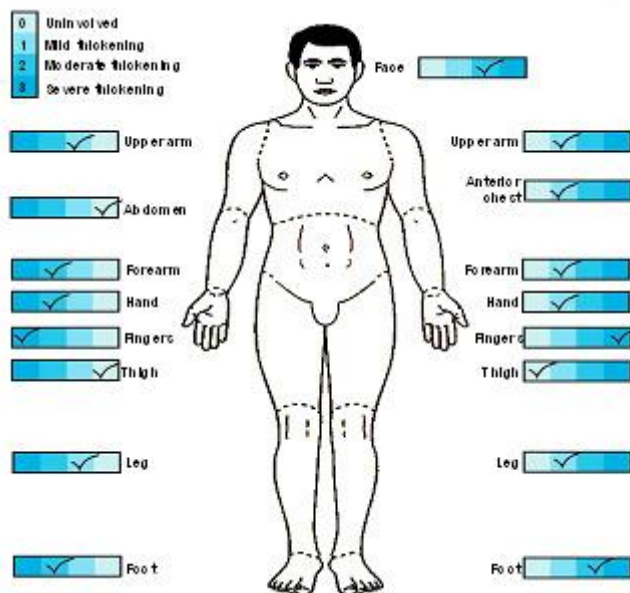


Ilustração 16 Escala de Rodnan Modificada Fonte: Classification of Scleroderma, in University of Michigan Health System,

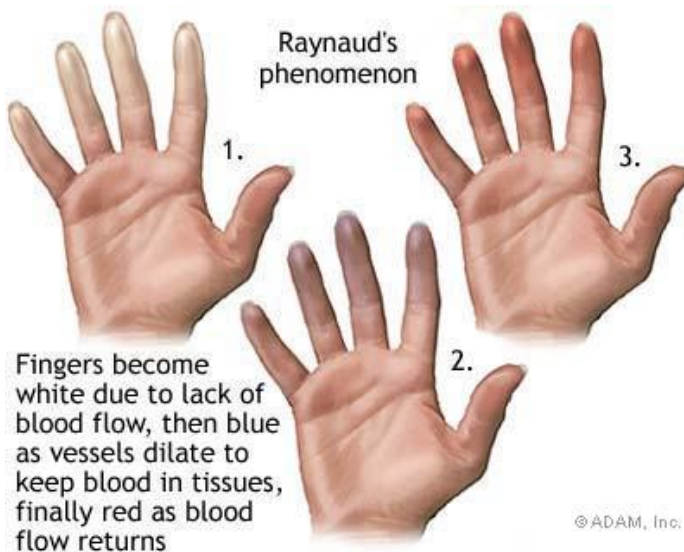
uma ferramenta validada e utilizada em ensaios clínicos. ^(74, 75) Esta mede 17 áreas do corpo (que inclui a face, tórax anterior e abdómen e os lados direito e esquerdo das mãos, dorso das mãos, antebraços, braços, coxa, parte inferior da perna e dorso dos pés). A pontuação atribuída em cada uma dessas áreas varia de 0 a

3, sendo 0 sem esclerose, 1 esclerose leve, 2 esclerose moderada (em que não se consegue pinçar a pele) e 3 esclerose severa (pele sem mobilidade). A soma das 17 áreas é calculada e a pontuação varia entre 0 (mínimo) e 51 pontos (máximo). Quanto mais alto for o valor da escala, mais severo e extenso será o envolvimento cutâneo, cujo valor pode ser utilizado como um factor de prognóstico e como avaliação da resposta ao tratamento. ⁽⁷⁶⁾ Uma pontuação de Rodnan modificada

superior a 14 está associado a uma maior actividade da doença e superior a 20 está relacionado com um risco aumentado de crise renal. ⁽⁵⁴⁾

2.6.6. Manifestações vasculares

O Fenómeno de Raynaud (FR) é a manifestação clínica mais óbvia de disfunção vascular, estando presente em mais de 95% dos pacientes com ES. Este fenómeno é, na sua maioria, induzido pelo frio, mas também pode ser resultado de vasoespasmos induzidos por stress. Ocorre com mais frequência nos dedos das mãos que nos dos pés e pode também afectar os pavilhões auriculares, o nariz e até mesmo a língua. Este é classicamente descrito como trifásico, embora geralmente o paciente não reporte as três fases. A palidez ocorre como resposta ao vasospasmo causado pela exposição ao frio, notando-se uma alteração de coloração bem demarcada. Segue-se a acrocianose, devido à isquemia e à desaturação da



hemoglobina e, subsequentemente, uma hiperémia reactiva, resultando numa coloração avermelhada. ⁽⁶⁷⁾

Os pacientes com ES têm menos probabilidade de experienciar a fase de hiperémia reactiva que os indivíduos com fenómeno de Raynaud primário (sem doença subjacente definida), devido à natureza fixa das anormalidades estruturais vasculares nesta doença. De facto, o insulto vascular no fenómeno de Raynaud em pacientes com ES torna-se mais severo pelas alterações estruturais da doença vascular, que ocorre devido a hiperplasia da íntima, hipertrofia da média e fibrose adventícia destes vasos. Estas alterações patológicas ocorrem na ausência

de alterações inflamatórias, ou seja, não se caracterizam por vasculite. ⁽⁶⁷⁾ Em pacientes com ES limitada o Fenómeno de Raynaud tipicamente começa muitos anos antes do início da doença cutânea ou visceral. Pelo contrário, em pacientes com ES difusa, o início do FR geralmente ocorre simultaneamente com ou ligeiramente depois do início das alterações cutâneas. Em cerca de 20% dos doentes com ES difusa o início da esclerose cutânea pode preceder o FR e é esta ordem inversa das manifestações da doença que estão associadas com o desenvolvimento do envolvimento cutâneo difuso e doença renal. ⁽⁷⁷⁾ Em adição às alterações de cor, os pacientes experenciam geralmente parestesias, desconforto e dor durante os episódios. ⁽⁶⁷⁾ As complicações do fenómeno de Raynaud incluem alterações isquémicas permanentes com perda de tecido, úlceras digitais de difícil cicatrização, gangrena e auto-amputação.

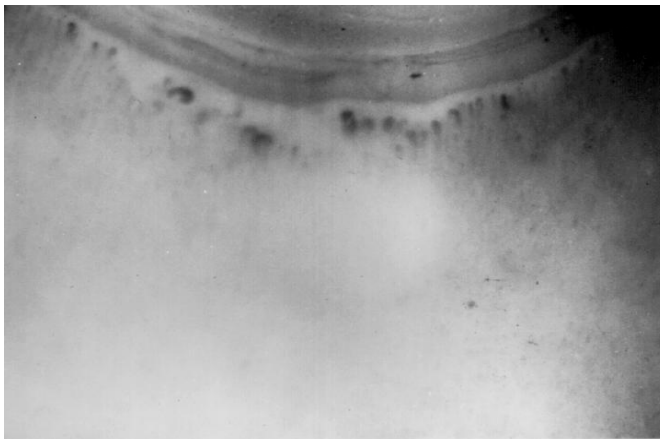
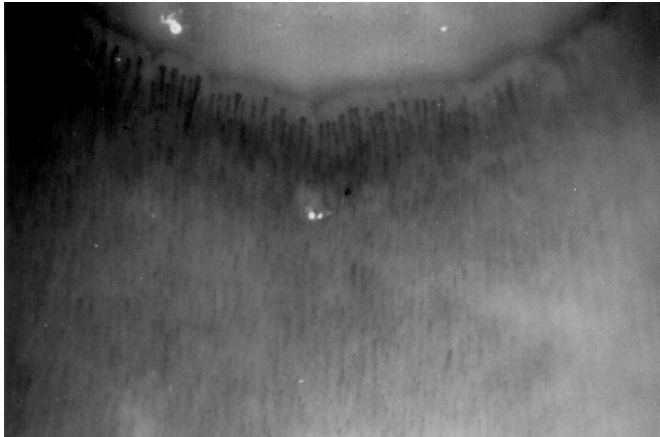


Ilustração 18 Capilaroscopia

(A) Padrão normal. O aspecto panorâmico normal das ansas geralmente é uniforme, sendo caracterizado por uma paliçada regular de capilares, homogêneos em tamanho e sem lacunas. Discretas alterações morfológicas, como tortuosidade e envelhecimento, são comuns e não indicam patologia.

(B) Microangiopatia tipo "SD". O padrão SD caracteriza-se por desorganização da disposição habitual das ansas capilares. As características básicas são alargamento capilar (representado por capilares ectasiados e megacapilares) e zonas avasculares (sob forma de áreas de deleção ou diminuição do número de ansas por milímetro). Há micro-hemorragia de padrão difuso, caracterizando dano endotelial. Observa-se, ainda, indefinição do contorno das estruturas (aspecto desfocado) ocasionado pelo edema intersticial e proliferação colágena.

O padrão capilaroscópico típico de ES é o padrão SD (desvascularização capilar focal e difusa, capilares ectasiados e megacapilares). Está presente em 90% dos casos, por vezes ainda na fase prodrômica, em que apenas o fenómeno de Raynaud é aparente. Observa-se ainda indefinição do contorno dos capilares, que aparecem como que “desfocados”, provavelmente devido ao edema intersticial e à proliferação conjuntiva anómala observada nesta doença. São frequentes pequenas hemorragias, com distribuição disseminada, o que traduz dano endotelial.

A esclerodermia localizada apresenta anormalidades como a dilatação capilar (a chamada “fase lenta”). Em contraste, a “fase activa” está geralmente presente em indivíduos com doença difusa e caracteriza-se pelo padrão SD demonstrado acima.

(78) A capilaroscopia é útil no diagnóstico e parece ter valor prognóstico em doentes com FR e Esclerodermia e alguns autores sugerem mesmo que as alterações periungueais características podem ser úteis na classificação de pacientes com ES.

(67)

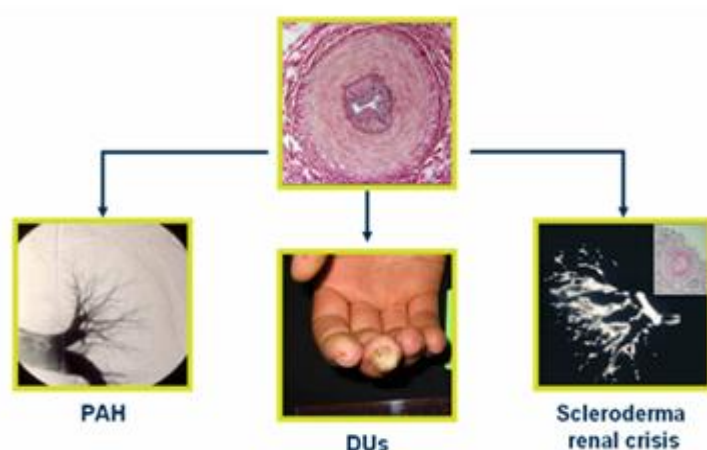


Ilustração 19 A natureza múltipla da disfunção vascular na ES

Fonte: PAH-info.com

complicações GI e cardíacas. (68)

2.6.7. Manifestações sistémicas

O prognóstico da ES depende largamente do envolvimento de órgãos internos, particularmente dos pulmões, coração e rins. (79)

2.6.7.1. Atingimento Gastro Intestinal (SGI)

Todo o tracto GI pode ser afectado, incluindo a orofaringe, esófago, estômago, intestino delgado e grosso, recto e ânus. Ocorre envolvimento GI com igual frequência entre pacientes com ES difusa e limitada (80), surgindo em 90% dos

O dano vascular e o dano crónico subsequente, sustentam as outras complicações sérias da ES, incluindo Hipertensão Pulmonar, Crise Renal e Ectasia Vascular Antral e também contribuem para a patogénese de

pacientes e sendo assintomática em 50% destes.⁽⁵⁰⁾ Assim, mesmo na ausência de sintomas, é possível demonstrar anormalidades da motilidade GI nos testes funcionais. Segue uma tabela com um resumo do envolvimento do SGI na ES:

Tabela 9 Principais manifestações do atingimento do SGI na ES

Local	Alteração	Sintoma	Investigação
Orofaringe	Esclerose da pele	Redução da abertura oral	-
	Cáries Dentária	Algias dentárias	
	Síndrome de Sjögren	Xerostomia	Biópsia das glândulas Salivares
Esófago	Hipomotilidade	Disfagia	Manometria Esofágica
	Esofagite de Refluxo	Refluxo Gastro Esofágico (RGE)/disfagia	Endoscopia/ pHmetria esofágica 24 horas
	Adesões	Disfagia	Estudo contrastado do esófago, Endoscopia
Estômago	Parésia Gástrica	Anorexia	Cintigrama
		Náusea	
		Saciedade Precoce	
Úlcera Péptica	Dispepsia	Endoscopia	
Intestino Delgado	Hipomotilidade	Perda de peso	Exame contrastado com bário
	Estase	Distensão pós-prandial	Teste respiratório de Hidrogénio
	Sobrecrescimento bacteriano	Má-absorção	Aspiração jejunal
		Esteatorreia	
		Náusea, cólicas abdominais	
	Pseudo Obstrução	Distensão abdominal com dor	RX abdominal simples
	Ulceração		
Pneumatose Intestinal	Diarreia sanguinolenta	RX Abdominal simples	
	Pneumoperitoneu benigno		
Intestino Grosso	Hipomotilidade	Obstapção alternada com diarreia	Enema com Bário
	Pseudo-divertículos do cólon	Perfuração é rara	Enema com Bário
	Pseudo-obstrução	Distensão abdominal com dor	RX abdominal simples
Ânus	Envolvimento esfictérico	Incontinência Fecal	Manometria Rectal

Fonte: Adaptado de Kaye, S. (Outubro de 2008). *Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis (scleroderma)*. Obtido em 23 de Fevereiro de 2009, de up to date: www.uptodate.com

O envolvimento da orofaringe inclui redução da abertura oral por esclerose cutânea, atrofia mandibular, rigidez da língua e espessamento do freio da língua, rigidez e adelgaçamento do palato mole, da laringe e da mucosa oral, o que pode resultar em dificuldades da mastigação e deglutição. Pode também coexistir síndrome de Sjögren com xerostomia.⁽⁸¹⁾ A disfagia orofaríngea ocorre em cerca de 25% dos doentes,⁽⁸¹⁾ o que se pode traduzir por aspiração, sensação de globo faríngeo, regurgitação nasal e tosse após a deglutição. A pressão extrínseca das alterações cutâneas pode também causar reabsorção do osso alveolar e mau alinhamento dentário.⁽⁸¹⁾

O envolvimento esofágico detectado por testes de motilidade esofágica está descrito em mais de 90% dos pacientes com ES. ⁽⁸¹⁾ No entanto, a maioria destes pacientes são assintomáticos. Estudos de motilidade mostraram que cerca de 40% dos pacientes com actividade motora anormal do esófago são assintomáticos. ⁽⁸²⁾ Quando presentes, os sintomas podem dever-se a RGE, formação de adesões e anormalidades da motilidade.

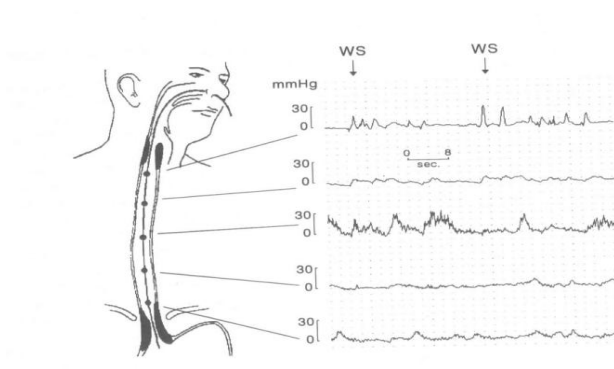


Ilustração 20 Manometria esofágica num paciente com ES

Fonte: Oesophageal manometry in www.mpoullis.com/dvdog/mann/scerosis.jpg

Geralmente só os dois terços distais do esófago, a porção composta por músculo liso, é envolvida. ⁽⁷²⁾ O envolvimento esofágico superior raramente ocorre, a não ser que exista uma sobreposição clínica com uma miopatia inflamatória (como, por exemplo, esclerodermatomiosite) com envolvimento do músculo esquelético. Os achados manométricos típicos incluem uma redução ou ausência de ondas peristálticas nos 2/3 inferiores do esófago e uma diminuição significativa do tónus do Esfincter Esofágico Inferior (EEI). ⁽⁸¹⁾

A incompetência do EEI causa de graus variados de RGE e dispepsia. O dano crónico da mucosa esofágica, devido ao RGE, pode resultar em: inflamação severa do esófago inferior (esofagite de refluxo, que pode gerar metaplasia da mucosa - esófago de Barrett), com subsequente formação de adesões esofágicas, formação

de úlceras esofágicas e espasmo esofágico difuso. ⁽⁸¹⁾ Outros sintomas de incluem disfagia secundária a adesões esofágicas, saciedade precoce, regurgitação de conteúdo gástrico, rouquidão, tosse crónica e perda de peso. Hemorragia GI pode resultar da esofagite erosiva, úlcera esofágica, laceração de Mallory Weiss ou telangiectasias da mucosa. ⁽⁷²⁾

A manometria esofágica e a cintigrafia do trânsito esofágico são consideradas as técnicas mais sensíveis para o diagnóstico de dismotilidade esofágica na ES. ^(83, 84) Apesar da EDA providenciar pouca informação quanto à função muscular esofágica, permite o diagnóstico adequado das lesões da mucosa, permite a realização de biópsias e eventual dilatação de adesões esofágicas. ⁽⁸¹⁾

O envolvimento gástrico não é geralmente a fonte primária de sintomas na ES com envolvimento GI, mas pode contribuir para os sintomas esofágicos quando o seu

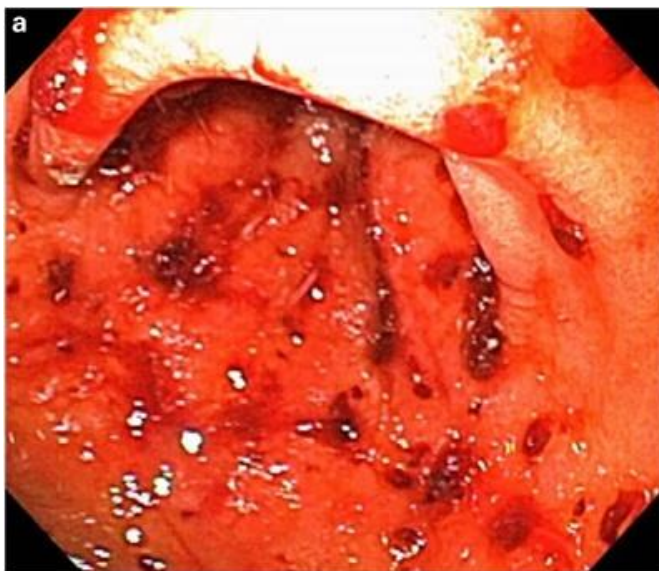


Ilustração 21 Aparência endoscópica de GAVE – estômago em melancia
Fonte: Selinger RRE, McDonald GB, et al; Efficacy of neodymium:YAG laser therapy for gastric antral vascular ectasia (GAVE) following hematopoietic cell transplant

esvaziamento está retardado. Raramente, envolvimento severo do estômago resulta em gastroparésia, com vômitos persistentes, que podem causar perda de peso e *déficits* nutricionais. ⁽⁸¹⁾ Os sintomas são geralmente intermitentes, com remissões que duram vários meses e incluem saciedade precoce, distensão abdominal, náuseas, vômitos, anorexia e perda de peso. ⁽⁷²⁾

