



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



A MOTILIDADE ESOFÁGICA NA ESCLEROSE SISTÊMICA E SUAS RELAÇÕES COM AS ALTERAÇÕES CUTÂNEAS E PULMONARES

Juliana Markus

Uberlândia MG
2017

Juliana Markus

**A MOTILIDADE ESOFÁGICA NA ESCLEROSE
SISTÊMICA E SUAS RELAÇÕES COM AS
ALTERAÇÕES CUTÂNEAS E PULMONARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Melo Costa Pinto

Co-orientadora: Profa. Abadia Gilda Buso Matoso

Uberlândia-MG

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

M346a
2017

Markus, Juliana, 1977

A motilidade esofágica na esclerose sistêmica e suas relações com as alterações cutâneas e pulmonares / Juliana Markus. - 2017.

52 f. : il.

Orientador: Rogério Melo Costa Pinto.

Coorientadora: Abadia Gilda Buso Matoso.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu>.

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Escleroderma sistêmico - Teses. 3. Esôfago - Doenças - Teses. 4. Pulmões - Doenças - Teses. I. Pinto, Rogério Melo Costa. II. Matoso, Abadia Gilda Buso. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Juliana Markus

AS ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE ESOFÁGICA NA ESCLEROSE SISTÊMICA E SUAS RELAÇÕES CUTÂNEAS E PULMONARES

Presidente da banca (orientador): Prof. Dr. Rogério Melo Costa Pinto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.
Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Daurin Narciso da Fonseca

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Titular: Ben Hur Braga Taliberti

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo e filhas pelas minhas ausências.

*Aos meus pais pelo apoio nos primeiros passos da
minha formação educacional.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Rogério Melo Costa Pinto pela orientação.

Ao Mestre Roberto Ranza pelo estímulo profissional e educacional

A Prof.^a Mestre Abadia Gilda Buso pela disponibilidade e pelos ensinamentos.

Aos residentes de reumatologia do HC-UFU, Carolina Zorzanelli Costa, Mariana Cecconi, Fabíola Holzmeister Muniz, Marina Alvarenga Rezende Bustamante, Thiago Henrique Xavier Guimaraes e Elziane da Cruz Ribeiro e Souza pela imensa colaboração na estruturação do ambulatório de esclerose sistêmica e no atendimento dos pacientes.

A todos que participaram e contribuíram de alguma maneira para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

“O objetivo da ciência não é abrir as portas para a sabedoria eterna, mas sim fechar as portas para a ignorância eterna.”

Brecht B. Life of Galileo. Scene 9.74

RESUMO

Introdução A Esclerose Sistêmica (ES) é uma desordem autoimune que atinge vários sistemas e órgãos, de etiologia ainda desconhecida, caracterizada por dano vascular e por fibrose de pele e de órgãos. Entre os órgãos envolvidos estão o esôfago e o pulmão. **Objetivos** Relacionar o perfil das alterações da manometria esofágica(ME), com o tipo de envolvimento cutâneo, com a pneumopatia intersticial(PI) bem como com os sintomas esofágicos nos pacientes com ES.

Método Trata-se de um estudo observacional, transversal, realizado no ambulatório de ES do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Após aprovação no Comitê de Ética e assinados os termos de consentimento, foram incluídos inicialmente 50 pacientes, entre os dias 04/12/2014 a 25/06/2015. Os mesmos foram submetidos às investigações habituais para o quadro e conforme queixas clínicas. A análise estatística foi descritiva em percentual, médias e desvio padrão. Para avaliar a relação entre ME, tomografia de alta resolução e sintomas esofágicos foi utilizado o teste Qui-quadrado. **Resultados** 91,9% dos pacientes apresentavam alguma alteração manométrica. 37,8% apresentavam envolvimento do corpo esofágico e do esfíncter inferior do esôfago. 37,8% apresentavam PI. 24,3% apresentavam a forma difusa da ES. **Conclusão** Este estudo não demonstrou um padrão de distribuição de alterações do esôfago relacionado ao tipo de envolvimento cutâneo. Não houve relação de um padrão manométrico específico com a presença de PI. Nem mesmo a presença de sintomas clínicos gastrointestinais se relacionou com um padrão cutâneo ou com alterações manométricas do esôfago ou com a presença de PI.

Palavras chaves: esclerose sistêmica, esôfago, doenças pulmonares intersticiais

ABSTRACT

Introduction Systemic Sclerosis (SS) is an autoimmune disorder that affects several systems and organs, of unknown etiology, characterized by vascular damage and fibrosis of the skin and organs. Among the organs involved are the esophagus and the lung. **Objectives** To relate the profile of changes in esophageal manometry (EM), the type of skin involvement, interstitial lung disease (ILD) as well as esophageal symptoms in SS patients. **Method** This is an observational, cross-sectional study carried out at the outpatient clinic of the Hospital of the Federal University of Uberlândia. After approval by the Ethics Committee and signed the terms of consent, 50 patients were initially included, between 04/12/2014 to 06/25/2015. They were submitted to the usual investigations for the condition and according to clinical complaints. The statistical analysis was descriptive in percentage, means and standard deviation. The Chi-square test was used to evaluate the relationship between EM, high resolution tomography and oesophageal symptoms. **Results** 91.9% of the patients had some manometric alterations. 37.8% had involvement of the esophageal body and lower esophageal sphincter. 37.8% presented ILD. 24.3% presented the diffuse form of SS. **Conclusion** This study did not demonstrate a pattern of distribution of esophageal changes related to the type of cutaneous involvement. There was no relation of a specific manometric standard with the presence of ILD. Not even the presence of gastrointestinal clinical symptoms was associated with a cutaneous pattern or with manometric changes of the esophagus or with the presence of ILD.

Key words: systemic sclerosis, esophagus, interstitial lung disease

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Constelação dos critérios diagnósticos.....	18
Tabela 2. Critérios de classificação Acr/Eular de 2013.....	20
Tabela 3. Dados clínicos, demográficos e imunológicos em 37 pacientes com ES em 2015.....	31
Tabela 4. As alterações das manometrias esofágicas na amostra estudada (n= 37 pacientes)	33
Tabela 5. <i>Relação do envolvimento cutâneo da esclerose sistêmica com os achados manométricos em 37 pacientes:</i>	34
Tabela 6. Relação da Alteração esofágica e a presença de pneumopatia intersticial e ou fibrose em 37 pacientes.....	34

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS.....	14
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
4 PACIENTES E MÉTODOS	28
4.1 Pacientes.....	28
4.2 Manometria esofágica.....	29
4.3 Tomografia de alta resolução.....	29
4.4 Análise Estatística.....	30
5 RESULTADOS.....	31
5.1 Dados gerais da população estudada.....	31
5.2 Manometria esofágica.....	32
5.3 Tomografia de alta resolução (TAR).....	33
5.4 As correlações do envolvimento cutâneo e os achados manométricos.....	33
5.5 As correlações do envolvimento pulmonar e os achados manométricos.....	34
5.6 As correlações das manifestações clínicas esofágicas, a distribuição por tipo de acometimento cutâneo e os achados na ME e na TAR.....	35
5.7 Tratamentos com ciclofosfamida, imunobiológicos, mofetil micofenolato.e bosentana.....	35
6 DISCUSSÃO	36
7 CONCLUSÕES	42
8 REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) continua sendo um dos mais difíceis desafios diagnósticos e terapêuticos dentro do campo das doenças reumáticas autoimunes (SAMPAIO-BARROS, 2009). Mesmo com todos os progressos que ocorreram na última década, ligados ao diagnóstico precoce e tratamento e a uma melhor caracterização do perfil epidemiológico e clínico evolutivo de várias doenças reumáticas, a ES permanece como desafio diagnóstico, de tratamento e prognóstico. Há um esforço internacional em buscar o reconhecimento precoce de diversas doenças no campo da reumatologia a fim de interromper o curso das mesmas, como o que ocorreu com a mais conhecida das doenças reumáticas inflamatórias, a artrite reumatoide, que teve seus critérios diagnósticos de 1987 (ARNETT et al., 1988) revisados em 2010 (ALETAHA et al., 2010). A ES possui um conjunto de critérios classificatórios ao longo de seu reconhecimento enquanto entidade nosológica, porém sem uso consensual universal (WALKER et al., 2007). Por isso, fez-se necessário novos critérios classificatórios, para que múltiplos centros internacionais adotem os mesmos para inclusão de pacientes em estudos multicêntricos (VAN DEN HOOGEN et al., 2013) a fim de se ter um número grande de indivíduos passíveis de avaliação estatística confiável.

A ES ainda apresenta muitos desafios no que tange qual é a patogênese inicial, o que de fato ocorre primeiro e o que deflagra o processo vascular e de fibrose. Qual é esse processo vascular? Desde o princípio da apresentação clínica tem-se um quadro de perda da capacidade de angiogênese ou existe uma desorganização inicial desse processo e com perda final da angiogênese e consequente fibrose? (MATUCCI-CERINIC et al., 2017) Perguntas que ainda exigirão muito esforço da ciência para respondê-las.

Essas lacunas provavelmente explicam o pouco ganho no manejo terapêutico do quadro e na percepção do porque um tão amplo espectro de manifestações clínicas, que vão desde o envolvimento cutâneo, fenômeno de Raynaud (FR) até o dano estrutural severo de órgãos, expressos na hipertensão arterial pulmonar, na pneumopatia intersticial e ou nas cardiopatias, sendo que há um conjunto de possibilidades de manifestações clínicas que tornam os pacientes bastante diversos entre si, e que definitivamente seguem cursos clínicos diversos também. Fatos estes bem expressos na tentativa de classificação de Leroy e Medsger em 2001 (LEROY;

MEDSGER, 2001), que cria a entidade esclerose sistêmica limitada, “*early disease*”, é o primeiro momento em que se reconhece a necessidade de enxergar o paciente em fases mais precoces da doença, ainda sem envolvimento cutâneo, até as clássicas apresentações de ES cutânea limitada e difusa. Maricq e Valter de 2004 criaram a expressão *Scleroderma Sine Scleroderma* (MARICQ; VALTER, 2004), que parece um contrassenso, mas que reconhece as alterações capilaroscópicas, as úlceras digitais e o envolvimento visceral no espectro da doença. Os critérios de classificação da ES possuem um capítulo extenso na história médica.

Se classificar a ES já é muito difícil, tratar não seria diferente. As terapias incluem desde medidas básicas como manter as mãos aquecidas, medicamentos de baixo custo como os bloqueadores de canais de cálcio di-ipiridínicos, como a nifedipina, dispensada em qualquer unidade básica de saúde no Brasil, até o transplante de células tronco para fibrose cutânea e pulmonar (KOWAL-BIELECKA et al., 2017) (BURT et al., 2013). O metotrexato e a ciclofosfamida ainda são tratamentos centrais na vigência de manifestações cutâneas e pulmonares, apesar de resultados questionáveis do ponto de vista da significância estatística (SAMPAIO-BARROS, 2009) (HOYLES et al., 2006).

