

Capítulo 31

Esclerose Sistêmica

Percival Degraça Sampaio-Barros
João Francisco Marques Neto

CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A esclerodermia tem sido descrita na literatura médica desde 1753 e, durante o século XIX, foi considerada como uma doença restrita à pele, apesar da observação de que os pacientes esclerodérmicos morriam mais cedo que a população geral. Somente após a descrição de fibrose envolvendo rins, pulmões e trato gastrointestinal na necrópsia de cinco pacientes esclerodérmicos, em 1924, é que o envolvimento visceral passou a ser encarado como importante manifestação clínica da doença.

A esclerose sistêmica (ES), forma generalizada da esclerodermia, é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo caracterizada por fibrose acometendo pele, sistema músculo-esquelético e vísceras. Sua prevalência pode variar entre 30 e 300 casos por milhão de habitantes e vem crescendo nas duas últimas décadas. Apresenta predomínio no sexo feminino (em média, 4:1), não existindo uma predileção por raça; costuma iniciar-se a partir da terceira década na mulher e a partir da quinta década de vida no sexo masculino, onde costuma ter curso clínico mais agressivo. A ES é pouco freqüente em crianças e adolescentes, a casuística juvenil representa, em média, 1% a 3% do total de pacientes nas grandes séries da literatura e sua gravidade dependerá do acometimento de órgãos internos. Recente estudo multicêntrico internacional mostrou que a ES juvenil parece ser menos agressiva porque as crianças teriam menos comprometimento visceral, com um melhor prognóstico em longo prazo.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E DE CLASSIFICAÇÃO

Em 1980, o Colégio Americano de Reumatologia divulgou os critérios preliminares para o diagnóstico da ES, baseado em um estudo multicêntrico comparando 264 pacientes esclerodérmicos com 413 pacientes controle (com outras doenças do tecido conjuntivo ou fenômeno de Raynaud). Foram formulados os seguintes critérios:

- *Critério principal*: esclerodermia proximal (às metacarpofalangeanas)
- *Critérios secundários*: esclerodactilia; ulcerações de polpas digitais ou reabsorção de falanges distais; fibrose nas bases pulmonares.

Para o diagnóstico da ES, é necessária a presença do critério principal ou, na sua ausência, de dois critérios secundários. Esses critérios mostraram uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 98%.

A partir do início do século XX, a esclerodermia passou a ser subdividida em grupos, tendo como base a extensão do envolvimento cutâneo. Em 1988, foi proposto o modelo de classificação da ES em duas formas clínicas: limitada e difusa. (Tabela 31.1). A *esclerose sistêmica limitada* (ESl) apresenta envolvimento cutâneo restrito às extremidades (até cotovelos, joelhos e face), ritmo lento de acometimento cutâneo, presença de calcinose e incidência tardia de manifestações viscerais, podendo cursar com anticorpo anticentrômero. A *esclerose sistêmica difusa* (ESd) cursa com envolvimento cutâneo gene-

realizado afetando tronco, face e membros, apresentando tendência à rápida progressão das alterações cutâneas, contraturas articulares, crepitação tendínea e comprometimento visceral precoce (fibrose pulmonar, miocardiosclerose e crise renal). Pode cursar com anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl 70) e anticorpo anti-RNA polimerase III.

A partir do início do século XXI, foram propostos critérios para o diagnóstico da *ES precoce* e da *ES sine escleroderma*. Assim, em 2000, foram propostos critérios para o diagnóstico da *esclerose sistêmica sine escleroderma*, uma situação pouco freqüente, onde o acometimento visceral específico está presente antes do acometimento da pele. Esta seria caracterizada pela presença de fenômeno de Raynaud objetivo, associado à positividade do fator antinuclear (FAN) e à ocorrência de um acometimento visceral específico da ES, como a hipomotilidade esofágica distal, a hipomotilidade do intestino delgado, a fibrose intersticial pulmonar, a hipertensão pulmonar primária, a miocardiosclerose e a crise renal esclerodérmica. LeRoy e Medsger propuseram em 2001 os critérios para a *esclerose sistêmica precoce*: seria necessária a presença de fenômeno de Raynaud objetivo (confirmado pelo médico) associado à capilaroscopia periungueal com o característico “padrão esclerodérmico” ou à positividade de um auto-anticorpo específico para a ES (anticentrômero, anti-Scl 70, anti-RNA polimerase III); na presença de um fenômeno de Raynaud subjetivo (referido pelo paciente, mas não observado pelo médico), seria necessária a presença simultânea da alteração capilaroscópica e do auto-anticorpo específico. Em muitos casos, os conceitos de *ES precoce* e *ES sine escleroderma* são superponíveis. O conhecimento

desses conceitos permitirá o diagnóstico precoce de pacientes que irão desenvolver ES em um futuro próximo, podendo otimizar a investigação clínica e o tratamento desses pacientes.