Hemorragias GI podem advir de telangiectasias da mucosa, gastrite ou, em casos mais severos, de Ectasia Vascular Gástrica Antral (GAVE).⁽⁸⁵⁾ A aparência endoscópica da GAVE é descrita como “*estômago de melancia*”, e pode levar a perdas ocultas ou de grandes quantidades de sangue.⁽⁸⁶⁾ A suspeita clínica é de extrema importância, particularmente em pacientes com anemia inexplicada por deficiência de ferro.⁽⁸¹⁾ O diagnóstico é realizado por endoscopia, que pode também demonstrar uma diminuição do peristaltismo gástrico. Existem, no entanto, outros métodos diagnósticos, como testes de esvaziamento gástrico utilizando radionuclídeos ou um Rx de contraste com bário para pesquisa de um estômago atônico.⁽⁸¹⁾

A maioria das manifestações clínicas do envolvimento do Intestino Delgado (ID) são devidas a diminuição do peristaltismo com a consequente estase e dilatação intestinal. Consequentemente surgem distensão abdominal e dor abdominal. O sobre-crescimento bacteriano emerge devido à estase intestinal, levando à má absorção de nutrientes (em 10-30% dos pacientes com ES) e pode originar sintomas como diarreia, esteatorreia e perda de peso.⁽⁸¹⁾ Uma complicação possível é a pseudo-obstrução intestinal, uma seqüela severa da dismotilidade intestinal, que se apresenta com sintomas intermitentes de dor abdominal, distensão intestinal, diarreia e obstipação intermitentes e emese. Apesar da sua apresentação mimetizar uma obstrução anatômica, é devido a um *ileus* funcional e é necessária terapia conservadora.⁽⁷²⁾ Outras complicações incluem perfuração do ID, Pneumatose Cistóide Intestinal e volvo do ID.⁽⁸¹⁾

Para detecção de sobre-crescimento bacteriano pode-se utilizar a técnica de aspiração endoscópica do ID (gold standard) ou o teste respiratório de hidrogénio (um procedimento não invasivo, mas pouco específico).⁽⁸⁷⁾ Para o estudo da dismotilidade intestinal utiliza-se o RX contrastado com Bário. A dilatação das ansas intestinais é a característica radiográfica mais proeminente quando a ausência de peristálise afecta o ID – sinal típico de “mola” (“*wire-spring*”) produzido por



Ilustração 22 Dilatação intestinal num exame contrastado baritado do ID com o típico sinal de “mola” (seta)
Fonte: Black M Carol in Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis

válvulas coniventes comprimidas num ID dilatado. Este dado deve-se a alterações neuro-musculares e deposição excessiva de colagénio na parede intestinal.⁽⁸¹⁾ Na



Ilustração 23 Divertículos do cólon na ES

Fonte: Black M Carol in Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis

pseudo-obstrução, as ansas intestinais tornam-se marcadamente dilatadas com paragem do contraste no ID e acumulação de gás a montante da obstrução.⁽⁸¹⁾

Ocorre envolvimento cólico em 10-50% dos pacientes com ES, sendo o ânus e o recto as áreas mais

afectadas. No Intestino Grosso (IG) a atrofia da camada muscular leva ao desenvolvimento de divertículos, que podem ser detectados por exame contrastado com bário. ⁽⁸¹⁾

O envolvimento ano-rectal devido à diminuição da compliance e tónus do esfíncter anal pode conduzir a prolapso rectal ou incontinência fecal. ⁽⁸⁸⁾

O fígado raramente está envolvido na ES, mas há uma associação entre a cirrose biliar primária (CBP) e a ESL (associada à presença de anticorpos antimitocondriais). Estes pacientes apresentam-se com icterícia e um quadro biliar obstrutivo, com aumentos da Fosfatase Alcalina e da Bilirrubina Total. ⁽⁷²⁾

O envolvimento pancreático é pouco comum na ES. Quando presente, pode contribuir para a má-absorção e, nestes casos, a suplementação dietética com enzimas pancreáticas pode ser eficaz. ⁽⁸¹⁾

2.6.7.2. Atingimento Pulmonar

Pode surgir doença pulmonar em cerca de 80% dos pacientes com ES. O envolvimento pulmonar é o segundo em frequência, logo após o envolvimento esofágico e é actualmente o principal determinante do risco de morte nesta patologia. Os pacientes com afectação pulmonar têm, portanto, um pior prognóstico. ⁽⁷¹⁾

As manifestações mais comuns de envolvimento pulmonar são a doença pulmonar intersticial (DPI) e a doença vascular pulmonar, particularmente a Hipertensão Pulmonar (HTp). Estas podem ocorrer isoladamente ou em combinação. Manifestações pulmonares menos comuns incluem doença pleural, pneumonia de

aspiração, pneumotórax espontâneo, bronquiectasias e malignidade. A capacidade de detectar estas doenças numa fase precoce, ainda pré-sintomática, juntamente com a disponibilidade de intervenções farmacológicas, que podem atrasar a progressão destas complicações, obriga a uma avaliação atenta e monitorização periódica de pacientes com ES para o envolvimento pulmonar. ⁽⁸⁹⁾

A DPI, caracterizada por fibrose pulmonar bibasilar, ocorre tanto em pacientes com ESL como ESD, embora seja mais comum em pacientes com doença do tipo difuso. Cerca de 80% dos pacientes com ES vão ter evidência de fibrose pulmonar na autópsia ou na TAC de alta resolução (TAC AR), apesar da doença clinicamente evidente estar presente em apenas 40% dos pacientes. O risco de desenvolver DPI é maior nos primeiros quatro anos de evolução da doença na ESD, associada à presença do anticorpo Anti-Scl 70. ⁽⁹⁰⁾

A DPI inicial é frequentemente assintomática. Quando sintomática manifesta-se por fadiga, dispneia de esforço e tosse seca. A dor torácica é infrequente e as hemoptises surgem raramente. A ausência de dispneia, em alguns casos, pode dever-se ao facto de terem limites de ordem física, decorrentes de manifestações cutâneas ou musculo-esqueléticas, ou até mesmo devido ao início insidioso dos sintomas pulmonares. ⁽⁹¹⁾ O achado mais característico ao exame físico são ferveores inspiratórios finos bilaterais nas bases pulmonares, sem sinais de Insuficiência Cardíaca Congestiva. ⁽⁷²⁾ É importante detectar a DPI na sua fase mais precoce para que se possa iniciar o tratamento antes da ocorrência de fibrose pulmonar irreversível. ⁽⁹¹⁾

Os testes de função pulmonar com espirometria, a medição dos volumes pulmonares e capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) são o melhor método de rastreio da DPI. ⁽⁹¹⁾ O teste de avaliação funcional com alterações mais precoces e mais sensíveis na ES é a diminuição do DLCO, que está presente em mais de 70% dos pacientes afectados. A diminuição da DLCO correlaciona-se com a severidade da DPI detectada por TAC AR e é um preditor de mau prognóstico. ⁽⁹¹⁾ É também característico nas provas de função respiratória a ocorrência de um padrão restritivo com redução dos volumes pulmonares. A espirometria e volumes pulmonares normais não podem excluir DPI. ⁽⁹¹⁾ Anormalidades nos testes de função pulmonar podem ocorrer antes do início dos sintomas e devem levar a uma avaliação mais pormenorizada para DPI.

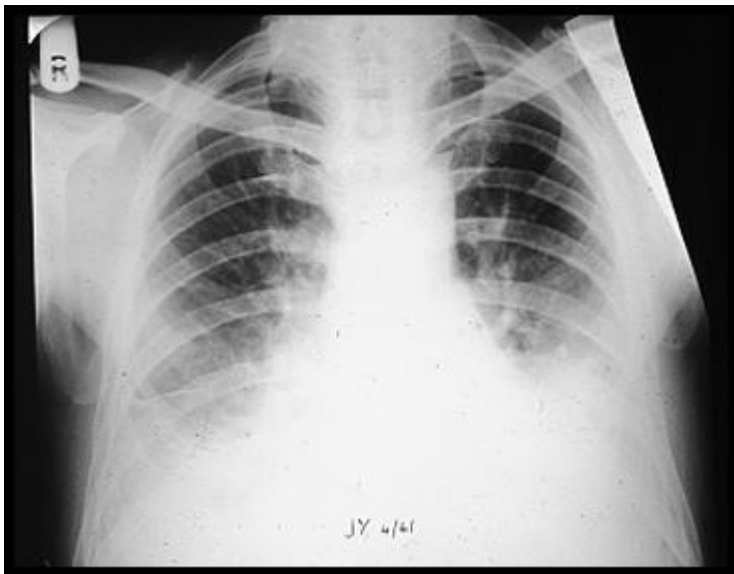


Ilustração 24 RX torax de um paciente com esclerodermia e DPI. De notar a opacidade reticulo-nodular basal bilateral. Fonte: Black, Carol In *Clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) lung disease*.

Os exames de imagem mais utilizados para DPI são o RX tórax e a TAC AR. O RX tórax é pouco sensível para a detecção de DPI precoce. Este detecta 25-45% de alterações sugestivas de fibrose pulmonar nestes pacientes. ⁽⁹²⁾ O TAC

AR é altamente sensível para o diagnóstico de DPI e está a

tornar-se o gold standard nas fases mais precoces de doença pulmonar. ⁽⁹¹⁾ A prevalência de fibrose pulmonar encontrada na TAC AR vai de 60-91% em pacientes com ES. A fibrose pulmonar é mais comum e mais severa em pacientes com ESD

do que com a forma limitada. ⁽⁹²⁾ O TAC AR pode revelar opacidades em vidro despolido sugestivas de inflamação da parede alveolar e/ou padrão reticulo-nodular sugestivo de doença pulmonar fibrótica. Na ES, assim como em outras doenças pulmonares infiltrativas, a linfadenopatia mediastínica é prevalente na TAC AR. Tal é especialmente preponderante na ESD e nos pacientes com doença pulmonar mais extensa. ⁽⁹²⁾

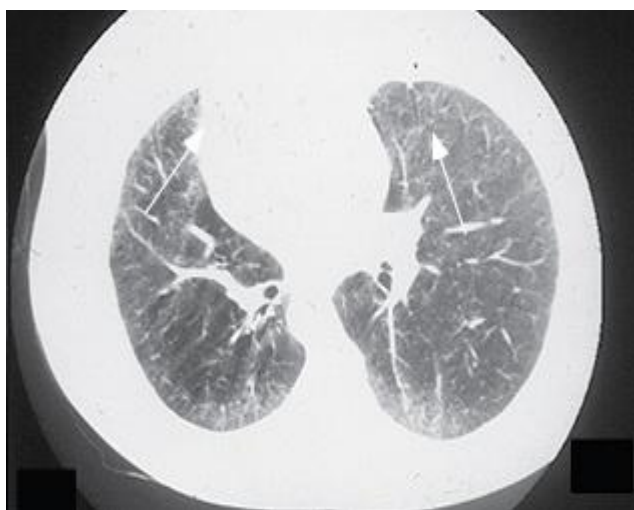


Ilustração 25 TAC AR num paciente com ES e alveolite. Um crescente periférico de densidade aumentada pode ser observada em ambos os campos pulmonares (seta). Padrão de opacidades em vidro despolido.

Fonte: Black, Carol In *Clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) lung disease*.



Ilustração 26 TAC AR num paciente com ES, mostrando um padrão reticulo-nodular em ambos os campos pulmonares. Sugestivo de fibrose pulmonar.

Fonte: Black, Carol In *Clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) lung disease*.

O método para a confirmação de alveolite é a lavagem bronco-alveolar (LBA). Os pacientes com ES e envolvimento pulmonar têm tipicamente elevação da contagem de células, com diferentes células inflamatórias envolvidas em diferentes estadios da doença. ⁽⁹⁰⁾ Os linfócitos estão presentes em excesso geralmente antes do envolvimento ser detectável por TAC AR e os eosinófilos aparecem à medida que o pulmão fica envolvido, enquanto que os neutrófilos predominam quando o processo

da doença afecta já 50% do lobo pulmonar. O LBA é anormal em 64 a 85% dos pacientes com ES e tem valor prognóstico demonstrado. ⁽⁹²⁾

A HTP pode ocorrer tanto como uma vasculopatia primária, como secundária a doença cardíaca ou pulmonar intersticial subjacente. Está presente em 10-40% dos pacientes com ES. ⁽⁹²⁾ A HTP isolada ocorre principalmente em pacientes com ESL e tipicamente apresenta-se muitos anos depois do início do FR. ⁽⁹¹⁾ A HTP mantém-se subclínica até que o dano vascular progressivo resulta em dispneia de esforço e fadiga progressivas. Toracalgia atípica, edema dos membros inferiores, sensação de desmaio eminente e síncope são sintomas tardios de HTP. ⁽⁹¹⁾ Um alto índice de suspeição para a presença de HTP é necessário para permitir a sua detecção numa fase inicial, em particular previamente ao desenvolvimento de sobrecarga cardíaca direita. ⁽⁹¹⁾

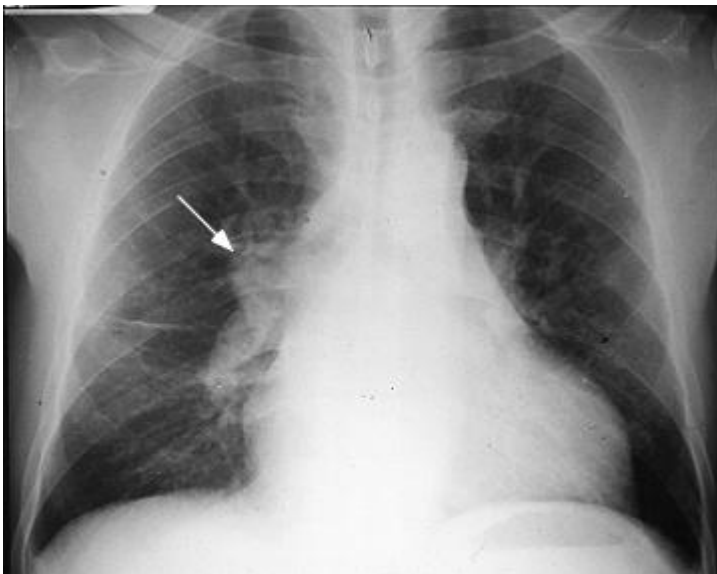


Ilustração 27 HTP num paciente com ES L
Fonte: Black, Carol In *Clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) lung disease*.

Radiograficamente a HTP caracteriza-se por alargamento da sombra da artéria pulmonar e atenuação dos pequenos vasos pulmonares. ⁽⁹¹⁾

Os testes de função pulmonar são um importante factor de suspeita de HTP – um padrão de redução da DLCO (<65% do

esperado) na ausência de anormalidades significativas na espirometria ou nos volumes pulmonares é típico da HTP isolada. A redução da DLCO pode, no entanto,

indicar tanto a presença de DPI como de HTP, logo um Ecocardiograma com *Doppler* deve ser realizado para a confirmação da segunda. ⁽⁹¹⁾

O Ecocardiograma com *Doppler* é uma ferramenta de rastreio não invasiva para HTP. Dá-nos uma estimativa do valor da pressão sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP). Para o diagnóstico preciso e a avaliação da HTP é necessário, no entanto, cateterização cardíaca direita, com vista a documentar definitivamente a existência de patologia vascular, excluir causas secundárias de HTP como a disfunção diastólica e guiar as intervenções terapêuticas. ⁽⁹¹⁾

Uma nova abordagem para o rastreio da HTP é a medida dos níveis séricos de peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou da porção N-terminal do BNP (NT-proBNP). Vários estudos demonstram que existe correlação entre os níveis de NT-proBNP e a pressão arterial pulmonar, resistência vascular pulmonar e sobrevivência. ^(93,94)

Um teste para avaliar e monitorizar doentes com HTP é o Teste da Marcha, que avalia a distância percorrida em seis minutos, a capacidade do paciente de manter a taxa de saturação de oxigénio e, após esforço físico, fornece adicionalmente uma informação em termos de distância percorrida. Tem utilidade para na monitorização da eficácia de intervenções terapêuticas e demonstrou correlacionar-se com a classificação da *New York Heart Association* e com a sobrevida nestes pacientes. ^(95,96) Dados de referência para a média de distância percorrida em 6 minutos ainda não estão disponíveis. No entanto, a distância média percorrida em diversos estudos em idosos saudáveis é de 631 ± 93 metros. ⁽⁹⁷⁾

2.6.7.3. Atingimento Renal

O envolvimento renal é comum na ES (50% dos pacientes têm evidência clínica de envolvimento renal) e a maioria dos pacientes manifesta uma disfunção renal leve.

Este caracteriza-se por proteinúria ligeira, elevação das concentrações de Creatinina no plasma e Hipertensão Arterial (HTA). As anormalidades renais podem reflectir uma insuficiência pré-renal, toxicidade farmacológica, efeitos de HTA crônica e, raramente, glomerulonefrite. ⁽⁹⁹⁾

Uma situação menos freqüente é uma doença renal severa e ameaçadora da vida - a Crise Renal – que pode desenvolver-se em cerca de 10-20% dos doentes, particularmente na forma difusa. Apesar das novas opções de tratamento, a mortalidade e morbidade do envolvimento renal severo são ainda elevadas. ⁽⁹⁸⁾ Esta ocorre, quase invariavelmente, nos primeiros 5 anos de manifestações de evolução doença, estando aumentada na presença de anticorpos anti-RNA polimerase III.