Porém, o que chama a atenção é a que apesar de pequenos avanços sobre classificação e tratamento, um dos principais sistemas envolvidos ainda não avançou do ponto de vista de manejo terapêutico, as manifestações gastrointestinais ainda são tratadas de forma sintomática, com bloqueadores de bomba de prótons, como omeprazol, procinéticos como metoclopramida ou domperidona e antibióticos em caso de hipercrescimento bacteriano (KOWAL-BIELECKA et al., 2017), indicações que ocorrem a despeito de estudos randomizados e controlados.

O trato gastrointestinal é o segundo sistema mais envolvido após a pele, e que tem alta prevalência entre os pacientes esclerodérmicos, estando precocemente presente na evolução clínica (LOCK et al., 1997), mesmo quando o paciente não refere queixas (LEPRI et al., 2015). O esôfago é o órgão do trato gastrointestinal mais frequentemente descrito como acometido pela doença, trazendo importantes repercussões negativas na qualidade de vida do paciente (CROWELL et al., 2017).

Persistem grandes controvérsias sobre o envolvimento esofágico na ES. Quando se iniciam as alterações esofágicas no portador de ES? Como é a evolução desse órgão no decorrer da história natural da ES? No estudo de Lepri *et al.*, publicado em 2015 (LEPRI et al., 2015), foram estudadas as manifestações

esofágicas em um grupo específico da ES, chamado de “*very early disease*” , descrito com os seus critérios preliminares em 2011 pelo EULAR (The European League Against Rheumatism - Liga Europeia de Combate ao Reumatismo) (AVOUAC et al., 2011), situação na qual o paciente apresenta FR, anticorpos antinucleares específicos e mãos edemaciadas. Nesse estudo de Lepri *et al.*, mais de 49% dos pacientes estudados apresentavam alterações manométricas, numa fase bem inicial da doença. Já no estudo de Crowell *et al* (CROWELL et al., 2017), foram incluídos pacientes com ES estabelecida pelos critérios de 2013 do ACR/EULAR (VAN DEN HOOGEN et al., 2013) e classificados conforme os critérios de Leroy (LEROY et al., 1988) e foram detectadas alterações manométricas em um terço dos pacientes daquele estudo. Isso porque o autor considerou como a alteração esofágica típica o esôfago esclerodérmico com ausência de contrações em terço distal do corpo esofágico e hipotensão do esfíncter inferior do esôfago (EIE). Porém, a manometria esofágica desses pacientes possui alterações das mais variadas, envolvimento do corpo sem alterações do EIE, e outras combinações (LEPRI et al., 2015).

Outras controvérsias sobre o tempo de doença e sua repercussão sobre o esôfago também permanecem em aberto. Será que os pacientes que apresentam a forma difusa tem um envolvimento mais severo do esôfago (EBERT, 2006)? Será que os envolvimentos do corpo esofágico e do esfíncter inferior simultaneamente se correlacionam mais com fibrose pulmonar? Há uma preocupação com o desdobramento da exposição ao conteúdo gástrico do refluxo, visto que é conhecida a associação entre refluxo gastroesofágico e doenças pulmonares intersticiais (SOARES et al., 2011).

Tais motivos levaram à necessidade de conhecer qual é o comportamento do esôfago nos pacientes com ES vistos no HC-UFG.

2 OBJETIVOS

Conhecer o perfil dos pacientes que são atendidos no ambulatório de reumatologia do HC-UFGO, origem, procedência, sexo, idade média, tempo médio de doença, perfil clínico, o envolvimento esofágico e a presença de pneumopatia intersticial.

Conhecer na população estudada a característica do envolvimento esofágico, se existe um segmento do esôfago mais acometido que outro e sua distribuição nas formas cutânea limitada e difusa e sua relação com as doenças pulmonares intersticiais e com as manifestações clínicas do esôfago.

3 FUNDAMENTAÇÃO TÉORICA

As doenças reumáticas de ordem autoimune e multissistêmicas são raras, heterogêneas e associadas a substancial morbidade e mortalidade (GOLDBLATT; O'NEILL, 2013). Na última década houve esforços da comunidade médica em rever critérios diagnósticos e nomenclatura. Embora as doenças reumáticas autoimunes compartilhem muitas características comuns entre elas, inclusive a apresentação clínica, diferenciá-las é fundamental, porque possuem evoluções clínicas distintas, exigem manejo terapêutico específico e possuem prognósticos diferentes (GOLDBLATT; O'NEILL, 2013). A ES ocorre neste contexto, é uma colagenose, menos frequente do que lúpus eritematoso sistêmico, às vezes confundida com este, porém com manifestações e curso clínicos muito distintos.

A primeira descrição da ES foi feita em 1753, por Carlo Curzio, que descreveu um paciente de 17 anos de idade “com pele dura no corpo inteiro”. No entanto, apenas em meados do século 19, Gintrac ao usar o nome *sclerodermie*, fez com que ES torna-se uma entidade clínica. Maurice Raynaud descreveu em 1865 as mudanças vaso-espásticas em três fases que agora levam seu nome. Jonathan Hutchinson relatou um paciente com FR que tinha características de ES. William Osler relatou a natureza sistêmica da doença na edição de 1894 de seu livro de medicina, no qual relata o envolvimento pulmonar e renal.

A consideração que a ES deve ser considerada uma doença sistêmica do tecido conjuntivo deve-se a Klemperer , Pollack e Baehr em 1942. Passou-se por várias proposições de nomenclatura e de descrição clínica até que em 1969, uma grande revisão delineou a natureza generalizada da fibrose na ES, e , em 1975, Leroy propôs a hipótese vascular como patogênese da ES. Por fim, a base autoimune foi estabelecida e incorporada nos critérios de Leroy em 1988 (LEROY et al., 1988).

Como dito acima, a ES é uma desordem autoimune que atinge vários sistemas e órgãos, de etiologia ainda desconhecida, caracterizada por dano vascular e por fibrose de pele e de órgãos. A ES é comumente confundida com esclerodermia, como se fossem a mesma doença. Porém, a esclerodermia consiste na doença restrita à pele, sem acometimento visceral e, muitas vezes, sem produção de auto-anticorpos específicos conhecidos. Já ES tem seu prognóstico

determinado pelo envolvimento de órgãos (ELHAI et al., 2017). A esclerodermia não se apresenta com FR e não produz um padrão de esclerodactilia.

Os critérios de inclusão ou a classificação da ES possui uma história complexa o que dificulta a comparação entre estudos, assim como a determinação da incidência, prevalência e perfil clínico comparáveis e de esquemas terapêuticos eficazes (CHIFFLOT et al., 2008).

A incidência da ES é de aproximadamente 20 casos por um milhão de pessoas por ano em dados dos EUA (CHIFFLOT et al., 2008). No Brasil, estudos de incidência e prevalência são raros, mas em 2017 foi publicado um estudo em Campo Grande-MS, descrevendo a taxa de incidência de ES naquela cidade em 2014 de 11,9 por milhão/habitantes e a de prevalência de 105,6 por milhão/habitantes (HORIMOTO et al., 2017). O próprio estudo afirma que essas taxas são menores do que as observadas no Estados Unidos, mas parecidas com de alguns países europeus. Mas faz-se uma ressalva, que pode haver subdiagnóstico, sobretudo da forma cutânea limitada, na qual o paciente convive anos consecutivos com fenômeno de Raynaud e com manifestações de instalação insidiosa e que não busca atendimento médico e consequentemente não tem diagnóstico. Sem falar que o acesso ao reumatologista no Brasil está praticamente confinado a centros médio e de grande porte, tornando difícil o acesso e dificultando o diagnóstico específico.

Uma das primeiras tentativas de propor critérios de classificação para a ES e que foi utilizada por muitos países foi de 1980, de um subcomitê do Colégio Americano de Reumatologia (“Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee”, 1980). Neste momento foi definido:

- 1) critério maior:** esclerose cutânea proximal às articulações metacarpo-falangeanas e/ ou metatarso-falangeanas
- 2) critérios menores:** esclerodactilia, ulceração/reabsorção das polpas digitais e fibrose pulmonar bibasal
 - Presença do critério maior ou de dois critérios menores.
 - Sensibilidade de 97%, especificidade de 98%

Esta forma de classificação tem baixa sensibilidade para as fases iniciais da doença e por isso foi necessário continuar a desenvolver novos critérios. Além disso, utiliza quase que exclusivamente, manifestações clínicas, sem marcadores sorológicos. Depois venho a classificação mais difundida da ES, que foi proposta por Leroy em 1988, na qual dois grupos ficaram bem estabelecidos, a esclerose sistêmica cutânea limitada em que há espessamento da pele das regiões distalmente aos cotovelos e dos joelhos e acima da clavícula. Já a ES cutânea difusa é a forma em que há envolvimento do tronco, dos braços acima dos cotovelos e das pernas acima dos joelhos (LEROY et al., 1988). Além disso, tenta associar ao perfil cutâneo a expressão visceral e evolução da doença:

- 1) Forma limitada:** apresenta envolvimento cutâneo da face e extremidades, ritmo lento de envolvimento cutâneo, calcinose e incidência tardia de manifestações viscerais. Estes doentes podem ter características da síndrome “CREST” (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias).
- 2) Forma difusa:** cursa com envolvimento cutâneo generalizado do tronco e da área proximal dos membros, bem como possível envolvimento cardíaco, pulmonar e renal precoce.

Essa classificação ainda é muito difundida, porém sabe-se da limitação. O próprio Leroy propôs em 2001 uma revisão dos critérios de classificação, preocupado em identificar a doença na sua fase inicial, com o grupo da esclerose sistêmica limitada, ainda sem envolvimento da pele, apenas com FR, com presença de anticorpos antinucleares e capilaroscopia alterada (LEROY; MEDSGER, 2001). Sendo que foi o primeiro critério que inclui obrigatoriamente aspectos sorológicos e de exames complementares, além de critérios clínicos, vistos a seguir:

- 1) fenômeno de Raynaud e
- 2) anticorpos específicos da ES (anticentrômero, antitopoisomerase I, antifibrilarina, anti-PM-Scl, anti-RNA polimerase I ou III), e/ou
- 3) capilaroscopia compatível com ES.

Na Tabela 1 está descrita a proposta para identificação e classificação da esclerose sistêmica.

Tabela 1. Constelação dos critérios diagnósticos (LEROY; MEDSGER, 2001):

ES limitada (ESL)	Fenômeno de Raynaud (objetivamente documentado) Associada a alterações capilaroscópicas típicas da ES Ou a anticorpos específicos da ES
	Ou Fenômeno de Raynaud (descrito pelo paciente) Associada a alterações capilaroscópicas típicas da ES E a anticorpos específicos da ES
ES cutânea limitada (EScl)	Critério para ESL associados a alterações cutâneas distais
ES cutânea difusa	Critério para ESL associados a alterações cutâneas proximais
Fasceíte eosinofílica	Alterações proximais de pele sem critério para ESL ou EScl

Houve outras tentativas de classificação (WALKER et al., 2007) que criaram inclusive nomenclaturas ainda lembradas, como é o caso da classificação proposta por Maricq e Valter de 2004 (MARICQ; VALTER, 2004), que cria a expressão “*Scleroderma Sine Scleroderma*”, que parece mais um contrassenso, mas expressa também o desejo de fazer diagnóstico precoce do quadro, ou de abarcar todo o espectro possível de uma mesma doença. Nele também se mantém o perfil expresso pelo acrônimo “CREST”, muito difundido, já descrito por Leroy em 1988, e hoje há uma tendência de não utilizá-lo (GABRIELLI; AVVEDIMENTO; KRIEG, 2009).