ETIOPATOGENIA

Diversos fatores estão envolvidos na complexa etiopatogenia da ES. Dentre eles, destacam-se os fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais, a ativação endotelial e a fibrose.

Fatores Genéticos

Nos Estados Unidos, estudos epidemiológicos populacionais recentes revelaram que a ES ocorre com maior freqüência em famílias de pacientes esclerodérmicos (1,6%) que na população geral (0,026%), embora o risco absoluto de ES seja baixo para membros de uma mesma família (menos que 1%).

A relação entre a ES e os antígenos de histocompatibilidade ainda permanece controversa. Não se conseguiu estabelecer uma associação entre o HLA e as formas clínicas ou as manifestações viscerais específicas da ES. Porém, pode-se observar uma associação com os auto-anticorpos, a saber: anti-Scl 70 e HLA-DRB1 (*11 em brancos e afro-americanos, *15 em japoneses) e DQB1 (*0301 em brancos, afro-americanos e indígenas norte-americanos, *06 em japoneses); anticentrômero e DRB1 (*01, 04, 08, 11) e DQB1 (*0501, 0301, 0402); anti-RNA polimerase e HLA-DQB1*0201; anti-fibrilarina (anti-U3-RNP) e HLA-DQB1*0604; anti-PM-Scl e HLA-DRB1*0301; e anti-Th/T0 RNP e HLA-DRB1*11.

Tabela 31.I. Esclerose Sistêmica: Formas Clínicas

	Limitada	Difusa
Espessamento cutâneo	Abaixo dos cotovelos e joelhos	Acima dos cotovelos e joelhos
Ritmo do espessamento cutâneo	Lento	Rápido
Relação temporal pele × Raynaud	Raynaud antecede pele por meses ou anos	Simultâneo
Articular	Pouco freqüente Contraturas articulares	Crepitação tendínea
Calcinose	Freqüente	Rara
Visceras	Trato gastrointestinal Hipertensão pulmonar	Fibrose pulmonar Miocardiosclerose Crise renal
Auto-anticorpos	Anticentrômero	Antitopoisomerase I (anti-Scl 70) Anti-RNA polimerase III

Fatores Imunológicos

Está bem estabelecido que a rede de linfócitos T é bastante ativa na ES. Os linfócitos T circulantes podem se tornar ativados, em indivíduos geneticamente predispostos, através da ligação com elementos da matriz extracelular, por intermédio de moléculas de adesão, as E-selectinas e as P-selectinas. Clinicamente, a atividade linfocitária no processo de fibrose da ES poderia ser estimada pela determinação da concentração sérica da interleucina-2, que pode apresentar correlação com a progressão do espessamento cutâneo. Estudos recentes têm demonstrado que pode ocorrer um desequilíbrio Th1/Th2 na ES, favorecendo a expressão de citocinas Th2 (como IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, MCP-1), contribuindo para a ativação de fibroblastos; estão sendo testados alguns modelos animais evidenciando um perfil Th2 na fibrose.

Dentre as anormalidades sorológicas mais comuns no paciente esclerodérmico, destaca-se a produção de auto-anticorpos contra antígenos celulares e tissulares. Após o advento da linhagem de células HEp-2, o fator antinuclear (FAN) pode ser positivo em mais de 90% dos pacientes. Têm sido detectados anticorpos específicos para a ES, como o anticentrômero, o anti-topoisomerase I (anti-Scl 70), os anti-RNA polimerase (I, II e III), o anti-fibrilarina (anti-U3 RNP), o anti-Th/To RNP e o anti-PM-Scl.

Fatores Hormonais

Embora a ES seja significativamente mais frequente no sexo feminino, não se detectou nenhuma anormalidade específica com relação aos hormônios sexuais na doença. Diversos estudos realizados na última década chamaram atenção para o *microquimerismo*, que é a persistência de algumas células fetais (notadamente de filhos do sexo masculino) na circulação materna. Essas células teriam uma apoptose retardada e sua persistência no sangue materno poderia participar na ativação linfocitária que contribuiria para o desencadeamento da doença.