Caracteriza-se por início abrupto de HTA (PAS \geq 140mmHg, PAD \geq 90mmHg, ou subida na PAS \geq 30 mmHg ou na PAD \geq 20 mmHg) e, adicionalmente, uma das seguintes características: aumento de $>50\%$ na Creatinina sérica de base, Proteinúria ou hematúria \geq 2 cruces através de Combur; Trombocitopénia ($<$ 100000 plaquetas/mm³) e hemólise definida como anemia, com aumento dos reticulócitos não atribuível a outras causas. ^(55, 72) Sintomas e sinais associados são semelhantes aos observados na HTA maligna e podem incluir dispneia, cefaleias, distúrbios visuais, convulsões, edema pulmonar, edema dos membros inferiores, retinopatia e encefalopatia hipertensiva. Este caracteriza-se também por um processo microangiopático e inclui características de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopénia, proteinúria e sedimento urinário activo, com hematúria. ⁽⁹¹⁾ Perante um doente com crise renal é sugerido o inicio imediato de terapêutica com inibidores

da enzima conversora da angiotensina (iECA). Apesar do tratamento, cerca de 20-50% dos pacientes com crise renal progridem para insuficiência renal severa. ⁽⁹⁹⁾

Sugere-se assim, para a monitorização dos pacientes com suspeita de atingimento renal, a medição basal da pressão arterial e monitorização periódica subsequente no domicílio, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular (avaliadas no estudo através da clearance de creatinina e da concentração de creatinina no plasma) e uma estimativa da proteinúria (avaliada no estudo através de uma colecção de urina de 24 horas), o que permitirá que pacientes que estejam a desenvolver Crise Renal sejam identificados. Uma taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min é considerada altamente significativa. ⁽⁹⁹⁾ Um grau leve de proteinúria, elevações leves do nível de creatinina no plasma e HTA são observados em cerca de 50% dos pacientes. ⁽⁷²⁾

2.6.7.4. Atingimento Cardíaco

O envolvimento cardíaco clinicamente evidente é encontrado em cerca de 15% dos pacientes com ES, sendo preditivo de pior prognóstico. ⁽¹⁰⁰⁾ As manifestações cardíacas são variáveis e podem ser subtis na sua apresentação. Incluem doença do pericárdio, cardiomiopatia dilatada e arritmias. Menos estudado, mas claramente presente, é a disfunção diastólica do Ventrículo direito ou esquerdo. ⁽⁷²⁾

A doença do pericárdio pode manifestar-se tanto como pericardite como por derrame pericárdico. A detecção de derrames pericárdicos pequenos a moderados, no Ecocardiograma ou TAC torácica, sem repercussões hemodinâmicas, é comum nos pacientes com ES.

A insuficiência cardíaca congestiva ocorre em menos de 5% dos pacientes, particularmente na forma difusa ⁽¹⁰¹⁾ estando associada, quando presente, a um aumento de duas vezes o risco de mortalidade. ⁽⁷²⁾

Arritmias ocorrem como resultado de fibrose ao longo das fibras de condução miocárdicas. Os pacientes podem referir palpitações transitórias ou sintomas mais significativos, que devem ser pesquisados por Electrocardiograma (ECG) ou Holter. Podem detectar-se contracções ventriculares prematuras, contracções auriculares, taquicardia auricular multifocal ou taquicardia supra-ventricular. As alterações de ritmo são mais comuns nos pacientes com ESD. ⁽⁷²⁾

Os pacientes com ES podem também desenvolver disfunção sistólica ventricular, uma ocorrência tardia no decurso desta patologia. Tem tipicamente um início insidioso e apresenta-se mais nos pacientes com ESD. Há indícios de que exista uma predilecção para o desenvolvimento de disfunção ventricular diastólica em pacientes com ES, o que pode reflectir fibrose miocárdica e diminuição da compliance ventricular. Esta disfunção diastólica pode contribuir significativamente para a presença de HTp , ou ser consequência da mesma. ⁽⁷²⁾ A doença arterioesclerótica das artérias coronárias não parece ocorrer em maior frequência nos pacientes com ES.

Tabela 10 Manifestações cardíacas primárias de doenças do tecido conjuntivo

Doença	Pericárdio	Miocárdio	Endocárdio (válvulas)	Artérias Coronárias
Lúpus Eritematoso Sistémico	++	+	++	+/-
Esclerose Sistémica	+	++	0	++
Poliartrite Nodosa	+/-	+	0	++
Espondilite	0	+/-	++	0

Anquilosante				
Artrite Rematóide	++	+	+	0
Polimiosite	++	++	+/-	+/-

Legenda: ++, principal local de atingimento; +, pode estar envolvido, mas menos frequentemente; +/-, raramente envolvido; 0, não envolvido Fonte: Roberts, W., O'Rourke, R., & Roldan, J. (2004). The connective tissue diseases and the cardiovascular system. In V. Fuster, R. Alexander, J. Hurst, S. K. Robert O'Rourke, & E. Prystowsky, *heart, Hurst's the* (pp. 2063-2067). MacGraw-Hill Professional.

2.6.7.5. Sistema musculoesquelético

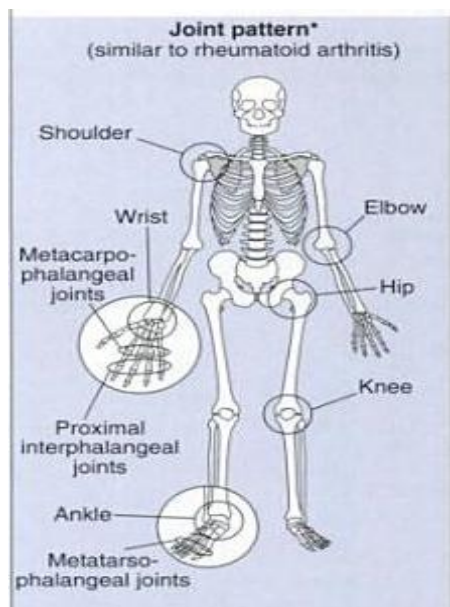


Ilustração 28 Padrão articular da ES
Fonte: Stobo, J., Hellmann, D., & Ladenson, P. (1996). Systemic Sclerosis (scleroderma). In J. Stobo, D. Hellmann, & P. Ladenson, *The principles and practice of medicine* (pp. 247-250). McGraw-Hill Professional.

Os sintomas musculo-esqueléticos são muito comuns nos pacientes com ES. Incluem artralgias e mialgias e alguns pacientes podem desenvolver uma verdadeira artropatia inflamatória, particularmente no início da doença. As articulações mais comuns envolvidas são as Interfalângicas proximais (IFP), as metacarpofalângicas (MCF), as dos punhos e as dos tornozelos. As alterações cutâneas progressivas podem levar a contracturas em flexão das articulações, que podem resultar em incapacidade significativa. (71)

A anormalidade radiográfica mais comum é a reabsorção das peças terminais das falanges dos dedos – acro-osteólise. A presença de calcificações intra-articulares ou dos tecidos moles é também observável por RX. (102)



Ilustração 29 Acro-osteólise e calcificações dos tecidos moles Fonte: Resnick, D., Bone and Joint Imaging, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1989, pp. 353-360

Atritos tendinosos ocorrem devido a inflamação e fibrose das bainhas tendinosas. Cerca de 1/3 dos pacientes com ESD têm sinais de atritos articulares. ⁽⁷¹⁾

A avaliação da mobilidade articular (através de, por exemplo, o FTP – *finger tip-to-palm distance in flexion*) e de capacidades funcionais é necessária para a escala de severidade da doença, assim como para individualizar fisioterapia apropriada se necessário. ⁽¹⁰⁰⁾

A fraqueza muscular e a fadiga generalizada são sintomas muito frequentes nos pacientes com ES. A fraqueza muscular proximal pode ter várias etiologias, nomeadamente uma miopatia devido a fibrose muscular, caracterizada por um aumento leve nos níveis de Creatina Quinase (CK), com ou sem alterações inflamatórias nos testes electrodiagnósticos, e sem infiltrado inflamatório na biópsia muscular; ou uma miopatia inflamatória no contexto de um síndrome de sobreposição ou dermatomiosite. Nestes doentes há positividade para o anticorpo Anti-Pm-Scl, ocorre um aumento marcado da CK e existem alterações inflamatórias presentes nos testes electrodiagnósticos e na biópsia muscular.

III. Metodologia

Trata-se de um estudo, de carácter observacional descritivo, transversal, que pretende caracterizar os doentes com ES seguidos na Consulta de Reumatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB).

Para a realização desta dissertação procedeu-se a uma revisão bibliográfica sobre Esclerose Sistémica, através de diversos motores de busca (pesquisa de artigos publicados nas revistas indexadas à *Pubmed/Medline*, à *Biblioteca Online do Conhecimento (B-on)*, ao *UpToDate* e a diversos *sítios* da área de Reumatologia) Procedeu-se então à realização de uma fundamentação teórica acerca do tema da dissertação.

Foram identificados 8 doentes com ES em seguimento na Consulta de Reumatologia do CHCB, desde o início do Serviço de Reumatologia em Outubro de 2007 até à data actual, num total de oito doentes.

Foi então solicitada à Comissão de Ética do CHCB autorização para a realização do estudo, com parecer favorável número 18/2009 no dia 26/01/09 e pedido o consentimento informado a todos os pacientes, com resposta positiva de todos os envolvidos. Foi então facultado o acesso aos processos clínicos dos pacientes.

Definida a amostra do estudo, foi então elaborado um questionário com vista à caracterização da doença (anexo 1). Este questionário foi aplicado a todos os pacientes através de entrevista com a autora da dissertação. Acrescenta-se que foi questionada em cada manifestação clínica a data de início dos sintomas e a apreciação subjectiva da melhoria ou agravamento dos mesmos no último mês.

Para além do questionário base do trabalho, foram também aplicados os questionários padronizados SF-36 e HAQ em português a todos os doentes.

Foram então revistos os Exames Complementares de Diagnóstico (ECD) nos respectivos processos clínicos, de acordo com a avaliação clínica padrão recomendada na bibliografia e de acordo com a sintomatologia dos doentes. Os ECD solicitados para estudo de atingimento de órgão alvo em doentes com ES foram:

Tabela 11 ECD utilizados para estudo do atingimento do órgão alvo na ES

Manifestações clínicas	ECD
Avaliação geral	Hemograma com plaquetas Velocidade de Sedimentação Proteína C Reactiva Anticorpos Específicos – ANA, Anti-Scl 70, Anti Centrômero e Anti-Pm-Scl Bioquímica hepática Função tiroideia e Anticorpos Anti-tiroideus Complemento IgG citomegalovírus e Parvovírus
Manifestações cutâneas	Score de Rodnan
Manifestações vasculares	Capilaroscopia
Manifestações gastro-intestinais	Ecografia Abdominal Endoscopia Alta Colonoscopia Manometria Esofágica
Manifestações pulmonares	TAC torácica de Alta Resolução Ecocardiografia com PSAP Teste de 6 minutos de marcha Provas de função respiratória Broncoscopia e Lavado Bronco-Alveolar Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP)
Manifestações renais	Ecografia Renal Urina II Creatinina Sérica Clearance da creatinina em urina 24 horas Proteinúria em urina 24 horas
Manifestações	Electrocardiograma

cardíacas	Ecocardiografia Holter
Manifestações Musculo- Esqueléticas	RX mãos e pés <i>Fingertip to Palm Distance</i> (FTP) Creatina Quinase (CK)

As análises ou ECD mais antigos no estudo são datados de 2007. Todos estes ECD foram realizados no CHCB, exceptuando a Capilaroscopia e a Manometria Esofágica, realizados nos HUC.

Foram seguidamente aplicadas as Escalas de Severidade (*Medsger et al.*) e Actividade da Doença (do *European Scleroderma Study Group*) citadas na revisão bibliográfica, com base nos dados colhidos pelo estudo.

Após a colheita de todos os dados foi realizado o seu tratamento de forma descritiva, justificada pela reduzida amostragem do estudo. A criação de tabelas e gráficos representativos foram realizados no *Excel 2007*® da *Microsoft*. Para respeitar a confidencialidade dos pacientes, estes serão referidos por números. A análise dos dados e sua discussão foi efectuada tendo em conta as orientações nacionais e internacionais referidas.

IV. Resultados

4.1. Caracterização da amostra

Tabela 12 Caracterização da amostra

N.º Paciente	Sexo	Raça	Idade (anos)	Tipo de ES	Sintoma inicial	Idade de início das manifestações	Anos de evolução da doença	Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico
1	F	Caucasiana	63	ESL	FR	55	8	1
2	F	Caucasiana	55	ESL	FR	21	34	29
3	F	Caucasiana	77	ESL	esclerose cutânea	63	14	12
4	F	Caucasiana	64	ESL	FR	40	24	24
5	F	Caucasiana	64	ESL	dispneia	54	10	4
6	F	Caucasiana	61	ESL	FR	48	13	10
7	M	Caucasiana	63	ESD	FR	50	13	12
8	F	Caucasiana	62	ESD	FR	48	14	7

Legenda: F, feminino; ESL, ES limitada; ESD, ES difusa, FR, Fenómeno de Raynaud

A amostra é composta por 8 doentes, 7 dos quais do género feminino um do género masculino. Todos os pacientes são da raça caucasiana. A média total de idades é de 63,62 anos (55-77 anos) e mediana de 63 anos, sendo a média da ESL de 64 anos e da ESD 62,5 anos. Seis têm ESL dois ESD. Seis pacientes iniciam o quadro clínico por Fenómeno de Raynaud. Os restantes tiveram como manifestação inicial dispneia (n.º 5) e esclerose cutânea (n.º 3).

A idade de início das manifestações clínicas nestes pacientes tem uma média de 47,38 anos (21-63 anos), sendo de 46,83 anos para a ESL e de 49 anos para a ESD.

Os anos de evolução da doença têm uma média de 16,25 anos (8-34 anos) com uma média de 17,17 anos para a ESL e de 13,5 para a ESD.

O tempo desde o início dos sintomas até ao diagnóstico é de 12,37 anos no total dos pacientes (13,33 anos na ESL e de 9,5 anos na ESD).

4.2. Pesquisa de factores etiológicos

Tabela 13 Pesquisa de factores etiológicos na amostra

Paciente	Hist. Familiar	História de exposição ambiental	CMV (IgG)	Parvovírus B19 (IgG)
1			+	+
2	x		+	-
3			+	+
4			-	+
5			+	+
6	x		+	-
7			+	+
8			+	-

Legenda: x, presente; +, positivo; -, negativo

sem diferenciação específica entre os dois subtipos da doença.

Dois pacientes (com ESL) referem história de ES em familiares de 1º grau (irmã no n.º 2 e pai no n.º 6), não sabendo especificar o subtipo clínico nestes.

Nenhum paciente apresentava história de exposição ambiental a produtos predisponentes ao desencadeamento desta patologia.

Sete pacientes apresentavam positividade para *CMV* IgG e cinco pacientes para *Parvovírus B19* IgG,

4.3. Avaliação geral da ES

Tabela 14 Avaliação geral da ES

Paciente	Hemograma	VS (mm/H) ³	PCR (mg/dL) ⁴	Função tiroideia	antic anti-tiroideus	complemento (mg/dL)	Perda de peso
1	SA	5	0,12	SA	-	SA	
2	Anemia normocítica normocrômica Hb 11,5; Htc 33,8	28	0,15	T4 L ↓0,77	-	SA	
3	Trombocitopenia	6	0,1	TSH ↑ 7,14 T4 L ↑ 1,71	-	↓ C3 (88) C4 SA	x
4	SA	25	0,15	SA	-	SA	
5	SA	↑ 70	↑ 0,89	T4 L ↑ 1,65	-	SA	
6	SA	8	4,5	SA	-	SA	x
7	SA	11	0,1	SA	-	SA	
8	Anemia microcítica hipocrômica Hb 10,3; Htc 31,6	↑ 42	↑ 1,1	SA	-	SA	x

Legenda: SA, sem alterações; ↑, aumentado; ↓, diminuído; Hb, hemoglobina; Htc, hematócrito; x, presente

Três pacientes têm alterações no hemograma. A VS e a PCR encontram-se aumentadas em 2 pacientes. Em relação à Função Tiroideia avaliada, uma paciente tem hipotireoidismo e duas têm hipertireoidismo. Os anticorpos anti-tiroideus são negativos para todos os pacientes. Só a paciente n.º 3 tem hipocomplementémia de C3. Três pacientes referiram perda de peso não quantificada, motivo pelo qual este dado não foi considerado para quantificar a severidade da doença.

4.4. Padrão de auto-anticorpos

Tabela 15 Padrão de auto-anticorpos na amostra

Paciente	ANA	Anti-Scl 70	ACA	Anti Pm-Scl
1	+	-	+	-
2	+	-	+	-
3	+	-	+	-
4	+	-	+	-
5	+	-	+	-
6	+	-	+	-
7	+	+	-	-
8	+	+	-	-

Nesta amostra, todos os pacientes apresentam ANA positivos, com padrão Anti-Scl 70 positivo e ACA negativo nos doentes com ESD, e padrão ACA positivos e Anti-Scl 70 negativos nos doentes com ESL. Nenhum dos pacientes tem anticorpo anti-Pm-Scl positivo.

Legenda: +, positivo; -, negativo

4.5. Envolvimento cutâneo e vascular

Tabela 16 Envolvimento cutâneo e vascular da amostra

Paciente	Prurido	Edema	Esclerose cutânea	Esclerodactilia	Perda de substância na polpa dos dedos	Úlceras digitais	Telangiectasias	Calcinose	FR	Anos desde 1º sintoma (pele)	Anos desde 1º sintoma (FR)	Score de Rodnan modificada
1	x	x	x	x			x		x	0	0	4
2		x	x		x		x		x	9	0	24
3		x	x	x	x	x	x		x	0	4	14
4	x	x	x	x					x	0	0	15
5		x	x			x	x		x	3	0	5
6	x	x	x				x		x	0	0	2
									x			
7	x	x	x	x	x	x	x		x	2	0	8
8		x	x	x	x	x	x		x	0	0	19

Legenda: x, presente; FR, fenómeno de Raynaud

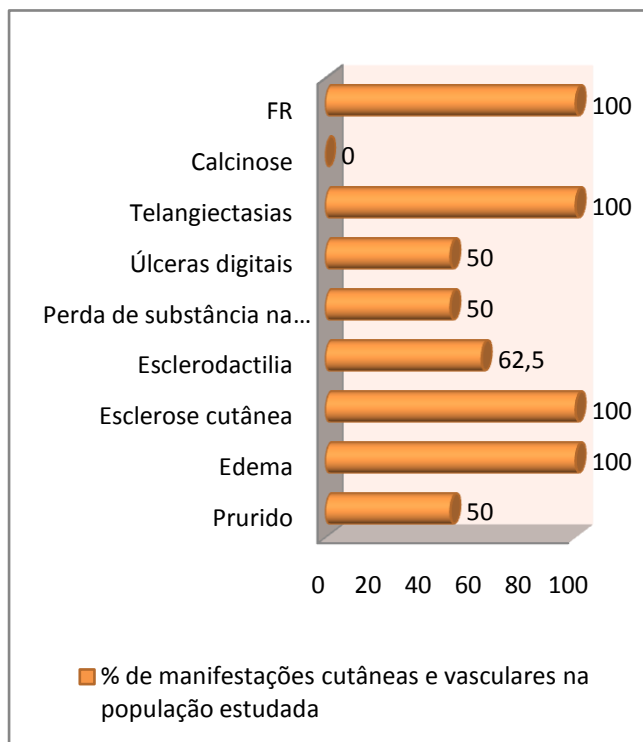


Gráfico 1 Percentagem de manifestações cutâneas na amostragem

Todos os pacientes apresentam Telangiectasias, Esclerose Cutânea, FR e Edema e nenhum apresenta Calcinose visível. Metade dos pacientes apresentam prurido (1 ESD e 3 ESL), perda de substância na polpa dos dedos (2 ESL e 2 ESD) e úlceras digitais (2 ESL e 2 ESD). 62,5% da amostra apresenta Esclerodactilia (3 ESL e 2 ESD). Os pacientes com ESD apresentam praticamente todas as manifestações cutâneas questionadas.