Em 2011, o grupo EUSTAR lança o conceito “*very early disease*”, fase muito inicial da ES (AVOUAC et al., 2011). Aqui se propõe que basta ter fator antinuclear (FAN) reagente, com fenômeno de Raynaud e mãos inchadas para se pensar em ES, cabendo o encaminhamento para a capilaroscopia e investigações complementares para definir o envolvimento visceral.

Grandes esforços foram envidados para revisão dos critérios diagnósticos da ES, com o intuito de se fazer diagnóstico precoce e propor tratamentos mais eficazes tendo como consequência a melhora do prognóstico dos doentes, expressos no

esforço conjunto do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da EUSTAR-Eular (European League Against Rheumatism) Scleroderma Trials and Research, que publicaram em 2013 novos critérios diagnósticos da doença (VAN DEN HOOGEN et al., 2013). Esses novos critérios diagnósticos só podem ser aplicáveis quando há envolvimento dos dedos das mãos, sendo necessário somar 9 pontos, como mostrado a seguir, na tabela 2:

Tabela 2. Critérios de classificação Acr/Eular de 2013 (VAN DEN HOOGEN et al., 2013) (“Manual Prático Português sobre Esclerose Sistêmica”, [s.d.])

ÍTEM	SUBITEM	PONTUAÇÃO
Espessamento cutâneo dos dedos das mãos com extensão proximal às MCF (critério suficiente)		9
Espessamento cutâneo dos dedos (contar o score maior)	“Puffy fingers” Esclerodactilia dos dedos (entre as MCF e IFP)	2 4
Lesões das polpas digitais (contar o score maior)	úlcera das polpas dos dedos “pitting scars”	2 3
Telangiectasias		2
Alterações dos capilares periungueais		2
Hipertensão arterial pulmonar e/ou doença Pulmonar intersticial (score máximo é 2)	Hipertensão arterial pulmonar Doença Pulmonar intersticial	2 2
Fenômeno de Raynaud		3
Autoanticorpos relacionados com SSc, (Anticentrômero, anti-topoisomerase I(anti-Scl70), Anti-RNA polimerase III) (pontuação máxima é III) A	Anticentrômero Anti-topoisomerase I (Anti-Scl70) Anti-RNA polimerase III	3

*Estes critérios são aplicáveis a doentes que vão ser incluídos em estudos sobre ES. Não são aplicáveis a doentes com ES que não envolva os dedos, ou doentes com doenças semelhantes à ES que possam explicar as suas manifestações.

**A pontuação total é determinada somando a pontuação obtida em cada categoria. Doentes com uma pontuação total maior ou igual 9 são classificados com tendo ES.

***MCF: metacarpofalangeana; IFP: interfalangeana proximal

Por este critério classificatório é autossuficiente para o diagnóstico a presença de espessamento cutâneo em dedos das mãos com extensão proximal às metacarpofalangeanas. Os demais itens contemplam o espectro da doença. Há demonstração recente de que esses novos critérios aumentam a acurácia e a

sensibilidade para as fases mais iniciais da doença (ARAÚJO; CAMARGO; KAYSER, 2017).

Porém, o que chama a atenção é a ausência do envolvimento do trato gastrointestinal como um dos critérios a ser pontuados para diagnóstico, diferentemente do que foi proposto por Leroy em 1988 (LEROY et al., 1988). O artigo publicado justifica que essa ausência se deve a alta prevalência do envolvimento do trato gastrointestinal assim como outras manifestações clínicas foram excluídas devido à baixa prevalência, entre elas a calcinose (VAN DEN HOOGEN et al., 2013).

A reumatologia é uma ciência médica relativamente jovem se comparada com outras especialidades e com muitas lacunas no que tange aos mecanismos fisiopatológicos de suas doenças. Fato que leva ao constante repensar dos critérios diagnósticos de suas entidades nosológicas. No último século vários sistemas de classificação para condições como a artrite reumatoide (ARNETT et al., 1988) (ALETAHA et al., 2010) ou a Síndrome de Sjögren (SHIBOSKI et al., 2017) foram propostos e revistos. Tais sistemas diagnósticos adotam critérios clínicos, sorológicos e ou de exames complementares. Na ES, não foi diferente, ter um sistema classificatório que abarque a grande variabilidade de expressão fenotípica da doença é um desafio. Tais sistemas classificatórios possuem falhas, pois muitas vezes não conseguem expressar o que de fato levou a doença. Nem as manifestações clínicas citadas são exclusivas daquelas entidades nosológicas e nem mesmo os marcadores sorológicos são exclusivos. É o caso do fator reumatoide, encontrado inclusive em indivíduos normais (RENAUDINEAU et al., 2005). Da mesma forma a presença do anti-SSA no Sjogren (FRANCESCHINI; CAVAZZANA, 2005). Assim acontece com a presença do anticentrômero, que mais raramente pode representar um paciente com Sjögren, também não sendo exclusivo da ES (BOURNIA; VLACHOYIANNOPOULOS, 2012).

Outro fator a ser estudado é como esses marcadores se envolvem na patogênese da doença. Como o anti- SLC 70, tão frequente nas doenças pulmonares intersticiais da ES, atua na sua patogênese. Ou é apenas um fato constatado no curso do quadro, um fato epigenético? (BASU; REVEILLE, 2005) (DIOT et al., 1999). É o caso do controverso fator antinuclear, também presente em

indivíduos normais e que não necessariamente evoluirão com alguma doença inflamatória sistêmica (DELLAVANCE; LESER; ANDRADE, 2007). São ainda muitas dúvidas de qual é o fator desencadeante e quais são os perfis genéticos de susceptibilidade para se desenvolver uma doença inflamatória sistêmica no campo da reumatologia. Bem como de quais são os marcadores celulares e moleculares presentes na expressão de cada fenótipo.

Classicamente a ES possui três mecanismos etiopatogênicos subjacentes que marcam o curso da doença: as mudanças na angiogênese (MATUCCI-CERINIC et al., 2017), a evolução para fibrose tecidual (KORN, 2004) e a ativação do sistema imune (GABRIELLI; AVVEDIMENTO; KRIEG, 2009). Esses três universos moleculares e teciduais se entrelaçariam por meio da produção de autoanticorpos dirigidos contra células endoteliais, levando lesão de isquemia-reperfusão, seguido pelo FR, gerando espécies de oxigênio reativas, com infiltração de células inflamatórias e a produção subsequente de citoquinas que desencadeia a transformação miofibrilástica de células endoteliais, bem como fibroblastos que induzem a produção excessiva de colágenos e outras matrizes extracelulares (FURUE et al., 2017).

O FR é um exemplo das manifestações vasculares da ES. A repercussão do FR pode ser documentada pela capilaroscopia. Esta se constitui em um exame simples, não invasivo, que visa checar a anatomia e distribuição dos capilares peri-ungueais dos dedos com o objetivo de fazer distinção entre o FR primário do secundário (ANDERS; SIGL; SCHATTENKIRCHNER, 2001). O FR secundário é aquele seguido às doenças reumáticas sistêmicas autoimunes, especialmente a ES, e que prediz dano vascular permanente (CUTOLO et al., 2008). A capilaroscopia foi definitivamente incorporada nos critérios diagnósticos da ES em 2013 (VAN DEN HOOGEN et al., 2013), já citados em Leroy em 2001. A forma em que os capilares peri-ungueais estão alterados, a presença ou não de hemorragias, áreas de deleção e o neovascularização do leito ungueal podem constituir um elemento diagnóstico da ES, bem como revelar o estágio da doença, se inicial, ativo ou tardio da ES (CUTOLO et al., 2008) (3). Pode ser realizado com estereomicroscópio, ou com videocapilaroscópio (SMITH et al., 2011), ou até com um oftalmoscópio, sem perder a capacidade diagnóstica (ANDERS; SIGL; SCHATTENKIRCHNER, 2001), não

devendo deixar de ser realizado, sobretudo em serviços com programas de residência médica em reumatologia (GRASSI; DE ANGELIS, 2007).

Agentes terapêuticos que modulam a síntese de óxido nítrico e outros agentes que visam o sistema de sinalização da endotelina-1, substância liberada pelas células endoteliais, estão em desenvolvimento pré-clínico. O antagonista de ação prolongada do receptor da endotelina-1, a bosentana, e os de curta ação parenterais conhecidos como análogos da prostaciclina, como a alprostadila, para a hipertensão arterial pulmonar, estão disponíveis na prática clínica, apesar da dificuldade de acesso no Brasil. A Infusão intravenosa contínua de análogo da prostaciclina, demonstrou melhorar significativamente a função e qualidade de vida em pacientes com graves manifestações da ES (GUIDUCCI; GIACOMELLI; CERINIC, 2007). Em diversos serviços hospitalares brasileiros, é muito utilizada a terapia de pulso mensal com ciclofosfamida, que é eficaz na supressão da alveolite ativa, local em que ocorre a troca gasosa pulmonar. Na presença de alveolite, o tratamento com ciclofosfamida pode ser útil para controlar a pneumopatia intersticial e sua evolução para a fibrose (GUIDUCCI; GIACOMELLI; CERINIC, 2007).

O grau de infiltração celular, provavelmente gerado por um fator ambiental combinado com fatores genéticos, correlaciona-se tanto com o grau e progressão do espessamento da pele, que resulta de excesso de acúmulo de colágeno tipo 1 e matriz extracelular proteica. Essas células infiltradas, especialmente células endoteliais e fibroblastos, são candidatos potenciais para produzir várias citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento que induzem fibrose. Apesar das diferenças na extensão e distribuição do envolvimento da pele, ambos, tipo limitado e difuso da ES, produzem marcada fibrose. Os representantes dessas substâncias são fatores de crescimento profibrótico e citocinas que abrangem TGF β , fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), interleucinas como a IL-6 e IL-4 / IL-13 (FURUE et al., 2017). Há uma série de estudos que buscam tratamentos que interrompam esse processo ligado a fibrogênese, exemplos disso é o imatinib, porém sem resultados claros em benefício do paciente (SPIERA et al., 2011).

Este estudo utilizará, como descrito mais adiante, dois sistemas de diagnósticos: os do ACR/EULAR 2013 e os de Leroy de 2001. Fato que expressa ainda as

dificuldades com esses sistemas de critérios de inclusão para estudos e classificação. Provavelmente, surgirão novas formas de se fazer diagnóstico da ES com o desenvolver da ciência, que expressem melhor os mecanismos subjacentes da doença.