Ativação Endotelial

No endotélio da ES, ocorre um “estado funcional alterado”, caracterizado pelo aumento da permeabilidade e da reatividade vascular, pelo aumento da expressão de moléculas de adesão e plaquetas ativadas e pela diminuição da produção basal de óxido nítrico, culminando com um estado de isquemia crônica dos órgãos afetados. A existência de uma citotoxicidade endotelial circulante, ainda não

completamente elucidada, produziria alterações morfológicas e funcionais nas células endoteliais, que estão intimamente envolvidas com a ativação do sistema imunológico, com os processos de vasorregulação e coagulação, com a modulação da função e crescimento das células vizinhas (como fibroblastos e células da musculatura lisa), com a formação da matriz extracelular e com a síntese de componentes da membrana basal. A ativação plaquetária também desempenha papel importante no desenvolvimento da lesão endotelial na ES; a liberação de mediadores plaquetários no sítio de lesão é capaz de alterar a permeabilidade vascular, levando à posterior disjunção das células endoteliais.

Fibrose

Na ES, a regulação do processo biológico de formação de tecido fibroso está alterada, resultando em um grande estímulo à secreção de colágeno e outros componentes da matriz extracelular. Tem-se observado que diversas citocinas, como TGF- β (fator transformador do crescimento-beta), PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), TNF (fator de necrose tumoral), CTGF (fator de crescimento do tecido conjuntivo) e interleucinas-1 e 2, dentre outras, desempenham importante papel na estimulação fibroblástica. Mediante ligação com receptores específicos de membrana, essas citocinas estimulariam processos intracelulares que ativariam o programa genético dos fibroblastos, alterando a expressão de genes específicos, causando um aumento na produção de colágenos tipo I e III e proteínas da matriz extracelular, além de inibir a síntese de colagenases e outras proteases. Dessa forma, parece haver uma seleção clonal de fibroblastos com grande potencial de produção e esses fibroblastos ativados poderiam apresentar uma “resistência” à apoptose (dessa forma prolongando a produção de fibras colágenas), que parece estar associada à ativação de oncogenes e à produção de proteínas antiapoptóticas. Estudos têm demonstrado que fibroblastos humanos apresentam crescimento prolongado e vida média mais longa em concentrações diminuídas de oxigênio.

Fatores Ambientais

Diversos fatores parecem estar envolvidos na gênese dos processos fibróticos na esclerodermia. Dentre esses fatores, podemos destacar os solventes orgânicos (tolueno, benzeno, cloreto de polivinil e tricloroetileno, entre outros), a sílica (em mineiros de carvão e trabalhadores em pedreiras), o silicose (próteses mamárias) e o uso de drogas (inibidores

do apetite, L-triptofano, bleomicina). Nesses casos, acredita-se que o estímulo exógeno, em um indivíduo geneticamente predisposto, ocasione uma resposta imunológica aberrante, desencadeando as alterações vasculares e fibróticas da doença.

QUADRO CLÍNICO/TRATAMENTO

A ES é uma doença multissistêmica, envolvendo diversos órgãos e aparelhos. Seu tratamento sempre deve ser baseado na extensão e na intensidade dos referidos acometimentos, havendo estratégias órgão-específicas. Por essa razão, os autores discutem aspectos diversos do tratamento após a descrição do acometimento de cada aparelho ou sistema envolvido.

Pele

O espessamento da pele representa o principal critério diagnóstico da ES, base de sua classificação em diferentes subgrupos. Três fases de envolvimento cutâneo têm sido descritas na ES: 1. fase edematosa: edema difuso, depressível, inicialmente em mãos e pés, com progressão centrípeta; representa uma queixa inespecífica, que pode ocorrer na fase inicial de outras doenças do tecido conjuntivo, como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo; 2. fase indurativa: com a regressão do edema, começa a ocorrer endurecimento progressivo da pele, iniciando-se nas extremidades; 3. fase atrófica: espessamento cutâneo acentuado, levando a retrações tendíneas, evoluindo para contraturas em flexão; nas mãos, ocorre a garra esclerodérmica (Fig. 31.1); na face, cursa com microstomia, afilamento do nariz, perda dos sulcos perilabiais e ausência de rugas (Fig. 31.2). Nessa fase, ocorre o acometimento cutâneo típico da ES: pele espessada, endurecida, aderida a planos profundos, não depressível e não pregueável, com ausência progressiva de anexos (Fig. 31.3).

O método atualmente mais utilizado para avaliação periódica da graduação do espessamento cutâneo nos pacientes esclerodérmicos é o *escore cutâneo*. O método de escore cutâneo mais utilizado hoje é o método de Rodnan modificado, que avalia o espessamento da pele em 17 sítios anatômicos, graduados de 0 a 3, com escore máximo 51 (Tabela 31.2).