Em média as manifestações cutâneas surgem 1,75 anos após o início dos sintomas. Cinco pacientes reportam as manifestações cutâneas como manifestação inicial da doença e os restantes reportam estes sintomas entre 2 a 9 anos após o início da mesma. O FR é a primeira manifestação da doença em 87,5% dos pacientes. Só um paciente refere o aparecimento do FR apenas 4 anos após o início da sintomatologia da doença.

A média do score de Rodnan da amostra é de 11,38 (2 - 24). A média dos pacientes com ESL é de 10,67 e dos com ESD de 13,5.

Tabela 17 Envolvimento vascular – ECD capilaroscopia

Paciente	Alargamento segmentar	Megaciliares	Áreas avasculares	Hemorragias
1	x			
2	NR	NR	NR	NR
3	x	x	x	x
4	x	x	x	x
5	x	x	x	
6	x			
7	x	x	x	x
8	NR	NR	NR	NR

Duas pacientes não realizaram capilaroscopia, uma por dificuldades de deslocação outra por falta de colaboração. Quatro pacientes apresentam o padrão SD completo, representando a fase activa da doença. Dois pacientes apresentam apenas alargamento segmentar, característico da fase lenta da ES.

Legenda: NR, não realizado; x, presente

4.6. Envolvimento gastro-intestinal

Tabela 18 Envolvimento GI - manifestações clínicas

Paciente	Disfagia	Rigidez da língua	Rigidez do palato mole	Rigidez da mucosa oral	Xerostomia	Rouquidão	Alterações dentárias	RGE	Regurgitação alimentar	Vómitos	Dispepsia	Saciedade precoce	Hemorragias GI	Distensão abdominal	Pseudo-obstr int	Esteatorreia	Dor abdominal	Diarreia	Obstipação	Incontinência Fecal	Icterícia	Anos desde 1º sintoma (GI)
1						x	x	x														1
2	x						x	x										X	x			4
3																						SM
4																						SM
5						x	x														x	6
6																						SM
7							x	x	x											x		12
8	x		x			x				x	x				x					x		9

Legenda: x, presente; SM, sem manifestações

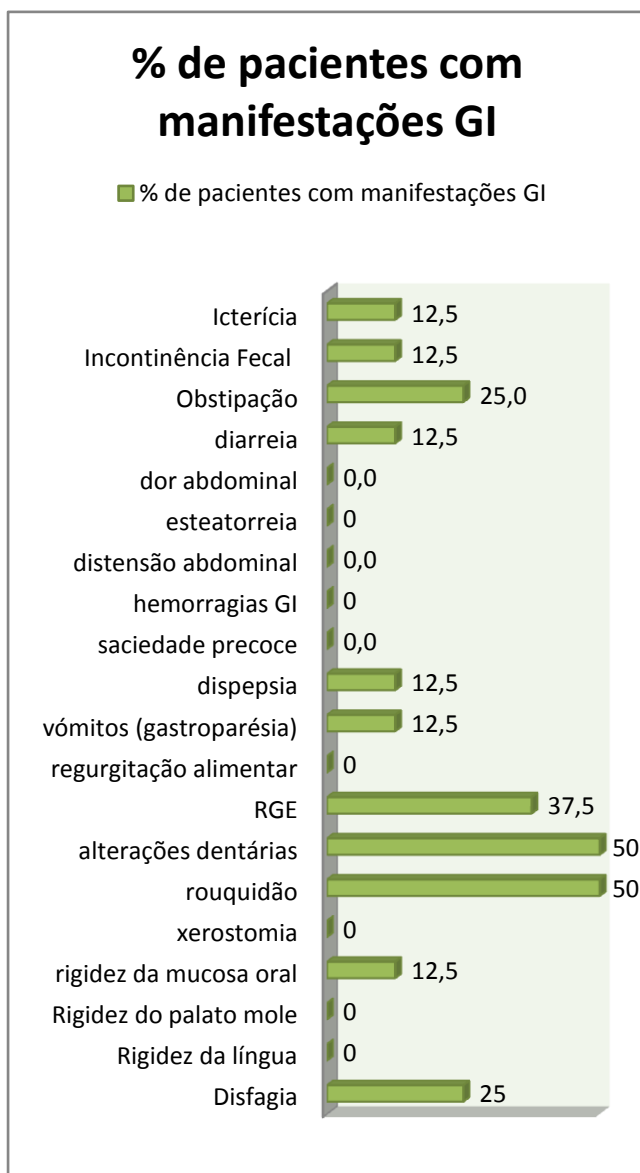


Gráfico 2 Percentagem de pacientes com manifestações GI

Três pacientes não referem qualquer manifestação GI. Nenhum dos doentes apresenta dor abdominal, esteatorreia, distensão abdominal, hemorragias GI, saciedade precoce, regurgitação alimentar, xerostomia, rigidez do palato mole ou rigidez da língua. Uma paciente refere história de pseudo-obstrução intestinal.

Das apresentações clínicas mais representadas encontram-se o RGE, as alterações dentárias e a rouquidão. A média de apresentação das queixas GI é 6,4 anos após a primeira manifestação da doença, sendo de 6,37 anos para a ESL e de 10,5 anos na ESD.

Tabela 19 Envolvimento GI - exames complementares de diagnóstico

Paciente	Ecografia Abd	EDA esófago	EDA estômago	EDA duodeno	Manometria esofágica	Colanoscopia	Bioq hepática
1	SA	SA	Hiperémia mucosa difusa	SA	EES SA, EEI hipotónico, ondas aperistálticas no Esófago Distal	NR	SA

2	SA	hérnia hiato e esofagite	Hiperémia mucosa difusa	SA	NR	SA	SA
3	Ingurgitamento das supra-hepáticas	SA	Hiperémia mucosa difusa	SA	NR	NR	SA
4	SA	SA	SA	Úlcera, em cicatrização	NR	NR	SA
5	SA	SA	SA	SA	SA	NR	SA
6	SA	Hérnia hiato	Palidez mucosa	SA	EES SA, EEI SA, ondas peristálticas com tónus diminuído	NR	SA
7	SA	Deformação esofágica	SA	SA	EES SA, EEI hipotónico, ondas aperistálticas no Esófago Distal	divertículos sigmóides, focos de mucosa congestiva e erosões	SA
8	SA	Hérnia hiato, esofagite péptica (grau II), adesões esfágicas e refluxo biliar esofágico	SA	SA	NR	hipotonia do esfíncter anal, áreas de mucosa de aspecto despigmentado em todo o cólon	SA

Legenda: SA, sem alterações; NR, não realizado; EES, esfíncter esofágico superior; EEI, esfíncter esofágico inferior; JGE, junção gastro-esofágica; NA, não avaliado

Só a paciente n.º 3 apresenta na Ecografia Abdominal ingurgitamento das supra-hepáticas, um sinal de Insuficiência Cardíaca. Todos os pacientes realizaram EDA. Três apresentam hérnia do hiato, dois esofagite péptica e um apresenta deformação em todo o esófago. Uma das pacientes apresenta sinais de refluxo crónico (Bordalete Fibroso na JGE) e refluxo biliar até ao esófago.

Quatro pacientes apresentam alterações gástricas na EDA, incluindo 3 com hiperémia difusa do antro, 1 com hiperémia do corpo, e um com mucosa pálida no fundo gástrico, sugestivo de gastrite crónica ligeira.

Apenas um paciente apresenta alterações duodenais, nomeadamente uma úlcera em fase de cicatrização.

Só quatro pacientes realizaram Manometria Esofágica. Nenhum doente apresenta alterações no EES. Dois doentes têm EEI hipotónico. Num dos pacientes as ondas peristálticas do corpo têm tónus diminuído e noutros dois apresentam ondas aperistálticas no esófago distal.

Só os pacientes com manifestações intestinais baixas realizaram colonoscopia. Uma paciente (com ESL) não apresentava alterações. Dos pacientes com ESD, um apresentava divertículos sigmóides, focos de mucosa congestiva e erosões (a biópsia revelou colite activa ligeira) e outro hipotonia do esfíncer anal, com áreas de mucosa de aspecto despigmentado (a biópsia revelou edema da mucosa).

Nenhum dos pacientes apresentava alterações da bioquímica hepática.

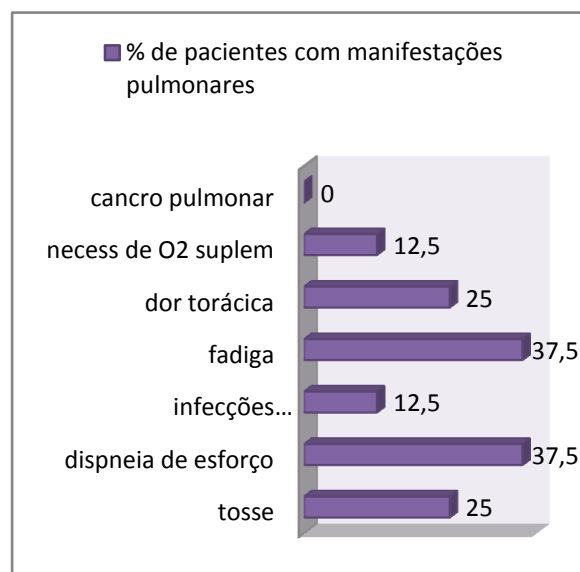
4.7. Envolvimento pulmonar

Tabela 20 Envolvimento pulmonar - manifestações clínicas

Paciente	Tosse seca	Hemoptise	dispneia de esforço	infecções respiratórias de repetição	fadiga	dor torácica	necess de O2 suplem	Anos desde 1º sintoma (pulmonar)
1								SM
2								SM
3								SM
4								SM
5			x		x			0
6								SM
7	x		x		x	x		9
8	x		x	x	x	x	x	5

Legenda: x, presente; SM, sem manifestações

Gráfico 3 Percentagem de pacientes com manifestações pulmonares



Cinco pacientes não referiram qualquer sintoma pulmonar. Os sintomas mais comuns da amostra foram a fadiga e a dispneia de esforço. A dor torácica e a tosse foram referidas por dois pacientes. Um dos pacientes necessita de O₂ suplementar diário e tem história de infecções respiratórias de repetição. De referir a maior prevalência das manifestações nos pacientes com ESD.

Em média os sintomas pulmonares iniciam-se 4,67 anos após o início da doença em toda a amostra, embora nos que apresentam ESD a média seja de 7 anos.

Tabela 21 Envolvimento pulmonar - exames complementares de diagnóstico

Paciente	RX tórax	TAC torácica de alta resolução	Ecocardiografia - PSAP	PFR	Broncoscopia	LBA	NT-pro-BNP (pg/mL)
1	RIB	Fibrose dispersa, + lobos inf e sub-pleural	37 mmHg - HT p ligeira	SA	SA	Alveolite linfocítica	SA - 48
2	RIB	Fibrose no lobo sup dir e esq + bronquiectasias	PSAP N	SA	NR	NR	SA - 53
3	RIB e cardiomegália	Fibrose no lobo sup dir e esq, lobos inf+ bronquiectasias	48 mmHg - HT p moderada	SA	NR	NR	↑ 877
4	SA	Fibrose dispersa, + lobos inf	PSAP N	SA	NR	NR	SA - 95
5	RIB	Fibrose dispersa lobo médio, língua e inf direito - aumento da densidade parenquimatosa difusa	PSAP N	↓ VEMS, IT e FEF; ↑ moderado das resistência das vias aéreas; ↓ DLCO (70%)	SA	Alveolite linfocítica	SA - 27
6	RIB	Espessamento dos septos interlobulares nos lobos sup + fibrose dispersa no lobo médio	s/ Reg Tric	SA	NR	NR	SA - 33
7	RIB	Emfisema e bolhas sub-pleurais + segmentos basais post com padrão em favo e aumento da densidade parenquimatosa + fibrose e padrão reticular sub-pleural bilateral	38 mmHg - HT p ligeira	↓ VR, CPT e DLCO (68%)	SA	Alveolite neutrofílica e eosinofílica	SA - 14
8	RIB	Aumento da densidade do parênquima pulmonar e padrão reticular difuso do lobo médio, língua e lobos inf e sup + adenopatias mediastínicas	82 mmHg - HT p severa	↓ CV, VEMS e CPT; alteração ventilatória restritiva moderadamente grave, insuficiência respiratória funcional	NR	NR	↑ 300

Legenda: SA, sem alterações; NR, não realizado; ↑, aumentado; ↓, diminuído; m, metros; HTp, hipertensão pulmonar; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar; DLCO, capacidade de difusão do monóxido de carbono; VEMS, volume expiratório máximo por segundo; FEF, força expiratória forçada; VR, volume residual; CPT, capacidade pulmonar total; IT, índice de Tiffeneau; RIB, reforço intersticial bilateral

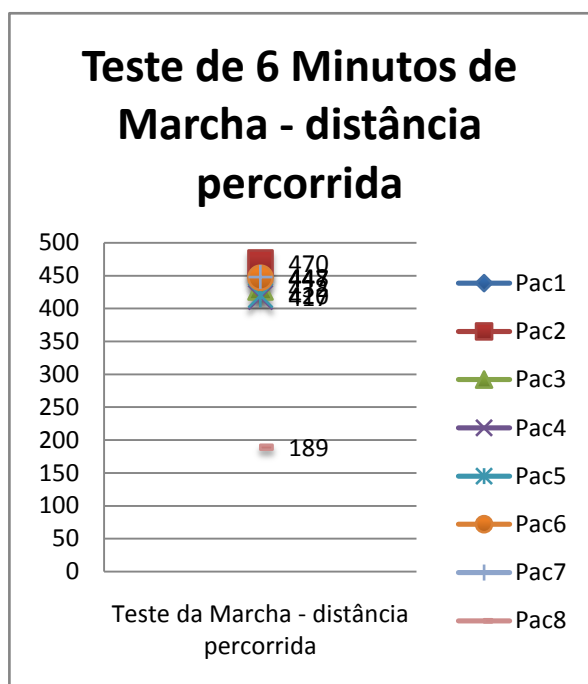
Todos os pacientes realizaram RX tórax e em 7 há um reforço intersticial bilateral. Todos realizaram também TAC torácica de alta resolução e em todos há descrição de alterações compatíveis com fibrose pulmonar, com graus de extensão e severidade diferentes. Os pacientes com ESD demonstram um padrão reticular difuso, um destes com enfisema pulmonar e outro com adenopatias mediastínicas. Dois pacientes apresentam bronquiectasias.

Num paciente não foi possível avaliar a PSAP, porque não apresentava regurgitação tricúspide. Nos restantes há 3 pacientes sem alterações na PSAP, 2 com HTp ligeira, 1 com HTp moderada e um paciente com HTp severa. Não foi realizado Cateterização pulmonar direita pela invasividade deste exame.

Cinco pacientes não demonstram alterações ao nível das Provas de Função Respiratória. Os restantes pacientes demonstram alterações ao nível dos volumes pulmonares (diminuídos) e diminuição da DLCO, que não foi possível avaliar na paciente 8, por falta de colaboração. Existe um aumento moderado da resistência das vias aéreas no paciente com ESL e uma alteração ventilatória restritiva moderadamente grave com insuficiência respiratória funcional já estabelecida na paciente n.º 8.

Três doentes realizaram Broncoscopia (sem alterações). Com o LBA confirma-se a presença de uma alveolite linfocítica em dois pacientes e uma alveolite neutrofílica e eosinofílica no paciente n.º 7.

Os níveis de NT-pro-BNP estão aumentados em 2 pacientes, um com ESL e outro com ESD (nos mesmos que têm HTp moderada a severa).



No gráfico 4 apresentam-se os resultados do teste de 6 minutos de marcha. Os pacientes percorreram uma média de 408,75 metros (7 doentes percorreram entre 417 e 470 metros e uma paciente apresentou resultados muito inferiores – 189 metros para a paciente 8).

Gráfico 4 Teste de 6 minutos de marcha - distância percorrida

4.8. Envolvimento renal

Apenas três pacientes referem história de HTA (todos com ESL). Nenhum destes refere sintomas de envolvimento mais grave, tais como cefaleias, tonturas e convulsões. A média dos sintomas renais após o início das manifestações da doença é de 4 anos (3 - 5 anos).

Tabela 22 Envolvimento renal - exames complementares de diagnóstico

Paciente	Eco Renal	Creatinina (mg/dL)	Clearance da creatinina (mL/min) urina 24h	Proteinúria urina 24h (mg/24h)	Urina II
1	SA	0,9	↑ 84,5	↑ 218,5	SA
2	SA	0,4	↑ 100	SA 128,7	vestígios de hemoglobina

3	SA	↑1,5	↓ 25,5	SA 129,6	SA
4	SA	0,8	SA 54,8	SA 69,0	vestígios de hemoglobina
5	SA	1	SA 46,8	↑ 375,0	hemoglobina ++
6	SA	0,8	SA 70,1	SA 89,6	SA
7	SA	0,7	↑ 122,3	↑ 180,0	SA
8	SA	0,7	SA 63,8	↑ 192,1	Vestígios de proteínas, ++ glicose, vestígios de hemoglobina, > 20 células de descamação por campo

Legenda: SA, sem alterações; ↑, aumentado; ↓, diminuído; ++, moderada

Todos os pacientes realizaram ecografia renal, que não demonstrou alterações. Apenas um paciente apresenta valores ligeiramente elevados de Creatinina (n.º 3). Só um doente tem diminuição da Clearance da Creatinina. Quatro pacientes apresentam valores de proteinúria na urina de 24 horas acima do normal, incluindo dois pacientes com ESD e 2 com ESL. Na Urina II, quatro pacientes apresentam vestígios de hemoglobina, um com hemoblobinúria moderada. Há também vestígios de proteína, glicosúria e sedimento urinário com mais de 20 células por campo nas pacientes.