O envolvimento visceral da ES é o fator que define o prognóstico da doença no paciente. As manifestações cardíacas podem ser primárias ou secundárias. Primárias quando há fibrose do músculo cardíaco levando a arritmias cardíacas. Secundárias quando são resultado do envolvimento pulmonar e ou do rim (FERRI et al., 2003). As manifestações renais da ES hoje tem melhor prognóstico devido ao uso rotineiro dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, visto que o marco da manifestação renal é a crise hipertensiva com falência renal aguda, quadro conhecido como crise renal esclerodérmica (STEEN; MAYES; MERKEL, 2003).

As complicações pulmonares são a causa mais comum de morte na ES. O envolvimento pulmonar pode se dar pela inflamação e fibrose do interstício pulmonar, ou então manifestar-se com Hipertensão Arterial Pulmonar, podendo ser primário ou secundário a fibrose pulmonar avançada (MATUCCI-CERINIC et al., 2003). As complicações neurológicas não são frequentemente valorizadas e ainda carecem de estudos. Porém, não tem um curso agudo e grave como em outras doenças inflamatórias (LAUNAY et al., 2010b). Há, também, alterações musculares e articulares na ES, queixas como fadiga e alterações de enzimas musculares são frequentes, bem como artrite e espessamento de tendões, sendo que este leva ao aspecto clássico da mão do esclerodérmico após anos de evolução do quadro (AKESSON et al., 2003). Inclusive, a presença ou surgimento de artrite e de fricção de tendões são características clínicas adotadas para avaliar a progressão da doença (AVOUAC et al., 2016).

Ainda no que se refere à pele há as úlceras em pontas digitais, relacionadas com a manutenção do fenômeno de Raynaud, extremamente dolorosas e potencialmente passíveis de infecção secundária e amputações (GALLUCCIO; MATUCCI-CERINIC, 2011). Elas não se restringem às polpas digitais, podem ocorrer nos membros inferiores e em proeminências ósseas, marcador de progressão de doença (MIHAI et al., 2016).

O segundo sistema mais acometido pela ES é o trato gastrointestinal, perdendo em frequência apenas para a pele. A dismotilidade esofágiana ocorre em 75-90% dos pacientes com ES (CLEMENTS et al., 2003) (LEPRI et al., 2015). O mecanismo fisiopatológico inicial exato do envolvimento do trato gastrointestinal (TGI) não é bem conhecido, mas está relacionado com anormalidades neurogênica e miogênica, bem como possíveis alterações vasculares isquêmicas. Histologicamente, as principais alterações observadas no TGI são atrofia do músculo liso e em vários graus de fibrose, de acordo com a progressão da doença (THOUA et al., 2011) (ATKINSON; SUMMERLING, 1966). A hipomotilidade do esôfago resulta no atraso do trânsito dos alimentos em um cenário em que o esfínter inferior está enfraquecido. A exposição repetida do esôfago distal ao ácido clorídrico pode resultar em esofagite erosiva e estenose, está associada inclusive com pneumopatias intersticiais (EBERT, 2006). Esta disfunção motora conduz a doença de refluxo gastresofágico que pode ser clinicamente assintomática ou caracterizada por pirose, regurgitação e disfagia, levando a estenose e esôfago de Barrett com um maior risco de câncer do esôfago (LEPRI et al., 2015).

Entre os vários aspectos do envolvimento do trato gastrointestinal, as alterações anorrectais são frequentemente motivo de queixa por parte dos pacientes (CLEMENTS et al., 2003) (THOUA et al., 2011). As manifestações clínicas são constipação e dificuldade de evacuação, bem como diarreia e incontinência fecal (THOUA et al., 2011). O esfínter anal interno, sítio envolvido na ES, é constituído de músculo liso e normalmente em repouso é hipertônico, sendo responsável por 85% da continência do canal anal (LEPRI et al., 2015) (THOUA et al., 2011). A disfunção anorrectal é a segunda mais estudada do TGI na ES e é relatada em uma prevalência de 50-70%, com um alto impacto na qualidade de vida dos pacientes (15).

Todos os pacientes com diagnóstico de ES deverão ser triados para as alterações do TGI, mesmo aqueles que não relatam sintomas, pois está demonstrado que em muitos pacientes o envolvimento patológico de TGI precede os sintomas clínicos, em 30 a 40% dos pacientes com alterações esofágianas não apresentam sintomatologia (CLEMENTS et al., 2003). Além disso, o refluxo gastresofágico é fator de risco para a fibrose pulmonar (SAVARINO et al., 2009), sem falar que a constante exposição do esôfago ao ácido clorídrico leva ao esôfago

de Barret e com isso aumenta as chances de surgir neoplasia correlata (WIPFF et al., 2005).

A investigação das alterações da motilidade esofágiana é classicamente feita pela manometria esofágica (ME) (SMOUT; FOX, 2012) (CLEMENTS et al., 2003). Existem outros métodos como a radiografia baritada e a cintilografia. Mas a ME é considerada o exame de eleição por detectar alterações sutis da motilidade esofágica (SMOUT; FOX, 2012). O esôfago esclerodérmico apresenta-se classicamente na manometria esofágica com perda da motilidade do terço distal do corpo esofágico e hipotonicidade do esfíncter inferior (COHEN, 1979) (KIMMEL et al., 2016), porém nem sempre se apresentam simultaneamente e nem são exclusivas da ES (SMOUT; FOX, 2012).

A manometria esofágica na esclerose sistêmica não é apenas a expressão do dano funcional, mas na sua apresentação clássica, representa o dano estrutural histológico. Claro que não é possível por meio dessa técnica diagnóstica prever qual foi o mecanismo preponderante, dano vascular ou se fibrose ou se infiltrado inflamatório. O evento primário pode ser um dano vascular com hipoperfusão e isquemia. O envolvimento neurogênico resultante das alterações microvasculares no vaso nervorum, que podem também ser secundárias a compressão do nervo por colágeno e por infiltrado inflamatório. Neste ponto, o músculo liso pode contrair com metacolina que atua diretamente sobre o músculo, mas não com edrofonio que melhora o efeito de acetilcolina disponível. Isto é seguido pela atrofia secundária do músculo liso, resultando em fracas contrações musculares e substituição de músculo com fibrose, que então elimina a resposta para a metacolina. No esôfago, há atrofia e fibrose do músculo liso das porções medial e distal. O músculo estriado do esôfago proximal é geralmente poupadão (EBERT, 2006).

Historicamente tentou-se associar as alterações esofágicas a um perfil de pacientes com envolvimento cutâneo limitado, como expresso nos critérios de Leroy de 1988 (LEROY et al., 1988), ou então associar padrões mais severos de esofagopatia a forma cutânea difusa da ES e ou a gravidade do dano pulmonar (ROMAN et al., 2011) (STEEN; MEDSGER, 2000), bem como associar a perfis sorológicos de fator antinuclear ou anticorpos específicos (LEROY et al., 1988)

(ROMAN et al., 2011) (STEEN; MEDSGER, 2000). Todas essas associações permanecem controversas (KIMMEL et al., 2016).

Todos os seguimentos do trato gastrointestinal podem estar envolvidos na ES, com importantes repercussões na qualidade de vida do paciente (LOCK et al., 1997) (GYGER; BARON, 2015). O diagnóstico precoce das alterações do TGI permitirá planejar intervenções terapêuticas e mudanças de hábitos de vida com vistas a diminuir as complicações indesejadas da ES. Portanto, a ES é uma condição complexa, com mecanismos de doença em estudo (GABRIELLI; AVVEDIMENTO; KRIEG, 2009), na qual a incidência e a prevalência nos estudos dependem dos critérios diagnósticos adotados (CHIFFLOT et al., 2008), mas que precisa ser melhor compreendida no âmbito médico a fim de fazer o diagnóstico correto e prevenir as possíveis complicações do quadro. Ainda considerando o impacto na qualidade e na perspectiva de vida do paciente a equipe de saúde deve ser multidisciplinar e estar sensível para a multiplicidade de complicações apresentadas pelos pacientes. Assim, o presente trabalho teve como objetivo conhecer o perfil das alterações da manometria esofágica e sua relação com as doenças pulmonares intersticiais, bem como com o envolvimento cutâneo e sintomas esofágicos.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

O serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia conta com um ambulatório que recebe pacientes com suspeita de ES e com diagnóstico estabelecido. O referido ambulatório deu início às suas atividades no segundo semestre de 2011 e possui hoje com mais de oitenta pacientes acompanhados regularmente. A partir desse serviço que os indivíduos foram convidados.

Trata-se de um estudo observacional, transversal, realizado no ambulatório de ES do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFG) no período de dezembro de 2014 a junho de 2015, aprovado pelo Comitê de Ética da UFU. Foram convidados a participar do estudo os pacientes do ambulatório de reumatologia do HC –UFU com idade acima de 18 anos e ES diagnosticada segundo os critérios do ACR/EULAR 2013 (VAN DEN HOOGEN et al., 2013) e ou pelos critérios de classificação de Leroy (LEROY; MEDSGER, 2001).

A caracterização clínica e laboratorial foi realizada a partir dos dados obtidos nos prontuários. Foram utilizadas as informações sobre sexo, idade, ano do primeiro sintoma da doença, presença de pirose, disfagia e refluxo de conteúdo gástrico, fenômeno de Raynaud (FR), a presença de artrite e miopatia, úlceras digitais e amputações de dedos. Entre os exames foram analisados a presença de anticentrômero e a presença de anticorpo anti-topoisomerase1, sorologia para chagas (dois métodos hemaglutinação e elisa), ecocardiograma, os tratamentos com nifedipina, ciclofosfamida e bosentana, presença de diabetes e hipotireoidismo relatados no prontuário. Foram considerados também os ecocardiogramas realizados, sendo registrados como hipertensão pulmonar quando considerados no laudo do examinador e com medidas da pressão artéria pulmonar maiores do que 35mmHg (THAKKAR et al., 2013). Foi considerado como primeiro sintoma da ES o FR ou o espessamento dos dedos das mãos notado pelo paciente (BELLANDO-RANDONE; MATUCCI-CERINIC, 2017). Cinquenta pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), porém que conseguiram realizarem manometria esofágica e tomografia de alta resolução (TAR) foram apenas 37 indivíduos.