A *calcinose* resulta do acúmulo de cristais de cálcio ou hidróxiapatita em locais de uso excessivo ou trauma (cotovelos, joelhos) e naqueles afetados pelo fenômeno de Raynaud (dedos das mãos); é mais freqüente na forma clínica limitada, em pacientes



Fig. 31.1 — Garra esclerodérmica com leucomelanodermia (áreas de hiperpigmentação alternadas com áreas de hipopigmentação da pele, aderida aos planos profundos).

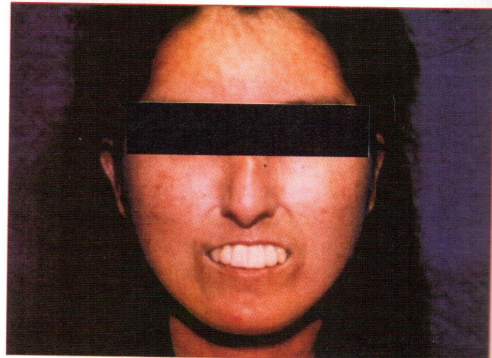


Fig. 31.2 — Fásces esclerodérmica: diminuição da abertura da boca (microstomia) e da espessura dos lábios (microcheilia), acentuação dos sulcos nasogenianos, afilamento do nariz e diminuição de rugas.

Tabela 31.2. Escore Cutâneo (Método de Rodnan Modificado)

Direito		Esquerdo
0 1 2 3	Dedos	0 1 2 3
0 1 2 3	Dorso das mãos	0 1 2 3
0 1 2 3	Antebraços	0 1 2 3
0 1 2 3	Braços	0 1 2 3
	Face	0 1 2 3
	Tórax	0 1 2 3
	Abdome	0 1 2 3
0 1 2 3	Coxas	0 1 2 3
0 1 2 3	Pernas	0 1 2 3
0 1 2 3	Dorso pés	0 1 2 3

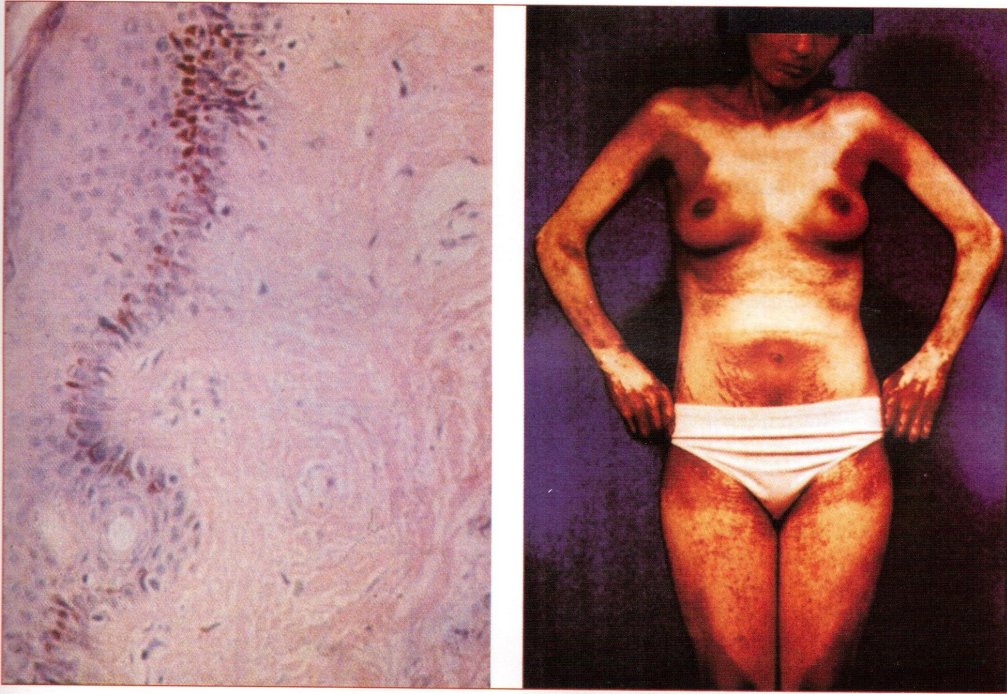


Fig. 31.3 — Acometimento generalizado, mas não uniforme, da pele, com alterações de pigmentação e aderência aos planos profundos. A avaliação histopatológica revela alterações na derme superficial e, principalmente, profunda, com aumento de fibras colágenas e diminuição de anexos da pele.

com doença de longa duração e anticorpo anticentrômero. *Telangiectasias* são dilatações saculares de vasos sangüíneos superficiais, que colapsam à pressão digital; mais freqüentes na forma clínica limitada, acometem face, lábios, língua, dedos das mãos e áreas periungueais. Várias anormalidades da pigmentação podem ocorrer na ES, destacando-se a *leucomelanodermia*, caracterizada por hiper e hipopigmentação em áreas de esclerose (Fig. 31.1). *Prurido* intenso tem sido descrito nos primeiros dois anos da ES difusa e acomete preferencialmente braços e antebraços, podendo levar à formação de extensas áreas de escoriação por coçadura, com tendência a ser autolimitado; advém da degranulação de mastócitos da pele recém-acometida.