4.9. Envolvimento cardíaco

Tabela 23 Envolvimento cardíaco - manifestações clínicas

Paciente	Palpitações	Intolerância ao exercício	Dor pré-cordial com o esforço	Anos desde 1º sintoma (cardíaco)
1		x		0
2				SM
3		x		9
4				SM
5				SM
6	x		x	10
7		x	x	8
8	x	x		10

Legenda: x, presente; SM, sem manifestações

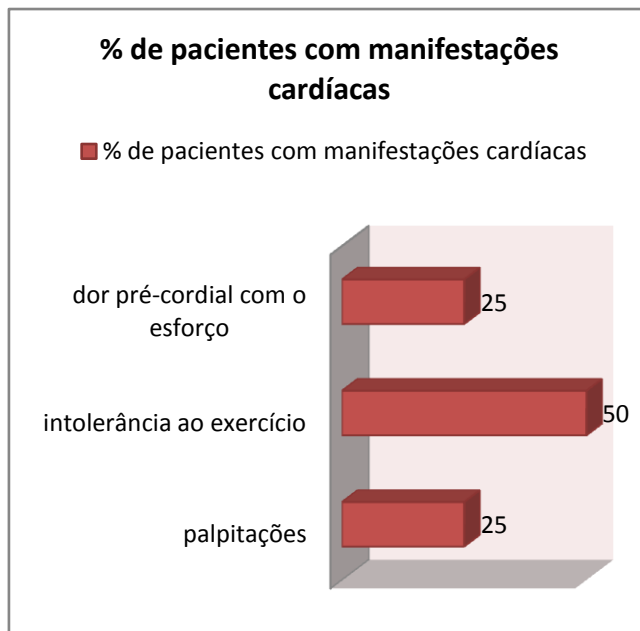


Gráfico 5 Percentagem de pacientes com manifestações cardíacas

Três pacientes não apresentam manifestações cardíacas. Dois dos restantes referem dor pré-cordial com o esforço, 4 intolerância ao exercício e 2 palpitações. A média de apresentação é de 7,4 anos após o início do primeiro sintoma, sendo de 6,3 anos para a ESL e de 9 anos para a ESD.

Tabela 24 Envolvimento cardíaco - exames complementares de diagnóstico

Paciente	ECG	Ecocardiogr - derrame pericárdico	Ecocardiogr - disfunção ventricular	FEVE (%)	Ecocardiogr -função valvular	Holter
1	RS	x	diastólica VE	74	RM, RA e RT ligeiras, espessamento discreto da M	SA
2	RS, possível alargamento AE		diastólica VE, ligeira dilatação da AE	79	RM e RT ligeira, espessamento discreto da M	SA
3	com pacemaker, baseado no ritmo intrínseco é normal		SA	64,9	RA, RM, RT, Fibroesclerose valvular aórtica, espessamento dos folhetos da válvula mitral com prolapso, pequena comunicação IA com shunt esq-dir	pacemaker + FA
4	RS		diastólica VE	67	RA, RT, discreta fibrose aórtica	SA
5	RS		SA	72	RM, RA e RT ligeiras	SA
6	RS, intervalo QT longo		diastólica VE ligeira	63	RM ligeira, fibrose de ambos os folhetos da M	ESV com trig

7	bradicardia sinusal	x	SA	74	RT ligeira, fibrose aórtica	ESV e ESSV
8	taquicardia sinusal, anormalidades onda T e ST, não se pode excluir enfarte ant, possível isquémia lateral	x	diastólica VE	NC	RM e RA muito ligeira, RT ligeira; fibroesclerose válvula A	ESSV (big e trig); ESV (trig)

Legenda: x, presente; SA, sem alterações; RS, ritmo sinusal; VE, ventrículo esquerdo; AE, aurícula esquerda; RA, regurgitação aórtica; RM, regurgitação mitral; RT, regurgitação tricúspide; A, aórtica; M, mitral; FA; fibrilhação auricular; ESV, extra-sístole ventricular; ESSV, extra-sístole supra-ventricular; big, bigeminismo; trig, trigeminismo; FEVE, fracção de ejeção ventricular esquerda; NC, não calculado; IA, inter-auricular

Todos os pacientes realizaram ECG, Ecocardiografia e Holter. Uma das pacientes tem marca-passo implantado (n.º 3). Os doentes com ESL têm todos ritmo sinusal ao ECG. Os pacientes com ESD apresentam alterações do ritmo, nomeadamente bradicardia sinusal (n.º 7) e taquicardia sinusal e alterações da repolarização (n.º 8). O paciente n.º 6 apresenta um defeito de condução, com QT longo.

No Holter, quatro pacientes não apresentaram qualquer alteração. Uma apresentou episódios de fibrilhação auricular (n.º 3) e outra episódios de Extrassístole Ventricular com trigeminismo (n.º 6). Os pacientes com ESD apresentam episódios tanto de extrassístole ventricular como supra-ventricular.

No Ecocardiograma três pacientes têm derrames pericárdicos de pequena dimensão. Cinco doentes apresentam disfunção ventricular esquerda. A fracção de ejeção na amostra está sempre acima dos 50%.

Quanto à função valvular, todos os pacientes têm alguma alteração desta. 87,5% têm RT; 75% têm RM; 62,5% RA; 50% têm Fibrose Aórtica; 37,5% têm espessamento da Mitral; um paciente tem Fibrose Mitral e outro uma comunicação inter-auricular com shunt direita-esquerda.

4.10. Envolvimento músculo-esquelético

Tabela 25 Envolvimento músculo-esquelético na amostra

Paciente	Artralgias	Mialgias	Edemas articulares	Contracturas	Fraqueza muscular	Anos desde 1º sintoma (ME)	RX esqueleto	FTP	CK
1		x				0	SA	0	SA
2	x					26	Acroosteólise da falange distal dos 2 ^{os} dedos das mãos Pequena calcificação dos tecidos moles mãos e pés	0	SA
3	x					10	SA	0	SA
4	x					14	Calcificações junto às IFP e IFD	0	SA
5	x					2	SA	0	SA
6	x		x			10	NR	0	SA
7	x		x			2	Acroosteólise do 3º dedo da mão esquerda	0	SA
8	x	x	x	x	x proximal	2	Calcificação dos tecidos moles junto ao ombro direito	1	SA

Legenda: x, presente; IFP, articulações inter-falângicas proximais; IFD, articulações inter-falângicas distais; SA, sem alterações; NR, não realizado; FTP, *fingertip to palm distance in flexion*

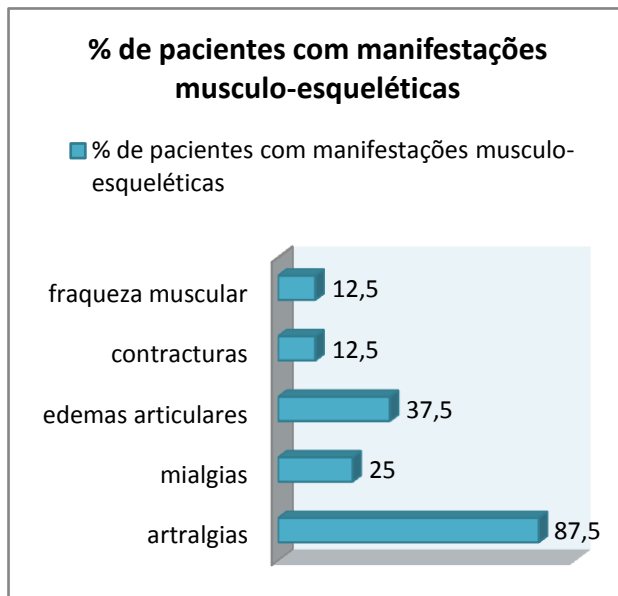


Gráfico 6 Percentagem de pacientes com manifestações musculo-esqueléticas

Todos os pacientes apresentam manifestações musculo-esqueléticas. As mais comuns são as artralgias (87,5%), o edema articular (37,5%) e as mialgias (25%). Apenas uma paciente refere fraqueza muscular e contracturas articulares. O tempo médio decorrido desde o 1º sintoma é de 8,25 anos em toda a série, sendo de 10,3 anos na ESL (0-26 anos) e de 2 anos na ESD. Nenhum dos

pacientes tinha alterações da CK. No RX do esqueleto, três pacientes não demonstram qualquer alteração, dois apresentam acroosteólise e três apresentam

calcificações (nas mãos, pés e ombro). A distância em flexão da ponta dos dedos à palma das mãos é de 0 cm em 7 pacientes e de 1 cm na paciente n.º 8. Não foram pesquisados atritos articulares na amostra.

4.11. Avaliação da severidade da ES

Tabela 26 Escala de Medsger et al. para classificação da severidade da doença

Paciente	Severidade das manifestações gerais	Severidade das manifestações cutâneas	Severidade das manifestações vasculares	Severidade das manifestações GI	Severidade das manifestações pulmonares	Severidade das manifestações renais	Severidade das manifestações cardíacas	Severidade do atingimento articular	Severidade do atingimento muscular
1	0	1	1	2	1	0	0	0	0
2	1	2	2	NA	1	0	0	0	0
3	0	1	3	NA	1	1	3	0	0
4	0	2	1	NA	1	0	0	0	0
5	0	1	3	0	1	0	0	0	0
6	0	1	1	1	1	0	1	0	0
7	0	1	3	2	2	0	2	0	0
8	2	2	3	3	4	0	2	1	1

Legenda: NA, não avaliado

Para a avaliação da severidade das manifestações gerais da doença foram apenas utilizados os valores de Hb e Htc, que colocaram uma paciente no grau 1 (severidade leve) e outra no grau 2 (severidade moderada) da escala utilizada.

Nas manifestações cutâneas, três pacientes têm manifestações cutâneas moderadas (grau 2) e 5 manifestações leves (grau 1).

Metade da amostra apresenta alterações vasculares severas (grau 3), pela presença de ulcerações digitais. Um paciente apresenta severidade moderada pela presença

de perda de substância na polpa dos dedos e os restantes 3 pacientes apresentam um grau leve pela presença de FR com necessidade de vasodilatadores.

A severidade das manifestações GI foi avaliada através dos resultados da manometria esofágica, visto que nenhum dos pacientes realizou um estudo baritado do intestino delgado. Foram assim avaliados apenas os pacientes que realizaram manometria, em que dois apresentaram uma severidade moderada das manifestações GI por aperistálise do esófago distal e um severidade leve por hipoperistálise esofágica. Uma doente foi classificada no grau 3 (atingimento severo) por referir história de pseudo-obstrução intestinal.

Todos os pacientes com ESL apresentam um grau leve de severidade do atingimento pulmonar. Nos pacientes com ESD, um tem grau moderado, devido à reduzida DLCO e outro o estágio terminal da doença (grau 4), devido à necessidade de O₂.

A avaliação da severidade das manifestações renais, que só pondera os valores de Creatinina sérica, coloca 7 pacientes no grau 0 e 1 no grau 1, apesar dos valores aumentados de proteinúria na urina de 24 horas em alguns pacientes, que não são contabilizados na avaliação da severidade desta escala.

A classificação na severidade do envolvimento cardíaco, que se baseia exclusivamente no ECG e na FEVE, classifica quatro pacientes da amostragem em grau 0, um em grau leve por defeito da condução e dois em grau moderado por arritmias. Esta escala não leva em consideração os registos Holter de 24 horas, em que os pacientes da amostragem revelaram alterações de ritmo.

A severidade do atingimento articular, que utiliza apenas a FTP, classifica sete pacientes como normais (grau 0) e a paciente n.º 8 como leve (grau 1). O atingimento muscular é classificado também como grau 1 na paciente 8, que apresenta fraqueza muscular proximal leve. Os restantes não apresentam fraqueza muscular, sendo classificados no grau 0 (normal).

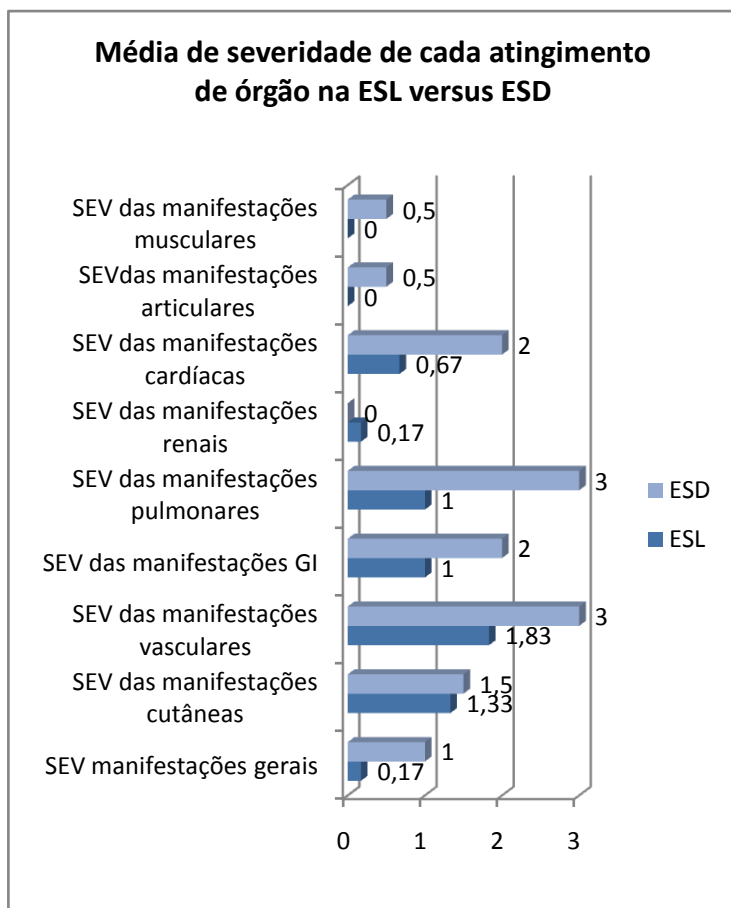


Gráfico 7 Média de severidade de cada atingimento de órgão na ESL versus ESD

A aplicação da escala de Medsger et al. a todos os participantes, demonstrou que a severidade de atingimento de órgão alvo é superior em praticamente todos os níveis para a ESD. De realçar que a nível renal, a ESL tem uma severidade média mais elevada.

4.12. Avaliação da actividade da ES

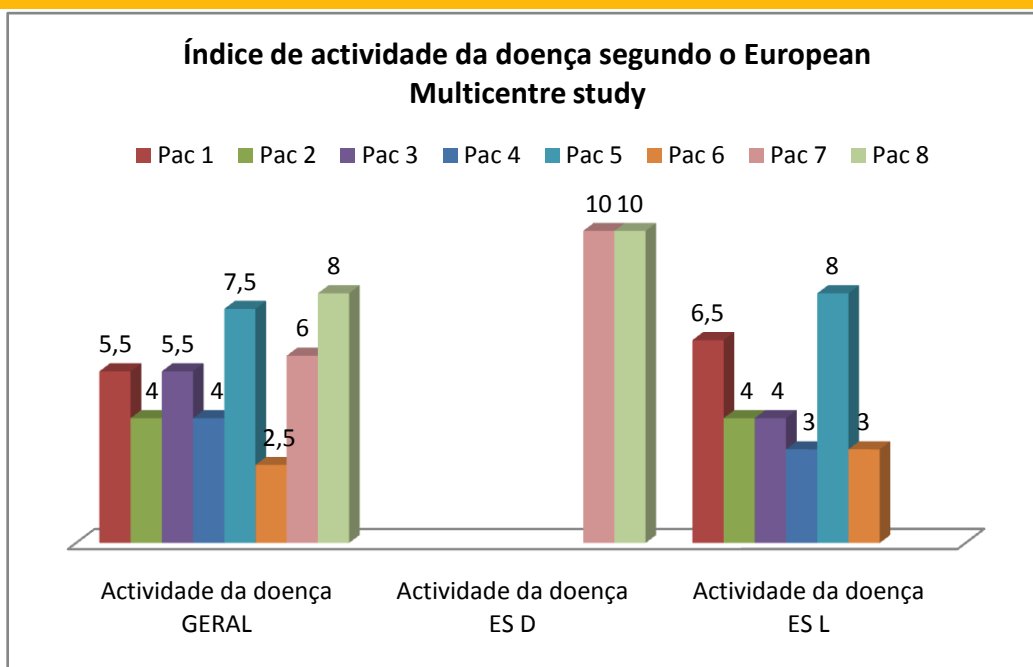


Gráfico 8 Índice de actividade da doença segundo o European Multicentre study

Como se pode observar no gráfico 8, sete pacientes apresentam doença com alta actividade no contexto geral da doença. Os dois pacientes com ESD têm o índice máximo de actividade da doença na escala – 10. Nos pacientes com ESL, 4 pacientes têm doença com alta actividade e 2 doença com baixa actividade.

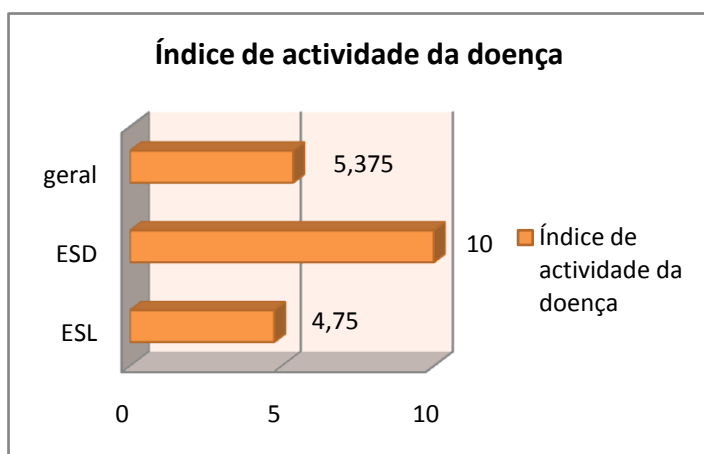


Gráfico 9 Média da actividade da doença ESL versus ESD

Na avaliação de actividade da doença por subgrupos (gráfico 9) verifica-se que, em média, a maioria dos pacientes tem uma doença activa, sendo este parâmetro máximo nos pacientes

com ESD.

4.13. Health Assessment Questionnaire and Disability Index

Índice de Incapacidade HAQ

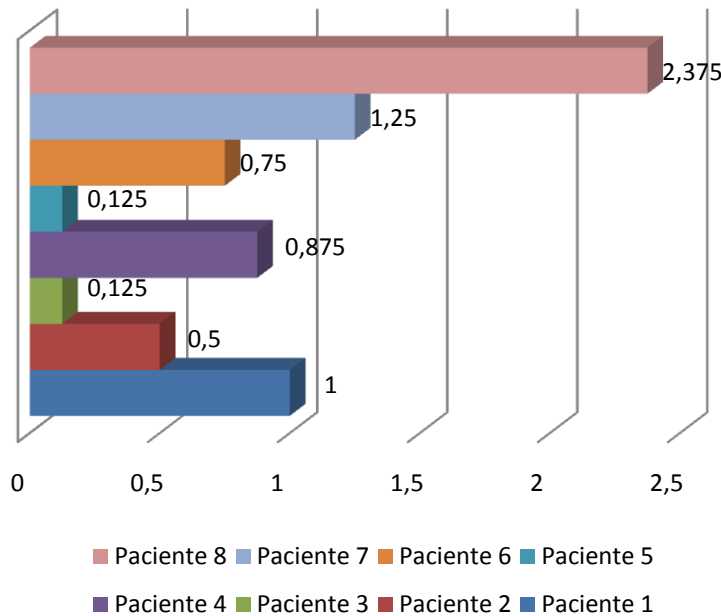


Gráfico 10 Índice de Incapacidade HAQ

A avaliação funcional da doença através do HAQ DI demonstrou índices de incapacidade mais elevados para os pacientes com ESD (gráfico 10). A média de incapacidade geral foi de 0,875, de 0,56 para a ESL e de 1,81 para a ESD.