4.2 Manometria esofágica

Todas as manometrias esofágicas foram realizadas pelo mesma equipe de gastroenterologistas. A manometria esofágica foi realizada, após um jejum de 6h antes, com um eletromanômetro com cateter de perfusão de água com 4 canais radiais e 4 canais separados 5 cm entre si (Alacer Bio-São Paulo). O cateter foi introduzido no estômago através do nariz, com sensores de pressão posicionados a 5, 10, 15 e 20 cm da sua ponta distal. Em seguida, o cateter foi retirado lentamente para determinar o ponto de maior pressão do EIE, e deglutições líquidas foram realizadas para avaliar o relaxamento EIE. Uma vez que o limite do EIE foi localizado, o cateter foi posicionado 3 cm acima deste local, e 10 deglutições líquidas foram realizadas para avaliar a atividade peristáltica do corpo esofágico inferior. Em seguida, o cateter foi retirado até a detecção de outra zona de alta pressão, correspondente ao esfíncter superior do esôfago (ESE). Em seguida, o terceiro sensor do cateter foi colocado a 1cm abaixo do ESE e 10 deglutições líquidas foram realizadas para avaliar a coordenação faringoesofágica e a atividade peristáltica da região esofágica. Os critérios de normalidade para os achados manométricos do esôfago foram os seguintes: Pressão ESE: 30-180 mmHg; EIE: 14-34 mmHg; Número de ondas peristálticas: 8-10 (maior que 80%). Aperistalse foi definida como ausência de função peristáltica no corpo esofágico inferior (SPECHLER; CASTELL, 2001).

O comprometimento esofágico foi definido como a presença de qualquer alteração da motilidade do corpo esofágico: aperistalse, hipocontratilidade do corpo, não condução das ondas ou ausência de ondas e ondas com baixa amplitude em terço médio e distal. As alterações do tônus do EIE foram hipotonia e hipertonia na ME. Alterações do tônus do esfíncter superior do esôfago também foram consideradas (ATKINSON; SUMMERLING, 1966).

4.3 Tomografia de alta resolução (TAR)

Achados tomográficos compatíveis com comprometimento pulmonar relacionado à ES foram à descrição de vidro fosco, favo de mel ou fibrose em bases pulmonares em TAR. As TAR foram realizadas em vários serviços diferentes com laudos de radiologistas distintos (MATUCCI-CERINIC et al., 2003).

4.4 Análise estatística

Foi utilizada análise estatística descritiva em percentual, médias e desvio padrão para descrição da casuística. Para a correlação entre ME, TAR e sintomas esofágicos foram utilizados o teste Qui-quadrado e de Fisher. Para a realização das análises utilizou-se o software SPSS versão 20.0. Considerou-se significativo p-valor < 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 Dados gerais da população estudada

Cinquenta pacientes assinaram o TCLE mas que participaram efetivamente do estudo foram 37 pacientes, somente aqueles que realizaram manometria esofágica e tomografia de alta resolução de tórax. Destes, 30 (81,1%) são procedentes de Uberlândia e os demais são oriundos das cidades do entorno, conveniadas com este centro regional. O gênero, a média de idade e os sintomas do refluxo gastresofágico estão descritas na Tabela 3. A média de idade no momento da inclusão no estudo foi de 50,22 anos, mínima de 25 e a máxima de 70 anos. O tempo médio entre as primeiras manifestações da doença e a chegada ao serviço especializado foi de 5,2 anos (DP de 8,48 anos). Apenas dois indivíduos não tiveram o início da doença o FR e sim alterações em pele das mãos.

Tabela 3. Dados clínicos, demográficos e imunológicos em 37 pacientes com ES em 2015.

Variáveis e Dados Epidemiológicos	Resultados (os dados são número (%), salvo indicação em contrário.)
Idade ao início da doença (anos), média (\pm DP)	52,21 (12,06)
Feminino	34 (92)
Forma de apresentação cutânea	
Limitada	28 (75,7)
Difusa	9 (24,3)
Sintomas esofagianos (disfagia, pirose e ou regurgitação)	31 (83,8)
Manometrias esofágicas alteradas	34 (91,9)
Pneumopatia Intersticial	14 (37,8)
Hipertensão pulmonar ao ecocardiograma	5 (16,6*)
<i>Comorbidades</i>	
Diabetes Melitus	2 (5,4)
Hipotireoidismo	5 (13,5)
Anticorpo anticentrômero	10 (27)
Anti-Topoisomerase I	9 (24,3)
<i>Medicamentos</i>	
Usaram ciclofosfamida	12 (32,4)
Uso de bosentana	8 (21,6)
Uso de bloqueador de canal de cálcio	15 (40,5)

*Sete pacientes não haviam realizado o exame, universo de 30 pacientes com Ecocardiograma

O acometimento cutâneo limitado foi o mais prevalente (Tabela 3). Apenas dois pacientes não relatavam a presença do FR no início da doença, todos os

demais descreviam o fenômeno como marco inicial do quadro, sozinho ou com outros sinais. Dos indivíduos que não apresentaram o FR como sinal clínico inicial, um deles apresentou-o na evolução clínica do quadro e o outro nega o sinal durante a vida. Apenas 6 pacientes negavam qualquer sintoma como pirose, regurgitação ácida ou disfagia. 5,4% dos pacientes possuíam diabetes e 13,5% apresentavam hipotireoidismo. A presença do anticorpo anticentrômero e anti-topoisomerase1 está descrita na tabela 1. Dos 37 pacientes participantes do estudo 30 realizaram ecocardiograma e apenas 16,6% desses tiveram diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar ao ecocardiograma. Quinze indivíduos (40,5%) estavam usando bloqueador de canal de cálcio. Doze (32,4%) estavam em uso ou usaram ciclofosfamida para controle do quadro dermatológico ou da pneumopatia intersticial. A bosentana foi indicada em 21,6% dos casos devido a úlceras digitais recidivantes, apenas um caso teve indicação por hipertensão arterial pulmonar.

No grupo estudado foram encontrados três (8,1%) pacientes com miopia documentada por exame laboratorial (CPK). Foram vistos quatro (10,8%) pacientes com manifestações artríticas no curso do quadro no momento em que o estudo foi realizado. A presença de úlceras e escarificações em pontas de dedos foram descritas em 19 pacientes, 51,3% da amostra. Entre os indivíduos estudados 5 (13,5%) apresentavam índice de massa corporal (IMC) menor do que 18.

5.2 Manometria esofágica

Dos 37 indivíduos estudados com manometria esofágica apenas três apresentavam exame completamente normal (Tabela 4). Entre os 29 pacientes com alterações do corpo esofágico, três apresentavam ondas de baixa amplitude. Em seis casos havia hipocontratilidade do corpo esofágico e 18 pacientes apresentavam ausência de ondas ou ondas não conduzidas em terço médio e distal do órgão. Portanto, 27 pacientes com hipomotilidade e ondas não conduzidas. A aperistalse foi vista em 2 (5,4%) casos e estes apresentavam EIE esôfago normotônico. Dos quatro pacientes com envolvimento exclusivo do EIE dois apresentavam hipotonía do mesmo e dois apresentavam hipertonia do EIE. Dois outros indivíduos apresentavam hipertonia do EIE concomitantes com ondas não conduzidas pelo corpo esofágico.

Tabela 4. As alterações das manometrias esofágicas na amostra estudada (n= 37 pacientes)

Achados Manométricos	Frequência n(%)
Envolvimento concomitante do EIE e do corpo esofágico	14 (37,8)
Envolvimento exclusivo do corpo esofágico	15 (40,6)
Envolvimento exclusivo do EIE	4 (10,8)
Alteração do ESE	1 (2,7)
Manometrias normais	3 (8,1)

*ESE: Esfíncter Superior do Esôfago, EIE: Esfíncter Inferior do Esôfago.

Uma paciente apresentava esfíncter superior com tendência à baixa amplitude. Esse caso apresentava entre as manifestações clínicas miopatia.

5.3 Tomografia de alta resolução (TAR)

Na casuística desse estudo 14 pacientes apresentavam pneumopatia intersticial (PI). Desses casos sete possuíam anti- topoisomerase1 reagentes. No grupo dos pacientes com PI sete pacientes com apresentavam a forma cutânea difusa da ES. Além da PI havia sete pacientes com outros achados como nódulos calcificados, atelectasias, hérnia hiatal, bolhas e exame compatível com enfisema pulmonar descrito pelo radiologista. O examinador notou e descreveu a dilatação esofágica em quatro casos.

5.4 As correlações do envolvimento cutâneo e os achados manométricos

A distribuição do tipo de envolvimento cutâneo e os achados manométricos são apresentados na tabela 5. Não foi encontrada uma diferença significativa na frequência de manometrias esofágicas alteradas nos dois grupos cutâneo difuso ou limitado. Nem mesmo, quando analisadas isoladamente as alterações exclusivas do corpo esofágico ou do EIE (Tabela 5).

Tabela 5. Relação do envolvimento cutâneo da esclerose sistêmica com os achados manométricos em 37 pacientes:

	Cutâneo Limitado	Cutâneo Difuso	P valor*
Manometrias normais	1	2	0,273
Manometrias com alterações de EIE e ou corpo	26	7	0,148
EIE + corpo do esôfago	10	4	0,999
Envolvimento exclusivo do corpo esofágico	12	3	0,999
Envolvimento exclusivo do esfíncter Inferior	4	0	0,999
Envolvimento do ESE	1	0	0,347
Manometrias normais	1	2	0,347

5.5 As correlações do envolvimento pulmonar e os achados manométricos

A correlação do achado de pneumopatia intersticial e as achados manométricos está demonstrada na tabela 6.

Tabela 6. Relação da Alteração esofágica e a presença de pneumopatia intersticial e ou fibrose em 37 pacientes

	Pneumopatia Intersticial		P valor*
	SIM	NÃO	
Manometrias normais	2	1	0,273
Envolvimento exclusivo do corpo esofágico	7	8	0,736
Envolvimento exclusivo do EIE	1	3	0,736
EIE + corpo do esôfago	4	10	0,736

Também não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre alterações manométricas exclusivas do corpo esofágico ou em associação com EIE e pneumopatia intersticial como mostrado na tabela 6.

5.6 As correlações das manifestações clínicas esofágicas, a distribuição por tipo de acometimento cutâneo e os achados na ME e na TAR

Apenas seis indivíduos não apresentavam disfagia, pirose e ou regurgitação ácida. A relação entre as alterações de ME e sintomatologia de origem esofágica não apresentou correlação estatística ($p: 0,70$, teste de qui quadrado). A presença de disfagia, pirose e regurgitação ácida também não se correlacionou com a exclusividade do envolvimento do corpo esofágico na manometria do órgão ($p: 0,087$). Bem como não teve correlação estatisticamente relevante quando da associação do EIE com o corpo esofágico ($p: 0,152$).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a apresentação do envolvimento cutâneo com a expressão clínica das manifestações esofágicas ($p: 0,154$, qui quadrado). Bem como as manifestações esofágicas também não se correlacionaram com a presença de pneumopatia intersticial ($p: 0,999$ Qui Quadrado).