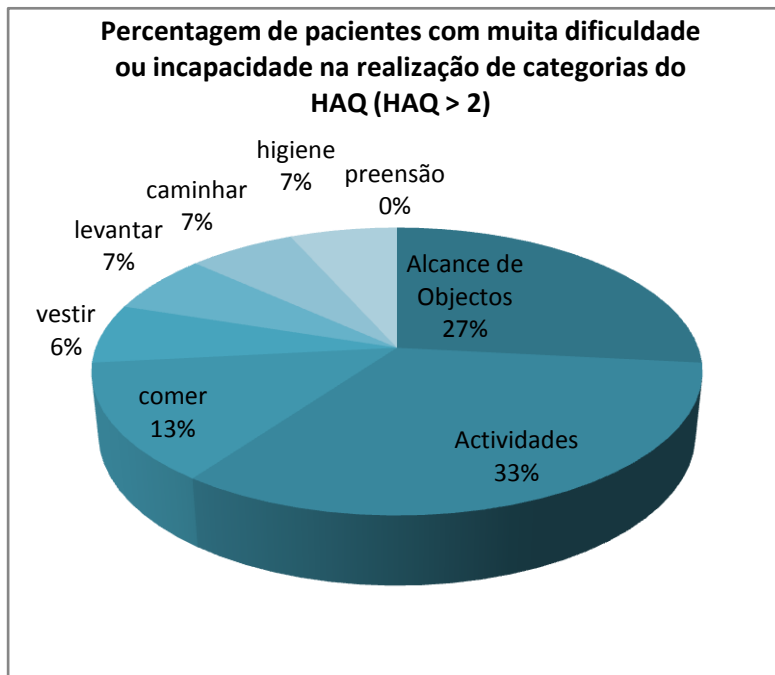


Gráfico 11 Percentagem de pacientes com muita dificuldade ou incapacidade na realização de categorias do HAQ

As actividades em que os pacientes referiam ter mais dificuldades, ou incapacidade na realização foram as actividades da vida diária e o alcance de objectos (gráfico 11).

4.14. Medical Outcomes Study Short Form-36

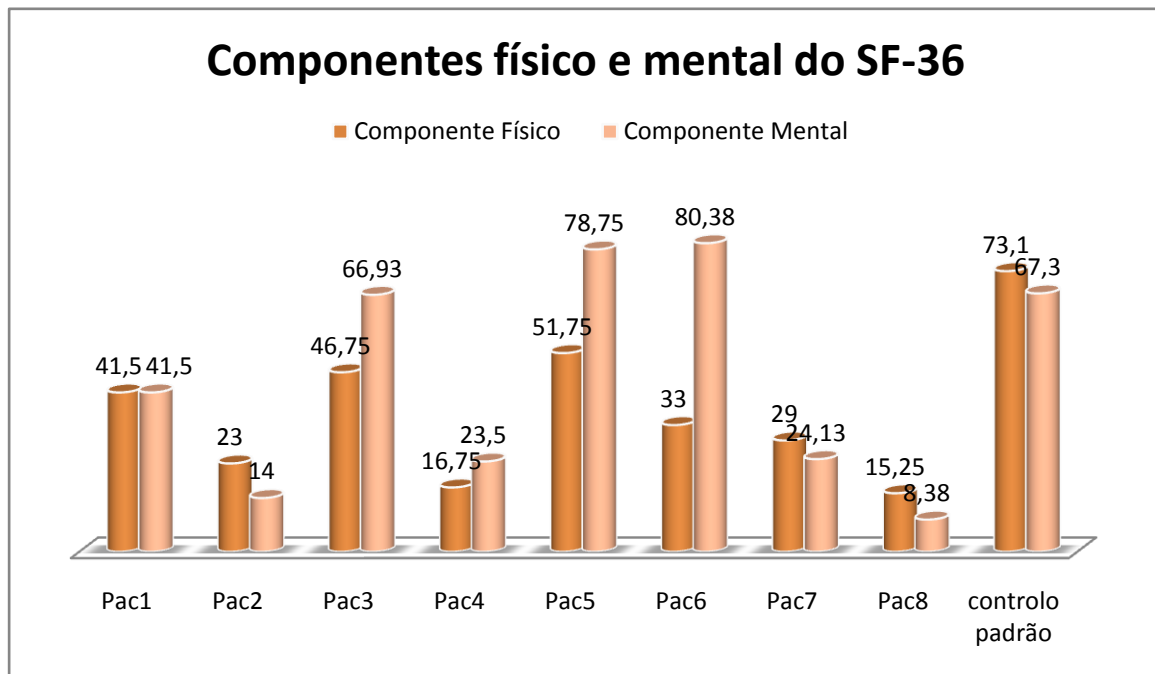


Gráfico 12 Resultados dos componentes físicos e mentais do SF-36 na amostra

O controlo padrão registado provém de valores normativos da bibliografia. ⁽⁵⁹⁾ A média de todos os itens de componente físico (CF) do SF-36 nos pacientes com ES é mais baixa que no controlo padrão (32,1 na amostra para 73,1 no grupo controlo). No componente mental (CM) há também uma elevada discrepância de 41,2 para a amostra e 67,3 no grupo controlo. Nos pacientes com ESD as médias de CF (22,13) e CM (16,25) são claramente mais baixas que nos com ESL (35,46 e 50,84 respectivamente).

V. Discussão

5.1. Caracterização da amostra

Na Covilhã, local de residência de todos estes pacientes, representa, em dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) de 2007, 34. 772 habitantes. ⁽¹⁰³⁾ Apesar de não podermos inferir que estes representam todos os doentes com ES desta região, a prevalência estimada, de acordo com os dados dos EUA para este grupo populacional seria de 8,69 habitantes. Ora, este valor não se encontra longe dos 8 pacientes da amostragem do estudo e está bastante acima da prevalência na Inglaterra, onde seriam de esperar 3,06 pacientes nesta área geográfica. ⁽²⁶⁾

O predomínio do género feminino está bastante acima do ratio 3-5:1, encontrado na pesquisa bibliográfica. ⁽²⁶⁾ Todos os pacientes são da raça caucasiana (talvez explicado pela baixa prevalência da raça negra nesta região geográfica comparativamente aos dados norte-americanos). ⁽²⁸⁾

A idade média da população do estudo é de 63 anos, sem grande variação entre os diferentes subtipos da doença.

Existe na amostra um predomínio claro da ESL, com apenas ¼ dos pacientes a apresentarem a forma difusa da doença, um valor menor do que o pesquisado na bibliografia, ⁽¹⁹⁾ mas com pouco valor estatístico devido à reduzida amostragem.

Como manifestações iniciais da doença, o Fenómeno de Raynaud é o primeiro sintoma na maioria dos pacientes, o que está de acordo com a bibliografia. ⁽⁷²⁾ Um paciente apresentou inicialmente esclerose cutânea, também um típico sintoma inicial, e outro apresentou dispneia, uma apresentação inicial mais rara. ⁽⁷³⁾ Os dois

pacientes com ESD apresentam como sintoma inicial o FR, contrariamente ao representado na literatura para este subtipo da doença, que evidencia a prevalência de Esclerose Cutânea, Edema ou Artrite como primeira manifestação. ⁽⁵²⁾

A idade de início das manifestações está dentro da média encontrada na bibliografia ⁽²⁶⁾. A média de idades do sexo feminino está abaixo do valor do único homem do estudo, com 50 anos, o que, apesar das claras limitações devido à pouca representatividade do género masculino, está de acordo com os dados previamente encontrados ⁽²⁵⁾. A diferença de 2,17 anos em média entre os pacientes com ESL e ESD não é valorizável e compara-se com os dados bibliográficos, em que a diferença de idades entre os 2 subtipos não é significativa. ⁽²⁶⁾

Os anos de evolução da doença, são muito variáveis na amostra, com uma diferença na média de evolução de 4,2 anos da ESL para a ESD, ou seja, em média, na amostragem, os pacientes com ESL têm mais anos de evolução da doença que os com o subtipo difuso.

O tempo desde o início dos sintomas ao diagnóstico é muito alargado, o que confirma as dificuldades diagnósticas nesta patologia. ⁽⁵⁾ Este é também superior nos pacientes com ESL, talvez pelo acometimento visceral mais tardio neste subtipo, que pode não tornar tão evidente a suspeita diagnóstica à partida. ⁽¹⁾

O tempo médio decorrido entre o início da doença e as manifestações clínicas em toda a amostra está representada no gráfico 13. De realçar no gráfico que a sintomatologia, quando presente, se desenvolve em média nos primeiros 8 anos da doença, que o acometimento mais precoce é dos sintomas vasculares (como esperado) e mais tardio das manifestações musculo-esqueléticas.

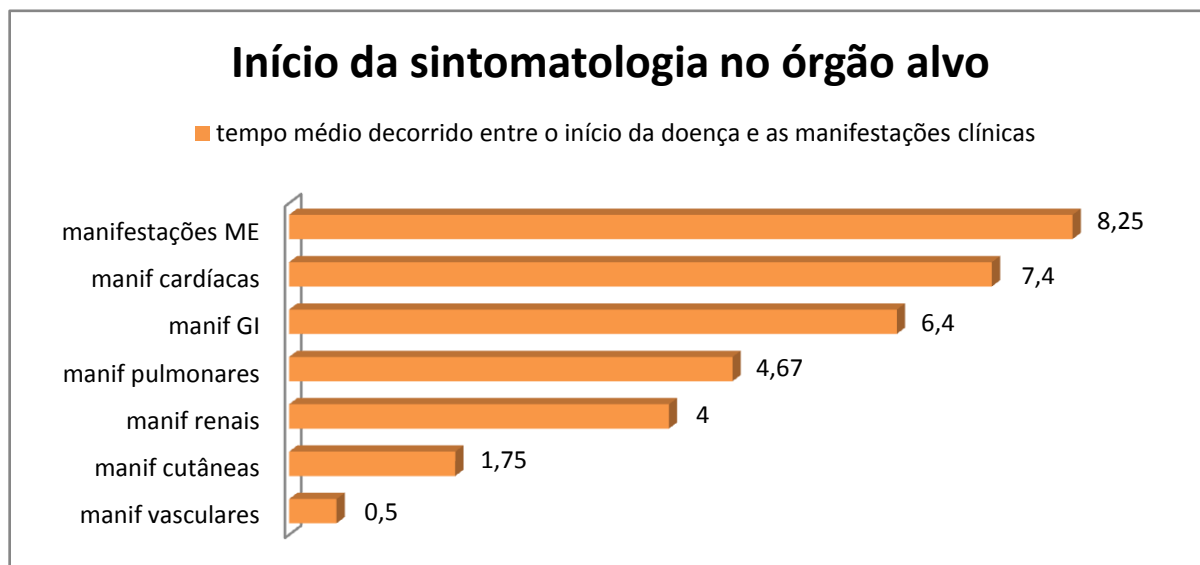


Gráfico 13 Início da sintomatologia do órgão alvo

5.2. Pesquisa de factores etiológicos

A associação familiar do estudo é muito elevada (25%) comparativamente ao 1,6% encontrada na bibliografia ⁽³²⁾, podendo para isso contribuir o tamanho reduzido da amostra.

Nenhum paciente apresenta história de exposição ambiental, o que retira a hipótese de pesquisa deste tipo de factores na população do estudo.

Quanto à exposição prévia aos agentes infecciosos testados, verifica-se uma elevada prevalência de CMV IgG e Parvovírus B19 IgG na população do estudo. Estes agentes infecciosos têm sido referidos como prováveis envolvidos na etiologia da ES. ^(33,34) É, no entanto, alvo de discussão se estes dados correspondem à elevada taxa de imunização presente na população em geral ou se, por outro lado, se encontram relacionados directamente com a ES.

5.3. Avaliação geral da ES

Analicamente detectou-se anemia em 2 pacientes da amostragem (o que corresponde à percentagem encontrada na bibliografia). A trombocitopenia presente na paciente 3 poderá ser uma manifestação de microangiopatia. ⁽⁶²⁾ A elevação das provas de actividade inflamatória nas pacientes 5 e 8 poderá reflectir uma fase activa da doença, sendo um factor de agravamento nos índices de actividade da doença. ⁽²⁾

As alterações tiroideias são bastante inespecíficas na amostra. No entanto, não há prova de envolvimento de auto-anticorpos neste quadro clínico.

A hipocomplementémia presente na paciente 3 poderá ser um marcador de agravamento da actividade da doença. ⁽¹⁰⁵⁾

As pacientes 3 e 8 apresentam perda de peso que, embora não quantificada, representa um factor de mau prognóstico na severidade da doença. ⁽⁵⁵⁾

5.4. Padrão de auto-anticorpos

Foram seleccionados para este trabalho os três principais anticorpos indicados no estudo da ES (ANA, ACA e Anti-Scl 70) ⁽⁵⁴⁾ e um auto-anticorpo ligado a síndromes de sobreposição com miosite (anti-PM-Scl). ⁽³⁾ Verifica-se uma percentagem acima do esperado (75%) em termos da presença de ANA nesta amostra, ⁽⁵⁷⁾ sem diferenciação entre os pacientes com ESL e ESD. A percentagem de Anti-Scl 70 positivos na amostragem dos pacientes com ESD, que deveria ser de 20-30% ⁽⁶⁷⁾ apresenta também dados muito acima da média nestes pacientes e não revela positividade na amostragem de ESL (quando a bibliografia indica 10-15% de prevalência destes anticorpos na ESL). ⁽⁶⁷⁾ Os ACA encontram-se também em percentagem acima da esperada nos pacientes com ESL (superando os 50-90% previstos na bibliografia) e são negativos para toda a população com ESD

(contrariamente aos 5% esperados).⁽⁶⁰⁾ Nenhum doente apresenta manifestações clínicas sugestivas de síndrome de sobreposição na amostra e, em concordância, o anticorpo anti-PM-Scl é negativo em todos.⁽⁶²⁾

5.5. Comparação entre as manifestações clínicas e o atingimento de órgão-alvo

Tabela 27 Relação entre as manifestações clínicas e o atingimento de órgão avaliado por diversos ECD

Paciente	Anos de evolução da doença	Manifestações Cutâneas Rodnan _{≥14}	Manifestações vasculares	Alterações na capilaroscopia	Manifestações GI	Alterações EDA	Alterações manometria	Alterações na Colonoscopia	Manifestações Pulmonares	Alterações nas PFR	Alterações RX tórax	Alterações TAC torácica alta resolução	Alterações na PSAP	Alterações NT-pro-BNP	Alterações no teste de marcha	Manifestações Renais	Alterações Eco Renal	Alterações Creatinina	Alterações Clearance da Creatinina	Alterações Proteinúria urina 24h	Manifestações Cardíacas	Ecocardiografia com derrame pleural	Ecocardiografia com disfunção diastólica	Alterações ECG	Alterações Holter	Manifestações articulares	Alterações do FTP	Alterações no RX esqueleto	Manifestações musculares	Alterações na CK	
1	8	S	S	L	S	x	x	-			x	x	x		x					x	x	S	x	x						S	
2	34	S	x	S	-	S	x	-			x	x			x	S				x		S		x		S		x			
3	14	S	x	S	A		x	-			x	x	x	x	x			x	x		S			x	S						
4	24	S	x	S	A		x	-				x			x								x		S		x				
5	10	S		S	A	S		-	S	x	x	x			x	S				x					S						
6	13	S		S	L		x	x	-			x	x		x	S					S	x	x	x	x	S		-			
7	13	S		S	A	S	x	x	x	S	x	x	x	x						x	x	S	x		x	x	S		x		
8	14	S	x	S	-	S	x	-	x	S	x	x	x	x	x	S					x	S	x	x	x	x	S	x	x		S

Legenda: S, sintomático; x, presentes; A, fase activa; L, fase lenta; -, não realizado

Se observarmos a tabela resumo verificamos que as principais manifestações clínicas da ES nos pacientes da amostra são as manifestações cutâneas, vasculares e articulares, o que está de acordo com a bibliografia encontrada. Igualmente, como descrito, os pacientes com ESD apresentam uma constelação de sintomatologia e suspeita de atingimento nos órgãos alvo muito superior à encontrada nos pacientes com ESL (ver gráfico 13).

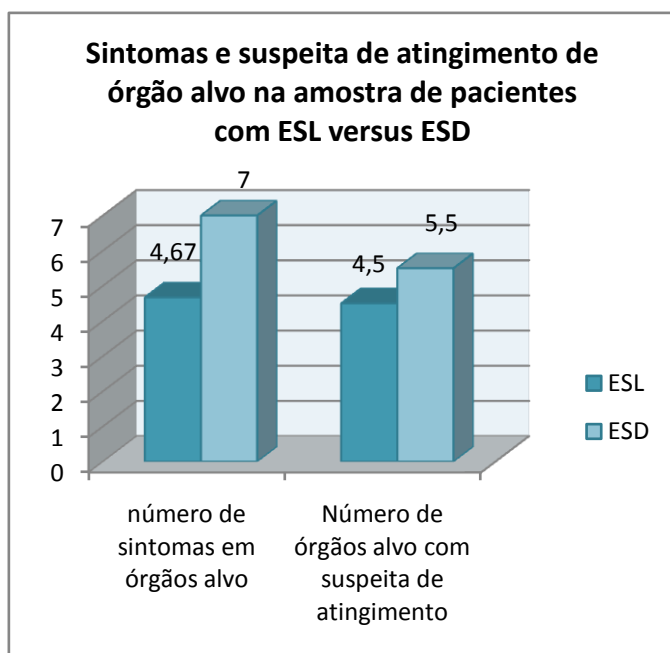


Gráfico 14 Sintomas e suspeita de atingimento de órgão alvo na amostra de pacientes com ESL versus ESD

Os anos de evolução da doença não se parecem correlacionar bem nem com o número de sintomas nem com a suspeita de atingimento de órgão alvo.

Apesar de todos os pacientes referirem manifestações cutâneas, apenas metade apresentam um

score de Rodnan modificado ≥ 14 , compatível com uma fase activa da

doença.

Dentro das manifestações vasculares verificamos que todos os avaliados apresentam alterações na capilaroscopia, o que indica que a presença do fenómeno de Raynaud é, de facto, uma manifestação clínica objectiva de disfunção vascular. De notar que 3 pacientes com a forma limitada de ES apresentam um padrão activo (incomum na ESL) na capilaroscopia, sugestivo de maior severidade da doença a nível vascular.

No que toca ao envolvimento GI observa-se uma disparidade entre os sintomas e o atingimento de órgão, visto que 87,5% dos pacientes apresentam alterações nos ECD e só 62,5% dos pacientes tinham sintomas. Estes dados correspondem de forma muito próxima à percentagem de envolvimento GI encontrada na bibliografia.

(72)

A sintomatologia GI evidenciada é muito variável, embora demonstre um predomínio esofágico, oro-faríngeo e cólico, com pouca sintomatologia gástrica (de acordo com a prevalência esperada).⁽⁸¹⁾ Quanto aos achados dos ECD: foram identificadas em hérnias do hiato em 3 pacientes diferentessendo este um dado não relacionável com a ES; a esofagite, presente em dois pacientes decorre da inflamação do esófago inferior por possível RGE⁽⁸¹⁾; uma paciente apresenta mesmo adesões e refluxo biliar, manifestações tardias de dano esofágico e outro paciente apresenta uma deformação observável em todo o esófago, que sugere alterações na motilidade esofágica.⁽⁸⁰⁾ Em 4 pacientes observaram-se alterações compatíveis com gastrite crónica, também comum nos pacientes com ES.⁽⁸¹⁾ A úlcera duodenal, encontrada num dos pacientes pode também ter ligação com a ES.⁽⁸¹⁾ A manometria esofágica revelou alterações da motilidade esofágicas compatíveis com a ES em 3 pacientes.⁽⁸³⁾ Na colonoscopia dos pacientes com ESD identificaram-se divertículos colónicos⁽⁸¹⁾ e hipotonia do esfíncter anal⁽⁸⁹⁾, ambos relacionáveis com a ES.

As manifestações clínicas pulmonares ocorreram em 37,5% dos doentes, mas a percentagem de atingimento de órgão determinado pelos ECD foi de 100%, muito superior à encontrada na bibliografia.⁽⁹⁰⁾ As manifestações clínicas mais comuns são a fadiga, dispneia de esforço e a tosse, o que se correlaciona com os dados na bibliografia.⁽⁹⁰⁾ A presença de dor torácica em 25% da amostra é contrária á bibliografia, que refere que esta é uma manifestação pulmonar infrequente.⁽⁹¹⁾

No RX de tórax verifica-se um reforço intersticial bilateral em 7 pacientes. Demonstra-se assim um elevado factor de suspeita prognóstica de atingimento pulmonar através deste exame imagiológico, superior ao detectado na bibliografia.⁽⁸⁹⁾ A TAC torácica de alta resolução, *gold standard* para a pesquisa de fibrose pulmonar⁽⁸⁹⁾, registou alterações sugestivas de fibrose intersticial de graus diferentes em

todos os pacientes. ⁽⁹³⁾ Regista também bronquiectasias em 2 pacientes (um achado relacionável com a ES). ⁽⁹⁰⁾ As alterações pulmonares foram mais extensas nos pacientes com ESD, o que se relaciona também com os dados de estudos anteriores. ⁽⁹⁰⁾ Adenopatias mediastínicas, relacionáveis com a ESD e com um envolvimento pulmonar mais severo são também achados presentes na TAC de uma das pacientes. ⁽⁹⁰⁾

As alterações nas PFR (em apenas 3 pacientes) não apoiam os dados bibliográficos que assumem que a correlação funcional mais precocemente detectável e sensível na ES seja a diminuição da DLCO ⁽⁹⁰⁾, que apenas se encontra presente em 2 pacientes, embora todos apresentem fibrose pulmonar detectável ao TAC de alta resolução.

No LBA (realizado por 3 doentes), a alveolite linfocítica, presente em 2 pacientes com ESL correlaciona-se com um estado precoce de inflamação pulmonar, enquanto que, no paciente com ESD (e com atingimento pulmonar mais severo) que realizou este exame se revela já o padrão característico de fibrose estabelecida, com números elevados de granulócitos no lavado pulmonar. ⁽⁹²⁾

Metade da amostra apresenta HTp (superior aos valores encontrados na bibliografia) ⁽⁹¹⁾ inferida com base no valor de PSAP no Ecocardiografia com Doppler. Embora nos dados da bibliografia a HTp surja maioritariamente nos pacientes com ESL, tal não se verifica nesta amostra, em que metade dos pacientes com HTp têm ESD (aliás a HTp severa está neste último grupo).

Existe de facto uma dissonância entre os achados na TAC AR e os resultados das PFR e da PSAP registada por Ecocardiograma, que se poderá sugerir uma sobrevalorização das alterações parenquimatosas no registo da TAC AR.

Os níveis de NT-pro-BNP estão aumentados nos pacientes com HTP moderada e severa, o que nos leva a considerar que este é um bom marcador de HTP apenas em estágios mais avançados da doença.

Quanto ao Teste de marcha de 6 minutos, verifica-se que a média de todos os pacientes (408,75 metros), foi bastante mais baixa em relação à encontrada em estudos de controlo de populações saudáveis com a mesma idade (613 ± 93).⁽⁹⁸⁾

Observa-se também que a paciente com atingimento pulmonar mais severo (por fibrose mais severa, HTP severa e necessidade de oxigenoterapia), andou uma distância consideravelmente mais baixa que os outros participantes (189 metros). As alterações no Teste de Marcha em todos os pacientes parecem correlacionar-se bem com o atingimento a nível pulmonar, atestado por outros métodos diagnósticos, pelo que a utilização deste Teste, como método de rastreio não invasivo e de fácil realização, é um bom preditor de envolvimento pulmonar.

Metade dos doentes têm HTA leve. Nenhum dos pacientes apresenta sinais de insuficiência renal aguda ou HTA de desenvolvimento abrupto sugestivos de Crise Renal Esclerodérmica. A Eco Renal não regista qualquer alteração em nenhum dos pacientes. Regista-se um aumento leve da creatinina em apenas 1 dos pacientes, enquanto 4 pacientes apresentam alterações na Clearance da Creatinina inespecíficas. Nenhuma destas alterações se parece correlacionar com a alteração dos valores de proteinúria, aumentada em 4 pacientes (média de 251,4 mg/24h, 180-375 mg/24h). A proteinúria está presente em 2 pacientes com ESD e em 2 pacientes com ESL, embora com valores mais elevados nos pacientes com ESL.

O envolvimento cardíaco clínico está presente em 62,5% da amostra (dados muito acima da prevalência encontrados na bibliografia)⁽⁹⁷⁾ embora 87,5% da amostra

apresente suspeita de envolvimento cardíaco em qualquer um dos ECD. Um derrame pericárdico leve é encontrado em 37,5% da amostra, o que está de acordo com os dados bibliográficos. ⁽¹⁰¹⁾ As anormalidades de ritmo estão presentes na maioria dos pacientes sintomáticos, com 3 pacientes com alterações no ECG e 4 com alterações no Holter, compatíveis com as alterações de ritmo presentes em estudos anteriores de pacientes com ES. ⁽⁷²⁾ O ECG e o Holter parecem estar assim muito próximos na detecção das alterações de ritmo identificáveis na ES. A disfunção diastólica ventricular está presente em 62,5% dos pacientes com ES, o que pode reflectir fibrose miocárdica e diminuição da compliance ventricular nestes pacientes. ⁽⁷²⁾ Estes dados não se correlacionam, no entanto, com a presença de HTP na amostra. Nenhum dos pacientes apresenta insuficiência cardíaca (todos têm FEVE normal). Quanto às alterações valvulares fibróticas presentes em todos os pacientes, não se encontram dados na bibliografia que as relacionem com a doença em estudo.

Apesar da prevalência das manifestações articulares sintomáticas (87,5%), apenas um doente apresenta alterações do FTP e quatro apresentam alterações visíveis à radiologia compatíveis com ES (dentro destes calcificações em três dos pacientes e acroosteólise em dois). As queixas articulares são muito mais severas na paciente com ESD que, inclusivamente, apresenta contracturas articulares, das quais resulta incapacidade significativa. ⁽⁷²⁾

As queixas musculares estão presentes em dois doentes da amostra, embora com maior gravidade numa paciente, que apresenta fraqueza proximal. Nenhum dos pacientes da amostra revelou CK elevada ou Anti -Pm- Scl positivo.

5.6. Escalas de avaliação

A utilização da escala de severidade de Medsger et al. no estudo, apesar de apresentar algumas dificuldades na sua aplicação, parece, no geral, reflectir bem e, mais importante, de uma forma quantitativa, o atingimento de cada órgão alvo. Este dado pode assim ser utilizado para avaliações periódicas dos doentes com ES e ter implicações ao nível prognóstico e de seguimento dos mesmos. Como seria de esperar, o envolvimento é superior em praticamente todos os níveis para a ESD. ⁽⁵⁴⁾

O índice de actividade da doença proporciona também uma escala quantitativa, de avaliação rápida da evolução do paciente, que irá permitir ao clínico a distinção de casos com doença activa, que poderão beneficiar de uma terapêutica mais agressiva. Verifica-se que a maioria dos pacientes neste estudo têm uma doença activa, sendo este parâmetro máximo nos pacientes com ESD.

Através do HAQ avaliou-se o nível de incapacidade dos pacientes, que se mostrou ser bastante mais elevado nos pacientes com ESD. Tal prende-se com o maior atingimento de órgão alvo nestes pacientes. As actividades da vida diária estão muito afectadas neste pacientes, o que reflecte o impacto da doença na qualidade de vida dos doentes com ES.

Os valores do SF-36, que avaliam a saúde física e mental destes pacientes, demonstram que o Componente Físico está diminuído a todos os níveis nos pacientes com ES, o que é ainda mais evidente nos pacientes com maior envolvimento de órgão alvo (com ESD). No Componente Mental, embora a média esteja abaixo do controlo padrão, os pacientes com ESL têm em média resultados melhores que os pacientes com ESD. Isto vai contra os dados encontrados na

bibliografia, que referiam que nos resultados do CM os valores dos pacientes com ESD seriam superiores. ⁽⁶⁰⁾

5.7. Limitações ao estudo

Uma das maiores dificuldades à discussão do estudo é de facto a reduzida amostragem que, embora se encontre dentro dos dados de prevalência descritos para esta patologia tem um número reduzido para apreciação estatística ou retirada de conclusões e correlações para a população em geral. Por seu turno, a amostra é relativamente homogénea, tanto a nível dos diferentes subtipos clínicos (com apenas 2 pacientes com a forma difusa da doença, comparativamente a 6 com a forma limitada), como a nível da idade da população de estudo (população maioritariamente idosa) e da constância de raça (todos caucasianos) e de sexo (7 pacientes do sexo feminino). Por outra parte, nem todos os pacientes realizaram todos os ECD julgados úteis, uns por falta de colaboração e outros por dificuldades em deslocações. De notar também a subjectividade presente na realização de questionários à amostragem.

VI. Conclusões

Este estudo descritivo visa caracterizar uma amostra de doentes com patologia rara, mas com elevada morbilidade e mortalidade e para a qual os clínicos devem estar atentos às manifestações iniciais, que podem ser frustrantes.

Do estudo conclui-se que o tempo desde o início dos sintomas até ao diagnóstico definitivo da doença é muito longo (média de 12,37 anos), o que atrasa em muito a detecção precoce e tratamento atempado do atingimento de órgão alvo. De notar que, em média, a maioria da sintomatologia por atingimento do órgão-alvo ocorre nos primeiros 9 anos da doença.

As etiologias passíveis de ligação com esta doença que foram pesquisadas revelaram que a ligação genética por prevalência familiar e os agentes infecciosos passíveis estariam aumentados nesta amostra, o mesmo não se verificando para os agentes ambientais.

A prevalência de auto-anticorpos nesta população tem um padrão consistente com os achados na bibliografia, o que confirma que estes são de facto um instrumento que pode auxiliar no estabelecimento do diagnóstico correcto.

As manifestações clínicas mais comuns na amostra são as manifestações cutâneas e vasculares e são também as de aparecimento mais precoce. Verifica-se que nos pacientes com ESD ocorre um maior número de sintomas e um maior envolvimento sistémico, relacionando-se com os maiores índices de severidade e de actividade da doença. As manifestações clínicas indicadoras de atingimento de órgão são escassas a nível pulmonar, cardíaco e renal para toda a amostra, comparativamente ao nível de atingimento detectado pelos ECD. Conclui-se assim a necessidade uma

pesquisa activa do atingimento de órgão alvo nestes pacientes, mesmo que não apresentem sintomatologia compatível.

As escalas de severidade e actividade da doença parecem correlacionar-se bem com o atingimento de órgão alvo avaliado pelos diferentes ECD realizados pelos pacientes. A complexidade destes instrumentos faz com que sejam difíceis de aplicar na prática clínica, exigindo-se ainda uma maior abrangência aos diferentes ECD utilizados para a avaliação desta doença.

A aplicação das escalas de avaliação funcional e de qualidade de vida nestes pacientes reflectem os elevados níveis de incapacidade e níveis baixos de saúde, tanto física como mental, nos pacientes com maior grau de severidade da doença e constituem um dado importante quanto ao status funcional e impacto elevado da doença na qualidade de vida.

De facto, os novos instrumentos para avaliar a actividade, severidade e prognóstico da ES melhoraram consideravelmente na última década, tornando possível determinar a presença, extensão e curso da doença, aumentando a sobrevida destes pacientes. Novas estratégias passíveis de alterar o curso natural da doença estão já a ser aplicadas. Torna-se assim necessária a utilização de uma avaliação multifacetada e sistemática no controlo dos doentes, que providencia uma imagem mais correcta das manifestações clinicamente significativas, para que a detecção mais precoce desta doença e do atingimento de cada órgão alvo seja cada vez mais uma realidade.

Bibliografia

- (1) Fauci, A., Kasper, D., Braunald, E., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., et al. (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine 17ª edição*. Mc Graw-Hill's.
- (2) Miguel, A. (6 de Out de 2008). *Esclerose Sistémica Progressiva*. Obtido em 23 de Fev de 2009, de Medicina Geriátrica: <http://www.medicinageriatrica.com.br/2008/10/06/saude-geriatria/esclerose-sistemica-progressiva-esclerodermia/>
- (3) VD, S. Epidemiology and Classification of Scleroderma. In & A. M. Hochberg, *Rheumatology* (pp. pp. 1386-1400). Elsevier.
- (4) Sergio A Jimenez, M., & Patrick M Cronin, D. F. (14 de Oct de 2008). *Scleroderma*. Obtido em 7 de Dezembro de 2008, de emedicine: <http://www.emedicine.com/med/TOPIC2076.HTM>
- (5) Hunzelman, N., & Krieg, T. Progressive Systemic Scleroderma. In m. hurlt, *Autoimmune Diseases of the Skin pathogenesis, diagnoses, management 2nd edition* (pp. 4 (165-182)). SpringerWienNewyork.
- (6) M., D. (1981). A case of scleroderma mentioned by Hippocrates in his aphorisms. *Korot* , 8(1-2):61-3.
- (7) Coyle, W. (1988). A brief history of Scleroderma. *Scleroderma News* , Vol. 8, N. 2.
- (8) G, F. (1838). Case of general induration of the skin. *Dublin J Med Sci.* , 13:158-9.
- (9) Hochberg, M. C., Silman, A. J., Smolen, J. L., Weinblatt, M. E., & Weisman, M. H. (2008). *Reumatology 4th edition*. In M. C. Hochberg, A. J. Silman, J. L. Smolen, M. E. Weinblatt, & M. H. Weisman, *Reumathology* (pp. 2 (1361-1433)). Mosby Elsevier.
- (10) Osler, W. (1894). *The principles and practice of medicine*. New York: Appleton.
- (11) AP Klemperer, G. B. (1942). Diffuse Collagen Disease: acute disseminates Lupus Eritematosus and diffuse Escleroderma. *JAMA* , 119:331.
- (12) Goetz, R. (1945). Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc S Africa* , 337-342.
- (13) Winterbauer, R. (1964). Multiple Telangiectasia, Raynaud's Phenomenon, Sclerodactyly, and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *John Hopkins Hospital* , 114 (361-383).
- (14) Meyer, O. (1999). Thibierge-Weissenbach syndrome (1910) to anti-centromere antibodies (1980) Clinical Biological Features of Scleroderma. *Ann Internal Medicine* , 150 (47-52).
- (15) JFD Angelo, A. M. (1969). Pathological observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of 58 authopsy cases and 58 matched controls. *Am J Med* , 46 (428-440).
- (16) PM Campbell, E. L. (1975). Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum* , 4 (331- 368).

- (17) Monsky, S. (s.d.). *scleroderma research foundation*. Obtido em 7 de Dezembro de 2008, de sclerodermaresearch.org: <http://www.srfcure.org/srf/research.htm>
- (18) Matucci-Cerinic, M. (2008). *eustar*. Obtido em 8 de Dezembro de 2008, de eustar: <http://www.eustar.org/index.php?module=ContentExpress&func=display&ceid=35&meid=23>
- (19) Denton, C. P. (Outubro de 2008). *Classification of scleroderma disorders*. Obtido em 8 de Dezembro de 2008, de Up to Date: http://www.uptodate.com/home/clinicians/toc.do?full_url_key=true&tocKey=table_of_contents/rheumatology/scleroderma
- (20) Catherine H. Orteu, J. P. (2008). Localized Scleroderma. In m. hurtl, *Autoimmune Diseases of the Skin pathogenesis, diagnoses, management 2nd edition* (pp. 4 (165-182)). Wien: Springer.
- (21) Hochberg, M. C., Silman, A. J., Smolen, J. L., Weinblatt, M. E., & Weisman, M. H. (2008). Reumatology 4th edition. In M. C. Hochberg, A. J. Silman, J. L. Smolen, M. E. Weinblatt, & M. H. Weisman, *Reumatology* (pp. 2 (1361-1433)). Mosby Elsevier.
- (22) Committee, S. f. (1980). Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*, 23:581-590.
- (23) Walker, J., Pope, J., Baron, M., LeClercq, S., Hudson, M., & Taillefer, S. (7 de Fev de 2007). The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatology*, pp. 26: 1401-1409.
- (24) EC, L., C, B., & Fleischmajer, R. (1988). Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatology*, 15:202-205.
- (25) Retirado de Denton, C. P. (Outubro de 2008). *Classification of scleroderma disorders*. Obtido em 8 de Dezembro de 2008, de Up to Date: http://www.uptodate.com/home/clinicians/toc.do?full_url_key=true&tocKey=table_of_contents/rheumatology/scleroderma
- (26) VD, S. Epidemiology and Classification of Scleroderma. In & A. M. Hochberg, *Rheumatology* (pp. pp. 1386-1400). Elsevier.
- (27) S, F., & M, O. (1997). A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn*, 39:242-244.
- (28) Reveille, J. (2003). Ethnicity and race and systemic sclerosis: how it affects susceptibility, severity, antibody genetics and clinical manifestations. *Curr Rheumatology Rep*, 5:160-167.
- (29) TJ Laing, B. G. (1997). Racial Differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum*, 40: 734-742.
- (30) John Varga, J. S. (Outubro de 2008). *Risk factors for and possible causes of systemic sclerosis (scleroderma)*. Obtido em 28 de Novembro de 2008, de up to date: <http://www.uptodate.com>
- (31) Arnett, F., Howard, R., Tan, F., Moulds, J., Bias, W., Durban, E., et al. (1996). Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum*, 39(8):1362-70.