5.7 Tratamentos com ciclofosfamida, imunobiológicos, mofetil micofenolato e bosentana

No momento do estudo, 15 pacientes (40,5%) estavam usando bloqueador de canal de cálcio por motivos ligados ao fenômeno de Raynaud. Doze (32,4%) dos pacientes receberam ciclofosfamida em algum momento da vida ambulatorial por motivos ligados a doença, ou devido ao envolvimento cutâneo difuso com evolução rápida ou devido à pneumopatia intersticial com vidro fosco. No grupo estudado, três pacientes receberam a droga devido ao envolvimento cutâneo difuso que não responderam ao corticoide e metotrexato; dois pacientes receberam a ciclofosfamida devido ao envolvimento cutâneo e muscular sem resposta ao corticoide e ao metotrexato; sete pacientes receberam ciclofosfamida devido à pneumopatia intersticial. Oito indivíduos (21,6%) receberam a indicação de uso de bosentana durante o seguimento clínico ambulatorial após o ano de 2011 por úlceras recidivantes e dificuldade de controlar o fenômeno de Raynaud. Apenas um paciente usou bosentana por causa de Hipertensão Arterial Pulmonar. Havia uma paciente utilizando rituximabe devido à pneumopatia intersticial e uma paciente usando adalimumabe devido à associação de doença inflamatória intestinal. Havia um paciente utilizando mofetil micofenolato devido à associação com miosite.

6 DISCUSSÃO

A maior prevalência da ES no sexo feminino é reconhecida em todos os estudos e não é diferente no nosso meio (SAMPAIO-BARROS et al., 2012) (BARNES; MAYES, 2012) (LO MONACO et al., 2011). A relação entre mulheres e homens com a ES pode chegar a 3:1. A razão para que se tenham mais mulheres com ES, assim como em outras condições autoimunes, ainda não é bem compreendido pela ciência. Especula-se o papel dos hormônios na etiopatogênese das doenças autoimunes. A testosterona e o estrogênio tendo efeitos na expansão de células T reguladoras. As medidas de redução do estresse também influenciam a expressão de eventos de auto-imunidade. Há orientações de evitar o estresse emocional, pois este reduz os níveis de testosterona e de estrogênio levando a uma diminuição da expansão das células T reguladoras, que são eficazes no controle e na expressão de células T autoreativas e de células B (ASSAD et al., 2017). Porém, a maior prevalência em mulheres na ES ainda necessita de maiores estudos.

A idade média para o início da doença foi definida pelo aparecimento do fenômeno de Raynaud (MAEDA; MORI, 1992) (CAMARGO et al., 2015). Nesta casuística a população apresentou o início do quadro um pouco mais tarde, aos 52,21 anos, do que demonstrado em outros estudos brasileiros e da América Latina (HORIMOTO et al., 2017) (SAMPAIO-BARROS et al., 2012) (GOTTSCHALK et al., 2014). A idade média do surgimento da ES também é dado controverso. É bem documentada a ES na infância (MARTINI et al., 2006) e existem estudos que marcam a diferença de comportamento e de início das manifestações de acordo com o grupo étnico de origem (LAING et al., 1997). Neste estudo de Laing et al, a média de idade para o início das manifestações da ES entre as mulheres negras é menor do que nas brancas, aproximadamente 44 anos para negras e aproximadamente 51 anos para brancas. Um estudo polonês tentou verificar diferenças de comportamento da doença a partir da origem do paciente se rural e se urbano (KANECKI et al., 2017), a partir de informações da internação hospitalar, estudo no qual a média de idade do paciente no momento do diagnóstico foi de 55 anos. Lo Monaco et al descreveu uma idade média de quase 60 anos no momento do diagnóstico (LO MONACO et al., 2011) no norte da Itália. Neste estudo pessoas com menos de 18 anos foram excluídas. E a idade média para o início da doença neste foi de 40,5 anos.

Neste estudo não foi abordada a questão racial.

Nos pacientes estudados se confirmou maior prevalência da forma cutânea limitada (LEROY et al., 1988) (LO MONACO et al., 2011) e sua associação com padrão anticentrômero (STEEN; POWELL; MEDSGER, 1988) (TAN et al., 1980). Dados muito semelhantes no que tange a distribuição do padrão anticentromérico e a presença do anti - Scl 70 com estudo brasileiro de Horimoto at al (COELHO HORIMOTO; DA COSTA, 2015). A relação do anti scl 70 com a pneumopatia intersticial foi significativa neste grupo, com p-valor: 0,006 (teste exato de Fisher), de acordo com a literatura (DIOT et al., 1999). O pior prognóstico desses pacientes devido às consequências da pneumopatia intersticial é bem estabelecido (GRASSEGGER et al., 2008). Esses pacientes acabam por falecer mais por complicações infecciosas pulmonares e neoplásicas (COLACI et al., 2013). Poderia se questionar se neste grupo de pacientes o tabagismo poderia ter tido algum papel nos achados pulmonares, mas não houve correlação estatística entre o tabagismo e a presença de pneumopatia intersticial (Qui-quadrado. P-valor: 0,183).

Na descrição clínica deste grupo foram encontrados três pacientes com miopatia documentada por exame laboratorial (CPK). Não foram realizadas biópsias e nem correlação com marcadores imunológicos específicos. Mas a preocupação em levantar essa informação se dá devido à compreensão de que pacientes que possuem envolvimento muscular possuem pior prognóstico dentre os pacientes com ES (CLEMENTS et al., 1978) (JUNG et al., 2014). O que acontece no músculo de um paciente com ES ainda não é bem conhecido. O que prevalece: inflamação? Atrofia? Fibrose? Como essas características se correlacionam com o tempo de evolução da doença e com o perfil clínico ainda são desconhecidos. Mas está descrita a percepção de que o envolvimento muscular pode predizer também envolvimento do músculo cardíaco e pior evolução (JUNG et al., 2014).

A presença da artrite também foi descrita nesse grupo. Foram vistos quatro pacientes com manifestações artríticas no curso do quadro no momento em que o estudo foi realizado. A artrite é uma manifestação clínica relevante que tem sua prevalência mal definida na ES. Alguns estudos acreditam que esteja superestimado (AKESSON et al., 2003). Porém, a presença de artrite e a detecção de fricção de tendões são importantes sinais clínicos de progressão na ES (AVOUAC et al., 2016).

A presença de úlceras e escarificações em pontas de dedos foram descritas em 19 pacientes, 51,3% da amostra. Há elementos fisiopatológicos que sustentam que em regiões mais frias o fenômeno de Raynaud e suas consequências imediatas sobre a perfusão tecidual sejam mais impactantes (SOUZA et al., 2017). Porém, não é desprezível o acometimento dos dedos nessa série estudada, sobretudo pelas complicações associadas como dor e incapacidade laboral, risco de amputação e infecção dos dedos ulcerados (ALLANORE et al., 2016).

Entre os indivíduos estudados 5 (13,5%) apresentavam IMC menor do que 18. O estado de má nutrição é reconhecido entre os pacientes com ES, sendo atribuído às alterações do trato gastrointestinal. Valoriza-se mais a perda de peso num determinado período do que o IMC como análise única isolada no momento da consulta (GYGER; BARON, 2015). Perdas de 1% a 2% do peso corporal em uma semana ou superiores a 10% em um ano são sinais de má nutrição (GYGER; BARON, 2015). Neste estudo não foi possível avaliar perdas de peso ponderal.

A alta prevalência de achados manométricos alterados nesta casuística está de acordo com a literatura, as alterações esofágicas são achados descritos entre 50% e 90% (LEPRI et al., 2015) (LOCK et al., 1997) dos pacientes, e está presente em fases muito iniciais da doença (LEPRI et al., 2015). Trinta e quatro (91,9%) das ME realizadas em nosso serviço possuíam alterações. Onze (29,7%) apresentavam hipotonia do EIE com ondas não conduzidas em terço distal do esôfago, achado que constitui o achado clássico do esôfago esclerodérmico, estatística presente em outros estudos (CROWELL et al., 2017). Porém, foram encontradas como descrito na tabela 4.

Neste estudo, das 34 manometrias alteradas, 15 (40,6%) apresentavam alterações exclusivas do corpo esofágico e 4 (10%) exclusivas do esfíncter inferior do esôfago e concomitância de alterações da motilidade do corpo e do EIE foi de 14(37,8%) dos casos. A maior prevalência de envolvimento do corpo esofágico em relação ao EIE é também conhecida (CROWELL et al., 2017) (CALDERARO; DE CARVALHO; MORETZSOHN, 2009) e descrita. Não há relação estatisticamente significativa entre as alterações esofágicas de corpo e EIE isoladas com subgrupo cutâneo limitado e ou difuso. Não há predominância das alterações da motilidade do corpo e do EIE associados ao subgrupo cutâneo. Talvez pela alta frequência do

envolvimento esofágico, atingindo indistintamente qualquer perfil de pacientes com ES.

Poderia se questionar se tais alterações não seriam secundárias a comorbidades como diabetes melitus (ROMAN et al., 2014) ou hipotireoidismo (İLHAN et al., 2014). No grupo estudado havia duas pacientes diabéticas, sendo que uma apresentava o envolvimento do corpo e do EIE e a outra possuía apenas o envolvimento do EIE. Não é possível estabelecer com certeza qual das doenças é determinante em cada situação. Entre as 5 pacientes com hipotireoidismo uma paciente apresentava aperistalse, dois pacientes apresentavam a concomitância do envolvimento esofágico e do EIE. Os outros dois casos apresentavam o envolvimento exclusivo de um dos segmentos, ora do EIE, ora do corpo esofágico. Também não há como definir com certeza o papel de cada uma das patologias na alteração encontrada. Nem mesmo do papel de medicamentos tais como os bloqueadores de canal de cálcio que 40,5% dos pacientes usavam na vigência do estudo. O uso de bloqueadores não mostrou ter alteração significativa na manometria esofágica, apesar de seu uso em algumas esofagopatias específicas (CROWELL et al., 2017) (TRAUBE et al., 1985).

Há uma preocupação com as consequências da aspiração de conteúdo gástrico sobre o parênquima pulmonar, levando a pneumopatia intersticial e fibrose de seu interstício (SOARES et al., 2011) (SAVARINO et al., 2009) (MARIE et al., 2001). A alta prevalência de alterações esofágicas não se relacionou com maior frequência de alterações tomográficas no presente estudo. Mesmo analisando separadamente as alterações exclusivas do corpo esofágico ou do EIE, ou em associação do corpo com o EIE, não se relacionaram de forma significativa do ponto de vista estatístico com a PI.

Nos pacientes analisados, a relação de queixas de disfagia ou de sintomas de refluxo gastresofágico não se correlacionou estatisticamente com nenhuma das alterações manométricas analisadas. É descrita uma não correlação entre queixas relacionadas ao trato gastrointestinal e a presença do dano objetivo ao órgão (CLEMENTS et al., 2003), podendo-se em 50% dos casos ter-se ausência completa de queixas em pacientes com dano objetivo do esôfago (GYGER; BARON, 2015). Talvez tal fato seja explicado pela instalação lenta do quadro, ou pela instalação

espectral da condição ou ainda, pela falta de instrumentos mais sensíveis no inquérito clínico do paciente.

No grupo aqui estudado chamou a atenção à presença de duas pacientes que apresentavam alterações manométricas sugestivas, ou que podem definir um diagnóstico de acalasia de acordo com os critérios de acalasia, com aperistalse do corpo esofágico. Há também quatro pacientes com EIE com tendência a hipertonia, que isolada não é suficiente para definir uma acalasia, mas não faz parte dos achados clássicos da ES (ROMAN et al., 2011) (MUKHOPADHYAY; GRAHAM, 1976). Há descrição de casos de acalasia na ES, mas não é o achado mais frequente, é descrita como relato de caso (GARRIGUES et al., 1996) (NOMOTO et al., 2010).