- (32) Arnett, F., Cho, M., Chatterjee, S., Aguilar, M., Reveille, J., & Mayes, M. (2001). Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* , 44(6):1359-62.
- (33) Maddison, P., Skinner, R., Pereira, R., Black, C., Ansell, B., Jayson, M., et al. (1986). Antinuclear antibodies in the relatives and spouses of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* , 45(10):793-9.
- (34) Lunardi, C., Bason, C., Navone, R., Millo, E., Damonte, G., Corrocher, R., et al. (Out de 2000). Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med* , pp. 6(10):1183-6.
- (35) FERRI, C., ZAKRZEWSKA, K., LONGOMBARDO, G., GIUGGIOLI, D., STORINO, F., PASERO, G., et al. (1999). Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental rheumatology* , pp. vol. 17, no6, pp. 718-720 .
- (36) Smith, E., & Kalalah, B. Systemic sclerosis:etiology and pathogenesis. In A. Hochberg, *Rheumatology* (pp. 1387-1401). Elsevier.
- (37) Bramwell, B. (1914). Diffuse scleroderma: Its frequency; its occurrence in stonemasons; its treatment by fibrolysin-elevations of temperature due to fibrolysin injections. *Edinburgh Med J* , 12:387.
- (38) ERASMUS, L. (1957). Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med* , 3(3):209-31.
- (39) Rodnan, G., Benedek, T., Medsger, T., & RJ, R. C. (1967). The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med* , 66(2):323-34.
- (40) Nietert, P., Sutherland, S., Silver, R., Pandey, J., Knapp, R., Hoel, D., et al. (1998). Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma? . *Arthritis Rheum* , 41(6):1111-8.
- (41) A, M., M, H., V, B., J, A., MT, A., P, C., et al. (2004). Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol* , 31(12):2395-401.
- (42) Kerr, L., & Spiera, H. (1992). Scleroderma in association with the use of bleomycin: a report of 3 cases. *J Rheumatol* , 19(2):294-6.
- (43) Angelis, R. D., Bugatti, L., Cerioni, A., Medico, P. D., & Filosa, G. (2003). Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clin Rheumatol.* , 22(1):49-52.
- (44) Silver, R., Heyes, M., Maize, J., Quearry, B., Vionnet-Fuasset, M., & Sternberg, E. (1990). Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* , 322(13):874-81.
- (45) Tabuenca, J. (1981). Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *Lancet* , 2(8246):567-8.
- (46) Black, C. (1995). The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: thick skin--thin hypotheses. The Parkes Weber Lecture 1994. *J R Coll Physicians Lond* , 29:119.
- (47) Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. (1996 May 25). *Lancet* , 347 (1453-8).

- ⁽⁴⁸⁾ TH, P.-S., & JH, K. (s.d.). Lymphocyte modulation of fibroblast function in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994 , 12(3):369-77.
- ⁽⁴⁹⁾ Sollberg, S., Mauch, C., Eckes, B., & Krieg, T. (1994). The fibroblast in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* , 12(3):379-85.
- ⁽⁵⁰⁾ MONIQUE HINCHCLIFF, J. V. (2008). Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. *American Family Physician* , volume 78, número 8.
- ⁽⁵¹⁾ Varga, J. (out de 2008). *Diagnosis and differential diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults*. Obtido em 20 de Fev de 2009, de up to date: www.uptodate.com
- ⁽⁵²⁾ Silva, J. A. (2005). Síndromas Sistémicas - doenças do tecido conjuntivo. In J. A. Silva, *Reumatologia Prática* (pp. 25.19 - 25.23). Coimbra: Diagnóstico.
- ⁽⁵³⁾ Koopman, W., Boulware, D., & Heudebert, G. (2003). Systemic Sclerosis and Raynaud Syndrome. In W. Koopman, D. Boulware, & G. Heudebert, *Clinical primer of rheumatology* (pp. 14 (172-180)). Lippincott Williams & Wilkins.
- ⁽⁵⁴⁾ Valentini, G., Cerinic, M. M., & Bombardieri, S. (2005). Consensus Statement: Core Variables in the Assessment of the Patient with Systemic Sclerosis. *Scleroderma Care and Research* , 2 (3-5).
- ⁽⁵⁵⁾ MacNeil, M., & Mayes, M. Assessing disease activity and outcome in scleroderma. In A. Hochberg, *Rheumatology* (pp. 1375-1384). Elsevier.
- ⁽⁵⁶⁾ Medsger, T., Bombardieri, S., Czirjak, L., Scorza, R., Rossa, A. D., & Bencivelli, W. (2003). Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatology* , pp. 21(3 suppl 29):S42-S46.
- ⁽⁵⁷⁾ Svirbely, J. (2005). Health Assessment Questionnaire. In J. Svirbely, *Medal Rheumatology* (pp. 31-35). Springer.
- ⁽⁵⁸⁾ Rannou, F., Poiraudou, S., Berezné, A., Baubet, T., Le-Guern, V., Cabane, J., et al. (2007 Fev 15). Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. *Arthritis Rheum* , 57(1):94-102.
- ⁽⁵⁹⁾ Ribeiro, J. L. (2005 Julho). *O Importante é a Saúde - estudo de adaptação de uma técnica de avaliação do Estado de Saúde - SF-36* . Merck Sharp and Dohme.
- ⁽⁶⁰⁾ Danieli E, A. P. (2005 Feb). Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis: correlations with indexes of disease activity and severity, disability, and depressive symptoms. *Clin Rheumatology* , (1):48-54.
- ⁽⁶¹⁾ Del Rosso A, B. M.-C. (2004 Jun 15). Health-related quality of life in systemic sclerosis as measured by the Short Form 36: relationship with clinical and biologic markers. *Arthritis Rheum* , 51(3):475-81.
- ⁽⁶²⁾ Frayha, R., Shulman, L., & Stevens, M. (1980). Hematological Abnormalities in Scleroderma. *Acta haemat.* , pp. 64:25-30.

- (63) Antonelli, A., Ferri, C., Fallahi, P., Cazzato, M., & Ferrari, S. (2007). Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in Systemic Sclerosis. *European Journal of Endocrinology* , pp. 156 (431–437).
- (64) Cuomo, G., Abignano, G., Ruocco, L., Vettori, S., & Valentini, G. (Out-Dez de 2008). Hypocomplementemia in systemic sclerosis. *Reumatismo* , pp. 60(4):268-73.
- (65) Reveille, J., & Solomon, D. (2003 Jun). Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* , 49(3):399-412.
- (66) FK, T., FC, A., S, A., S, S., A, M., H, S., et al. (1999 Jul). Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. *J Immunol* , 163(2):1066-72.
- (67) Bunn, C., & Black, C. (1999). Systemic sclerosis: an autoantibody mosaic. *Clin Exp Immunol* , 117:207.
- (68) Collier, D. (2002). Systemic sclerosis. In S. West, *Rheumatology secrets* (pp. 151-160). Elsevier Health Sciences.
- (69) Hu, P., Fertig, N., Medsger, T., & Wright, T. (2003 May). Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* , 48(5):1363-73.
- (70) Mahler, M., R Raijmakers, C. D., & M Blüthner, M. F. (1 de Abr de 2005). Clinical evaluation of autoantibodies to a novel PM/Scl peptide antigen. *Arthritis Res Ther* , pp. 7(3):R704-13.
- (71) Christopher P Denton, M. (Outubro de 2008). *Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma)*. Obtido em 20 de Fevereiro de 2009, de Up to Date: [file:///F:/pesquisas%20para%20o%20MI/patogenia%20e%20etiologia/Pathogenesis%20of%20systemic%20sclerosis%20\(scleroderma\).htm](file:///F:/pesquisas%20para%20o%20MI/patogenia%20e%20etiologia/Pathogenesis%20of%20systemic%20sclerosis%20(scleroderma).htm)
- (72) Bolster, M. B., & Silver, R. M. Clinical Features of Systemic Sclerosis. In A. Hochberg, *Rheumatology* (pp. 1375-1384). Elsevier.
- (73) John Varga, J. S. (outubro de 2008). *Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults*. Obtido em 25 de fevereiro de 2009, de e medicine: <http://www.uptodate.com>
- (74) Rodnan, G. P., & Schumacher, H. R. (1983). Progressive Systemic Sclerosis and related disorders. In G. P. Rodnan, & H. R. Schumacher, *Primer on the Rheumatic Diseases* (pp. 59-65). Atlanta: Arthritis Foundation.
- (75) Clements, P., Lachenbruch, P., & Siebold, J. (1995). Inter and intra observer variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatology* , 22:1281-1285.
- (76) Furst, D., Clements, P., & Steen, V. (1998). The modified Rodnan Score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatology* , 25: 84-88.
- (77) Verrecchia, F., Laboureau, J., Verola, O., Roos, N., Porcher, R., Bruneval, P., et al. (25 de Jan de 2007). Skin involvement in scleroderma—where histological and clinical scores meet . *Rheumatology Oxford Journals* .
- (78) EA Young, T. M. (1986). Systemic Sclerosis without Raynaud's Phenomenon. *Arthritis Rheum* , 29: S51.
- (79) SILVA, L. D., LIMA, A., PUCINELLI, M., ATRA, E., & ANDRADE, L. (1997). Capilaroscopia panorâmica periungueal e sua aplicação em doenças reumáticas. *Rev Ass Med Brasil* , pp. 43(1): 69-73.

- ⁽⁸⁰⁾ Hausteijn, U.F. "Systemic sclerosis - scleroderma." *Dermatology Online Journal*, 2002; 8(1): 3.
- ⁽⁸¹⁾ Kaye, S. (Outubro de 2008). *Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis (scleroderma)*. Obtido em 23 de Fevereiro de 2009, de up to date: www.uptodate.com
- ⁽⁸²⁾ Montesi, A., Pesaresi, A., Cavalli, M., Ripa, G., Candela, M., & Gabrielli, A. (1991). Oropharyngeal and esophageal function in scleroderma. *Dysphagia* , 6(4):219-23.
- ⁽⁸³⁾ G. Lock, M. Z. (1997). Esophageal manometry in systemic sclerosis: screening procedure or confined to symptomatic patients? *Rheumatol Int* , 17: 61–66.
- ⁽⁸⁴⁾ HA Klein, A. W. (1992). Comparative studies of esophageal function in systemic sclerosis. *Gastroenterology* , 102:1551–1556.
- ⁽⁸⁵⁾ WE Drane, K. K. (1986). Progressive systemic sclerosis: radionuclide esophageal scintigraphy and manometry. In *Radiology* (pp. 160:73–76).
- ⁽⁸⁶⁾ Duchini, A., & Sessoms, S. (1998). Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. *Am J Gastroenterol* , 93(9):1453-6.
- ⁽⁸⁷⁾ Watson, M., Hally, R., McCue, P., Varga, J., & Jimenez, S. (1996). Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* , 39(2):341-6.
- ⁽⁸⁸⁾ Kaye, S., Lim, S., Taylor, M., Patel, S., Gillespie, S., & Black, C. (1995 Mar). Small bowel bacterial overgrowth in systemic sclerosis: detection using direct and indirect methods and treatment outcome. *Br J Rheumatol* , 34(3):265-9.
- ⁽⁸⁹⁾ Leighton, J., Valdovinos, M., Pemberton, J., Rath, D., & Camilleri, M. (1993 Feb). Anorectal dysfunction and rectal prolapse in progressive systemic sclerosis. *Dis Colon Rectum* , 36(2):182-5.
- ⁽⁹⁰⁾ Varga, J. (14 de Outubro de 2008). *Clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) lung disease*. Obtido em 20 de Fev de 2009, de up to date: www.uptodate.com
- ⁽⁹¹⁾ Kane, G., Varga, J., Conant, E., Spirn, P., Jimenez, S., & Fish, J. (1996 Apr). Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status. *Respir Med* , 90(4):223-30.
- ⁽⁹²⁾ Wells, A., Hansell, D., Rubens, M., King, A., Cramer, D., Black, C., et al. (1997 Jul). Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* , 40(7):1229-36.
- ⁽⁹³⁾ Lynch, D., Newell, J., & Lee, J.-S. (2000). Progressive Systemic Sclerosis. In D. Lynch, J. Newell, & J.-S. Lee, *Imaging of diffuse Lung Disease* (pp. 94-95). PMPH-USA.
- ⁽⁹⁴⁾ Allanore, Y., Borderie, D., Meune, C., Cabanes, L., Weber, S., Ekindjian, O., et al. (2003 Dec). N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* , 48(12):3503-8.

- ⁽⁹⁵⁾ Williams, M., Handler, C., Akram, R., Smith, C., Das, C., Smee, J., et al. (2006 Jun). Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* , 27(12):1485-94.
- ⁽⁹⁶⁾ Enright, P. L. (2003 August). The Six-Minute Walk Test. *Respiratory Care* , 48: (8) 783-785.
- ⁽⁹⁷⁾ ATS STATEMENT. (2002). Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Thoracic Society* .
- ⁽⁹⁸⁾ Association., T. A. (19 de Abr de 2006). *Six-minute walk test*. Obtido em Fev de 2009, de The Australian Lung Foundation and Australian Physiotherapy Association.: www.pulmonaryrehabilitation.com
- ⁽⁹⁹⁾ Varga, J., & Andrew, F. (19 de Setembro de 2008). *Scleroderma renal crisis*. Obtido em 20 de Fevereiro de 2009, de up to date: www.uptodate.com
- ⁽¹⁰⁰⁾ Denton, C. P. (Out de 2008). *Pretreatment evaluation of adults with systemic sclerosis (scleroderma)*. Obtido em Fev de 2009, de up to date: www.uptodate.com
- ⁽¹⁰¹⁾ Coghlan, J., & Denton, C. (2004). Cardiac Involvement in scleroderma. In A. Doria, P. Pauletto, & R. Asherson, *The Heart in Systemic Autoimmune Diseases* (pp. 189-193). Elsevier.
- ⁽¹⁰²⁾ Medsger, T. (1998). Systemic Sclerosis. In J. Stein, *Internal Medicine* (pp. 1228-1234). Elsevier Health Sciences.
- ⁽¹⁰³⁾ Yochum, T., & Rowe, L. (2005). Scleroderma radiology. In T. Yochum, & L. Rowe, *Essentials of skeletal Radiology* (pp. 1072-1075). Lippincott Williams and Wilkins.
- ⁽¹⁰⁴⁾ INE, I. P. (2007). *Anuário Estatístico da Região Centro 2007*. Lisboa - Portugal: Instituto Nacional de Estatística.

ANEXO I

Protocolo de avaliação

Identificação

Nome:

Idade:

Sexo:

Feminino Masculino

Número processo:

Subtipo da doença

Esclerodermia sistémica:

Esclerodermia Cutânea Limitada Esclerodermia Cutânea Difusa Esclerodermia sem Escleroderma Síndromes de Sobreposição

Data de início dos sintomas:

Data do diagnóstico:

Factores de risco para o desenvolvimento de Esclerodermia

Influência Genética:

História de familiares directos com Esclerodermia se sim, especificar:

Influência de Factores Infecciosos (serologia)

Influência de Factores ambientais:

Exposição a sílica pó de ouro carvão

Exposição a produtos à base de petróleo: solventes orgânicos agentes para remoção de tintas dissolventes benzeno

Exposição a Cloreto de Vinil

Exposição a solventes industriais clorinados (tricloroetano, tricloroetileno, tolueno e xileno)

Consumo Suplementos nutricionais dietéticos (L- triptofano/ 5-hidroxitriptofano)

Consumo de fármacos: bleomicina (antineoplásico) pentazocina (analgésico opióide) paclitaxel (antineoplásico)

Pesquisa de envolvimento Cutâneo/ Sistémico:

1. Envolvimento Cutâneo se sim, especificar:

Prurido Edema Endurecimento / Esclerose da pele Esclerodactilia Úlceras Digitais Lesões com perda de substância na ponta dos dedos Telangiectasias Calcinose

Qual a data de início dos sintomas?

Se tem sintomas, tem sentido piora dos mesmos no último mês? Sim não

2. Envolvimento vascular

Fenómeno de Raynaud outro _____

Qual a data de início dos sintomas?

Se tem sintomas, tem sentido piora dos mesmos no último mês? Sim não

3. Envolvimento Sistémico :

3.1. Envolvimento Gastro-Intestinal

Oro- faríngeo

Disfagia Rigidez da língua Rigidez do palato mole rigidez da laringe
 Rigidez da mucosa oral xerostomia alterações dentárias
rouquidão

Esofágico

Refluxo Gastro-Esofágico regurgitação alimentar

Gástrico

Vómitos Dispepsia Saciedade precoce Distensão abdominal
hemorragias gastro-intestinais

Intestino delgado

Dor abdominal Perda de peso Diarreia

Cólon e ano-recto

Obstipação Incontinência Fecal Prolapso Rectal

Fígado e pâncreas

Icterícia Esteatorreia

Qual a data de início dos sintomas?

Se tem sintomas, tem sentido piora dos mesmos no último mês? Sim não

3.2. Envolvimento pulmonar

Tosse seca fadiga dispneia de esforço infecções respiratórias de repetição
 dor torácica hemoptise necessidade de oxigénio suplementar cancro
pulmonar diagnosticado

Qual a data de início dos sintomas?

Se tem sintomas, tem sentido piora dos mesmos no último mês? Sim não

3.3. Envolvimento Renal

Hipertensão cefaleias convulsões tonturas edema nos membros
inferiores

Qual a data de início dos sintomas?

Se tem sintomas, tem sentido piora dos mesmos no último mês? Sim não

3.4. Envolvimento Cardíaco

Palpitações intolerância ao exercício dor pré-cordial com o esforço

Qual a data de início dos sintomas?

Se tem sintomas, tem sentido piora dos mesmos no último mês? Sim não

3.5. Envolvimento Músculo-esquelético

Edemas articulares Artralgias Mialgias Contracturas articulares fraqueza muscular

Qual a data de início dos sintomas?

Se tem sintomas, tem sentido piora dos mesmos no último mês? Sim não

3.6. Envolvimento Neuro-Muscular se sim:

Parestesias síndrome do túnel cárpico radiculopatia

Qual a data de início dos sintomas?

Se tem sintomas, tem sentido piora dos mesmos no último mês? Sim não

3.7. Envolvimento Genito-Urinário

Disfunção Erétil Disfunção sexual feminina Gravidez patológica

Qual a data de início dos sintomas?

Se tem sintomas, tem sentido piora dos mesmos no último mês? Sim não

Inquéritos

SF 36 (health survey update):

HAQ (health assessment questionnaire):