Provavelmente, exista mais de um mecanismo etiopatogênico determinando dano no esôfago da ES. Como a ES é uma condição multifatorial, que envolve aspectos autoimunes e a acalasia também tem como uma de suas causas a autoimunidade dirigida contra estruturas esofágicas (FURUZAWA-CARBALLEDA et al., 2015) (RAYMOND; LACH; SHAMJI, 1999). Talvez nesses pacientes o mecanismo vascular não foi o hegemônico e sim o mecanismo imunomediado determinou a alteração esofágica detectada manometricamente.

Somos de um país endêmico para a doença de chagas, apesar do decréscimo da incidência de novos casos no Brasil. É bem conhecido o quadro clínico do megaesôfago chagásico, aperistalse do corpo esofágico associado à hipertonia do esfíncter inferior do esôfago (PRATA, 1960). Neste estudo poderia ser questionado se estas pacientes com padrão manométrico sugestivo de acalasia não são portadoras dessa grave doença infecciosa. Foram feitas sorologias (dois métodos distintos) e não foi encontrada correlação, até porque as pacientes estão fora do contexto clínico da doença de chagas.

A ciclofosfamida é uma antineoplásico do grupo dos alquilantes, muito utilizado como um imunossupressor e ter papel na angiogênese (“Cytoxan (cyclophosphamide) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more”, [s.d.]). Drogas utilizadas na prática clínica reumatológica no envolvimento vasculítico renal e de sistema nervoso central do Lúpus Eritematoso Sistêmico e em

manifestações cutâneas (KOWAL-BIELECKA et al., 2017) e pulmonares da ES (HOYLES et al., 2006) (TOCHIMOTO et al., 2011).

A bosentana é um antagonista de endotelina-1 (“Tracleer (bosentan) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more”, [s.d.]), utilizado na hipertensão arterial pulmonar (LAUNAY et al., 2010a) e úlceras digitais ou fenômeno de Raynaud de difícil controle, que não melhora com medidas físicas e uso de bloqueadores de canal de cálcio do grupo dipiridínicos (MATUCCI-CERINIC et al., 2011) (GARCÍA DE LA PEÑA LEFEBVRE et al., 2015). Neste grupo apenas um paciente possuía o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar e os outros nove pacientes tiveram indicação da droga devido a úlceras digitais e úlceras em membros secundários a ES de difícil controle e que não responderam aos tratamentos convencionais com bloqueadores de canal de cálcio e sildenafila.

Este estudo foi realizado num centro de referência do interior do Brasil e que possui como limitação um pequeno número de pacientes. Por isso, talvez, seus dados não possam ser universalizados, apesar dos mesmos corroborarem estudos feitos anteriormente, inclusive estudos brasileiros. Há uma limitação quanto à técnica da ME, já que não temos o equipamento de alta resolução, mas é o equipamento disponível em boa parte dos serviços nacionais. No entanto, esse estudo se destaca por demonstrar que não há correlação de dados clínicos como acometimento cutâneo e ou sintomas de origem esofágiana que denotem o perfil de alterações funcionais na ME. Além disso, as alterações segmentares do esôfago na manometria esofágica não se correlacionaram com a pneumopatia intersticial. Fatos estes que exigem da equipe médica especial atenção, pois estes pacientes podem ter alterações estruturais esofágicas e pulmonares relevantes sem ser necessário apresentar um padrão clínico clássico da doença. Não é necessário esperar a ES cutânea difusa para investigar pneumopatia intersticial, e nem é necessário ter o envolvimento do corpo do esôfago e do EIE concomitantes para triar pneumopatia intersticial. Tão pouco aguardar sintomas esofagianos para investigar o órgão.

7 CONCLUSÃO

Na população com ES avaliada neste estudo não se demonstrou padrão de distribuição de alterações segmentares isoladas ou concomitantes do esôfago com o tipo de envolvimento cutâneo. Não foi possível também estabelecer relação de um padrão manométrico específico com a presença da pneumopatia intersticial. A existência de sintomas clínicos gastrointestinais não se relacionou com o padrão cutâneo difuso ou limitado, ou com alterações manométricas de corpo e de EIE isoladas ou associadas, nem mesmo com a presença de pneumopatia intersticial. Tal estudo é relevante por sinalizar especial atenção no cuidado do paciente com ES, pois o mesmo precisa ser triado para complicações esofágicas mesmo sem sintomas esofagianos. Bem como avaliar a existência de doença pulmonar independente do tipo de envolvimento cutâneo e da intensidade do envolvimento esofagiano.

8 REFERÊNCIAS

Clinical and Experimental Rheumatology, v. 21, n. 3 Suppl 29, p. S5-8, 2003.

Aletaha, D. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis and Rheumatism, v. 62, n. 9, p. 2569–2581, set. 2010.

<https://doi.org/10.1002/art.27584>

Allanore, Y. et al. Clinical characteristics and predictors of gangrene in patients with systemic sclerosis and digital ulcers in the Digital Ulcer Outcome Registry: a prospective, observational cohort. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 75, n. 9, p. 1736–1740, set. 2016.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209481>

Anders, H. J.; Sigl, T.; Schattenkirchner, M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 60, n. 4, p. 407–409, abr. 2001.

<https://doi.org/10.1136/ard.60.4.407>

ARAÚJO, F. C.; CAMARGO, C. Z.; KAYSER, C. Validation of the ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in patients with early scleroderma. *Rheumatology International*, 17 ago. 2017.

Arnett, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism, v. 31, n. 3, p. 315–324, mar. 1988.

<https://doi.org/10.1002/art.1780310302>

ASSAD, S. et al. Role of Sex Hormone Levels and Psychological Stress in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Cureus*, v. 9, n. 6, p. e1315, 5 jun. 2017.

<https://doi.org/10.7759/cureus.1315>

Atkinson, M.; Summerling, M. D. Oesophageal changes in systemic sclerosis. *Gut*, v. 7, n. 4, p. 402–408, ago. 1966.

Avouac, J. et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 70, n. 3, p. 476–481, mar. 2011.

<https://doi.org/10.1136/ard.2010.136929>

Avouac, J. et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 75, n. 1, p. 103–109, jan. 2016.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205295>

Barnes, J.; Mayes, M. D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 24, n. 2, p. 165–170, mar. 2012.
<https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8>

Basu, D.; Reveille, J. D. Anti-scl-70. *Autoimmunity*, v. 38, n. 1, p. 65–72, fev. 2005.
<https://doi.org/10.1080/08916930400022947>

Bellando-Randone, S.; Matucci-Cerinic, M. Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. *Current Rheumatology Reports*, v. 19, n. 10, p. 65, 18 set. 2017.
<https://doi.org/10.1007/s11926-017-0684-2>

BOURNIA, V.-K.; VLACHOYIANNOPoulos, P. G. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *Journal of Autoimmunity*, v. 39, n. 1–2, p. 15–26, ago. 2012.

Burt, R. K. et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet (London, England)*, v. 381, n. 9872, p. 1116–1124, 30 mar. 2013.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62114-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62114-X)

Calderaro, D. C.; De Carvalho, M. A. P.; Moretzsohn, L. D. Esophageal manometry in 28 systemic sclerosis Brazilian patients: findings and correlations. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, v. 22, n. 8, p. 700–704, 2009.
<https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2009.01000.x>

Camargo, C. Z. et al. Microvascular abnormalities in patients with early systemic sclerosis: less severe morphological changes than in patients with definite disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, v. 44, n. 1, p. 48–55, 2015.
<https://doi.org/10.3109/03009742.2014.926566>

Chifflot, H. et al. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 37, n. 4, p. 223–235, fev. 2008.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.05.003>

Clements, P. J. et al. Muscle disease in progressive systemic sclerosis. Diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis & Rheumatology*, v. 21, n. 1, p. 62–71, 1978.
<https://doi.org/10.1002/art.1780210111>

Clements, P. J. et al. Assessment of gastrointestinal involvement. Clinical and

Experimental Rheumatology, v. 21, n. 3 Suppl 29, p. S15-18, 2003.

Coelho Horimoto, A. M.; Da Costa, I. P. [Autoantibodies in systemic sclerosis and their clinical correlation in patients from a Midwestern region of Brazil]. Revista Brasileira De Reumatologia, v. 55, n. 3, p. 229–239, jun. 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.007>

Cohen, S. Motor disorders of the esophagus. The New England Journal of Medicine, v. 301, n. 4, p. 184–192, 26 jul. 1979.

<https://doi.org/10.1056/NEJM197907263010404>

Colaci, M. et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. Autoimmunity Reviews, v. 12, n. 3, p. 374–379, jan. 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.003>

Crowell, M. D. et al. Esophageal Motor Abnormalities in Patients With Scleroderma: Heterogeneity, Risk Factors, and Effects on Quality of Life. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, v. 15, n. 2, p. 207–213.e1, fev. 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.034>

Cutolo, M. et al. Capillaroscopy. Best Practice & Research. Clinical Rheumatology, v. 22, n. 6, p. 1093–1108, dez. 2008.

Cytoxan (cyclophosphamide) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Disponível em: <<http://reference.medscape.com/drug/cytoxan-cyclophosphamide-342214>>. Acesso em: 28 ago. 2017.

DELLAVANCE, A.; LESER, P. G.; ANDRADE, L. E. C. Análise crítica do teste de anticorpos antinúcleo (FAn) na prática clínica. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 47, n. 4, p. 265–275, ago. 2007.

Diot, E. et al. Is anti-topoisomerase I a serum marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis? Chest, v. 116, n. 3, p. 715–720, set. 1999.

<https://doi.org/10.1378/chest.116.3.715>

Ebert, E. C. Esophageal disease in scleroderma. Journal of Clinical Gastroenterology, v. 40, n. 9, p. 769–775, out. 2006.

<https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225549.19127.90>

ELHAI, M. et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases, 23 2017.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211448>

Ferri, C. et al. Assessment of heart involvement. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 21, n. 3 Suppl 29, p. S24-28, 2003.

Franceschini, F.; Cavazzana, I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. Autoimmunity, v. 38, n. 1, p. 55–63, fev. 2005.

<https://doi.org/10.1080/08916930400022954>

Furue, M. et al. Pathogenesis of systemic sclerosis-current concept and emerging treatments. Immunologic Research, v. 65, n. 4, p. 790–797, ago. 2017.

Furuzawa-Carballeda, J. et al. Achalasia--An Autoimmune Inflammatory Disease: A Cross-Sectional Study. Journal of Immunology Research, v. 2015, p. 729217, 2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/729217>

Gabrielli, A.; Avvedimento, E. V.; Krieg, T. Scleroderma. The New England Journal of Medicine, v. 360, n. 19, p. 1989–2003, 7 maio 2009.

<https://doi.org/10.1056/NEJMra0806188>

Galluccio, F.; Matucci-Cerinic, M. Two faces of the same coin: Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. Autoimmunity Reviews, v. 10, n. 5, p. 241–243, mar. 2011.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.008>

García De La Peña Lefebvre, P. et al. Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic literature review. Rheumatology International, v. 35, n. 9, p. 1447–1459, set. 2015.

<https://doi.org/10.1007/s00296-015-3241-1>

Garrigues, V. et al. Achalasia-like syndrome as the first manifestation in a patient with CREST syndrome. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, v. 8, n. 3, p. 289–291, mar. 1996.

<https://doi.org/10.1097/00042737-199603000-00019>

GOLDBLATT, F.; O'NEILL, S. G. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. Lancet (London, England), v. 382, n. 9894, p. 797–808, 31 ago. 2013.

Gottschalk, P. et al. Esclerodermia en el Caribe: características en una serie de casos dominicana. Reumatología Clínica, v. 10, n. 6, p. 373–379, nov. 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.01.011>

GRASSEGGER, A. et al. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. Wiener Medizinische Wochenschrift (1946), v. 158, n. 1–2, p. 19–28, 2008.

Grassi, W.; De Angelis, R. Capillaroscopy: questions and answers. Clinical Rheumatology, v. 26, n. 12, p. 2009–2016, dez. 2007.

<https://doi.org/10.1007/s10067-007-0681-3>

Guiducci, S.; Giacomelli, R.; Cerinic, M. M. Vascular complications of scleroderma. Autoimmunity Reviews, v. 6, n. 8, p. 520–523, set. 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.12.006>

GYGER, G.; BARON, M. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheumatic Disease Clinics of North America, Scleroderma*. v. 41, n. 3, p. 459–473, ago. 2015.

Horimoto, A. M. C. et al. Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 57, n. 2, p. 107–114, 1 mar. 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.05.008>

Hoyle, R. K. et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis and Rheumatism*, v. 54, n. 12, p. 3962–3970, dez. 2006.

<https://doi.org/10.1002/art.22204>

İlhan, M. et al. Esophagus motility in overt hypothyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 37, n. 7, p. 639–644, jul. 2014.

<https://doi.org/10.1007/s40618-014-0085-6>

Jung, M. et al. Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRSG) cohort. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, v. 43, n. 3, p. 217–220, maio 2014.

<https://doi.org/10.3109/03009742.2013.868512>

Kanecki, K. et al. Incidence and prevalence of Systemic Sclerosis (SSc) in Poland - differences between rural and urban regions. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*, v. 24, n. 2, p. 240–244, 11 maio 2017.

KIMMEL, J. N. et al. The association between systemic sclerosis disease manifestations and esophageal high-resolution manometry parameters. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, v. 28, n. 8, p. 1157–1165, ago. 2016.

Korn, J. H. What's wrong with the scleroderma fibroblast? *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 22, n. 3 Suppl 33, p. S64-65, fev. 2004.

Kowal-Bielecka, O. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 76, n. 8, p. 1327–1339, ago. 2017.

Laing, T. J. et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis and Rheumatism*, v. 40, n. 4, p. 734–742, abr. 1997.

<https://doi.org/10.1002/art.1780400421>

Launay, D. et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary

arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology* (Oxford, England), v. 49, n. 3, p. 490–500, mar. 2010a.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep398>

LAUNAY, D. et al. [Neuropsychiatric manifestations in systemic sclerosis]. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983), v. 39, n. 5, p. 539–547, maio 2010b.

Lepri, G. et al. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 74, n. 1, p. 124–128, jan. 2015.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203889>

Leroy, E. C. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of Rheumatology*, v. 15, n. 2, p. 202–205, fev. 1988.

Leroy, E. C.; Medsger, T. A. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, v. 28, n. 7, p. 1573–1576, 2001.

Lo Monaco, A. et al. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 29, n. 2 Suppl 65, p. S10-14, abr. 2011.

Lock, G. et al. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 92, n. 5, p. 763–771, maio 1997.

Maeda, M.; Mori, S. Occupational or extrinsic stimulation factors and initial signs of progressive systemic sclerosis. *International Journal of Dermatology*, v. 31, n. 4, p. 257–259, abr. 1992.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1992.tb03566.x>

Manual Prático Português sobre Esclerose Sistêmica. Disponível em: <<http://www.spreumatologia.pt/files/afmpesg/>>. Acesso em: 19 ago. 2017.

Maricq, H. R.; Valter, I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 22, n. 3 Suppl 33, p. S5-13, fev. 2004.

Marie, I. et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism*, v. 45, n. 4, p. 346–354, ago. 2001.

Martini, G. et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis and Rheumatism*, v. 54, n. 12, p. 3971–3978, dez. 2006.

<https://doi.org/10.1002/art.22207>

Matucci-Cerinic, M. et al. Assessment of lung involvement. *Clinical and*

Experimental Rheumatology, v. 21, n. 3 Suppl 29, p. S19-23, 2003.

Matucci-Cerinic, M. et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 70, n. 1, p. 32–38, jan. 2011.

<https://doi.org/10.1136/ard.2010.130658>

Matucci-Cerinic, M. et al. The "myth" of loss of angiogenesis in systemic sclerosis: a pivotal early pathogenetic process or just a late unavoidable event? Arthritis Research & Therapy, v. 19, n. 1, p. 162, 6 jul. 2017.

<https://doi.org/10.1186/s13075-017-1370-5>

Mihai, C. et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 75, n. 4, p. 681–686, abr. 2016.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205897>

Mukhopadhyay, A. K.; Graham, D. Y. Esophageal motor dysfunction in systemic diseases. Archives of Internal Medicine, v. 136, n. 5, p. 583–588, maio 1976.

<https://doi.org/10.1001/archinte.1976.03630050063011>

Nomoto, T. et al. Acute right heart failure and achalasia-like syndrome in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis and primary biliary cirrhosis. Internal Medicine, v. 49, n. 16, p. 1779–1782, 2010.

<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3640>

Prata, A. [Etiological relationship between Chagas' disease and megaesophagus]. Revista Brasileira De Medicina, v. 17, p. 300–308, abr. 1960.

Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis and Rheumatism, v. 23, n. 5, p. 581–590, maio 1980.

<https://doi.org/10.1002/art.1780230510>

Raymond, L.; Lach, B.; Shamji, F. M. Inflammatory aetiology of primary oesophageal achalasia: an immunohistochemical and ultrastructural study of Auerbach's plexus. Histopathology, v. 35, n. 5, p. 445–453, nov. 1999.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1999.035005445.x>

Renaudineau, Y. et al. Rheumatoid factor on a daily basis. Autoimmunity, v. 38, n. 1, p. 11–16, fev. 2005.

<https://doi.org/10.1080/08916930400022574>

Roman, S. et al. Esophageal dysmotility associated with systemic sclerosis: a high-resolution manometry study. Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus, v. 24, n. 5, p. 299–304, jul.

2011.

<https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01150.x>

Roman, S. et al. Oesophageal function assessed by high-resolution manometry in patients with diabetes and inadequate glycaemic control. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, v. 31, n. 11, p. 1452–1459, nov. 2014.
<https://doi.org/10.1111/dme.12476>

Sampaio-Barros, P. D. It's time to treat systemic sclerosis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 49, n. 3, p. 201–203, jun. 2009.

<https://doi.org/10.1590/S0482-50042009000300002>

Sampaio-Barros, P. D. et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *The Journal of rheumatology*, v. 39, n. 10, p. 1971–1978, 2012.

<https://doi.org/10.3899/jrheum.111582>

Savarino, E. et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 179, n. 5, p. 408–413, 1 mar. 2009.

<https://doi.org/10.1164/rccm.200808-1359OC>

Shiboski, C. H. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 76, n. 1, p. 9–16, jan. 2017.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210571>

Smith, V. et al. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 70, n. 1, p. 180–183, jan. 2011.

<https://doi.org/10.1136/ard.2010.132431>

Smout, A.; Fox, M. Weak and absent peristalsis. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, v. 24 Suppl 1, p. 40–47, mar. 2012.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01831.x>

Soares, R. V. et al. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux disease: key role of esophageal function tests in the diagnosis and treatment. *Arquivos De Gastroenterologia*, v. 48, n. 2, p. 91–97, jun. 2011.

<https://doi.org/10.1590/S0004-28032011000200002>

Souza, E. et al. Geographic variation as a risk factor for digital ulcers in systemic sclerosis patients: a multicentre registry. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, v. 46, n. 4, p. 288–295, jul. 2017.

<https://doi.org/10.1080/03009742.2016.1233994>

Spechler, S. J.; Castell, D. O. Classification of oesophageal motility abnormalities. Gut, v. 49, n. 1, p. 145–151, jul. 2001.
<https://doi.org/10.1136/gut.49.1.145>

Spiera, R. F. et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 70, n. 6, p. 1003–1009, jun. 2011.
<https://doi.org/10.1136/ard.2010.143974>

Steen, V. D.; Mayes, M. D.; Merkel, P. A. Assessment of kidney involvement. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 21, n. 3 Suppl 29, p. S29-31, 2003.

Steen, V. D.; Medsger, T. A. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis and Rheumatism, v. 43, n. 11, p. 2437–2444, nov. 2000.
[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U)

Steen, V. D.; Powell, D. L.; Medsger, T. A. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism, v. 31, n. 2, p. 196–203, 1988.

<https://doi.org/10.1002/art.1780310207>

Tan, E. M. et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. Arthritis and Rheumatism, v. 23, n. 6, p. 617–625, jun. 1980.

<https://doi.org/10.1002/art.1780230602>

Thakkar, V. et al. Performance of screening algorithms in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic review. Internal Medicine Journal, v. 43, n. 7, p. 751–760, jul. 2013.

<https://doi.org/10.1111/imj.12167>

Thoua, N. M. et al. Internal anal sphincter atrophy in patients with systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford, England), v. 50, n. 9, p. 1596–1602, set. 2011.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker153>

Tochimoto, A. et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. Modern Rheumatology, v. 21, n. 3, p. 296–301, jun. 2011.
<https://doi.org/10.3109/s10165-010-0403-6>

Tracleer (bosentan) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Disponível em: <<http://reference.medscape.com/drug/tracleer-bosentan-342395>>. Acesso em: 28 ago. 2017.

Traube, M. et al. Effect of nifedipine on gastric emptying in normal subjects. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 30, n. 8, p. 710–712, ago. 1985.

Van Den Hoogen, F. et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR Classification Criteria for SSc. *Arthritis & Rheumatism*, v. 65, n. 11, p. 2737–2747, nov. 2013.

<https://doi.org/10.1002/art.38098>

Walker, J. G. et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clinical Rheumatology*, v. 26, n. 9, p. 1401–1409, set. 2007.

<https://doi.org/10.1007/s10067-007-0537-x>

Wipff, J. et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism*, v. 52, n. 9, p. 2882–2888, set. 2005.

<https://doi.org/10.1002/art.21261>