Tratamento

No tratamento da pele esclerodérmica, as drogas de escolha são os antifibróticos. A *penicilamina*, que atua na solubilização do colágeno, foi a droga mais utilizada no final do século XX, na dose de 250 a 1.500 mg/dia. Costuma apresentar resultados após seis meses de tratamento e pode apresentar

efeitos colaterais, como erupções cutâneas, alterações hematológicas, dispepsia, síndrome nefrótica e desencadeamento de doenças auto-imunes. Estudo multicêntrico norte-americano avaliando pacientes com ES difusa precoce verificou que o uso da penicilamina em baixas doses (125 mg/dia, em dias alternados) apresentou resultados semelhantes ao uso de altas doses (750 a 1.000 mg/dia). Esses resultados têm sido motivo de vários debates científicos nos últimos anos, com autores advogando contra e a favor da penicilamina.

Na ES difusa rapidamente progressiva, pode-se utilizar a *ciclofosfamida* endovenosa em pulsos mensais, com bons resultados na diminuição do *escore cutâneo*, desde que utilizada precocemente. O uso por tempo prolongado do *metotrexato*, na dose de 10 a 25 mg/semana, tem-se mostrado eficaz em pacientes com comprometimento isolado da pele. O uso da *colchicina* (1 a 2 mg/dia) deve ser restrito a casos de ES limitada sem acometimento visceral. Estudos revelaram que o *alfa-interferon*, o *gama-interferon* e a *relaxina humana recombinante* não têm eficácia sustentada na ES. No Brasil, alguns serviços de Reumatologia utilizam os pulsos endovenosos de

xilocaína ou o *asiaticosídeo* (40 mg/dia), empiricamente. Em 2007, estudo multicêntrico avaliando o uso de anticorpos monoclonais *antagonistas do TGFβ-1* não mostrou bom resultado. Interessantes estudos internacionais multicêntricos estão sendo divulgados em 2007 e 2008, avaliando a *indução da tolerância oral*, os *antagonistas dos receptores da endotelina-1*, os *antagonistas da CTGF* e o *beta-interferon*. No tratamento do prurido da ES difusa recente, o uso do *cetotifeno* (6 mg/dia) apresenta bons resultados, porém, não tem ação sobre o espessamento cutâneo.

O tratamento atual da *calcinose* da ES ainda é pouco eficaz e podem ser utilizados a colchicina, o warfarin e o diltiazem por tempo prolongado. O uso dos bisfosfonatos representa uma perspectiva terapêutica; os autores observaram boa resposta clínica ao uso do clodronato endovenoso em alguns pacientes esclerodérmicos com calcinose extensa e ulcerações cutâneas. Aguardam-se resultados com o uso dos bisfosfonatos mais modernos, com menos efeitos colaterais e posologia mais cômoda.

Vascular

As alterações vasculares na ES vêm sendo objeto de crescente interesse por sua importante implicação prognóstica. O *fenômeno de Raynaud* é a mais freqüente manifestação vascular da ES, ocorrendo em 95% a 98% dos pacientes; a manifestação inicial da doença ocorre em cerca de 70% dos casos, podendo preceder o início da ES em mais de duas décadas. Caracteriza-se por ser uma isquemia digital episódica provocada pelo frio ou pela emoção; é um fenômeno classicamente trifásico e a palidez reflete um vasoespasmo. A cianose, por sua vez, resulta da remoção do oxigênio do sangue venoso estático e o rubor é causado pela hiperemia reativa que acompanha o retorno do fluxo sanguíneo. Com a progressão da doença, é comum o aparecimento de *microulcerações isquêmicas de polpas digitais*. Em alguns casos e, particularmente nos meses frios, em pacientes com fenômeno de Raynaud intenso, pode ocorrer evolução para extensas e dolorosas *úlceras isquêmicas* (Fig. 31.4), podendo cursar com gangrena e amputação das estruturas acometidas. Úlceras cutâneas são freqüentes nas duas formas clínicas da ES e, também, podem ocorrer nas superfícies extensoras (cotovelos, joelhos e tornozelos). Apresentam lenta cicatrização e são sede freqüente de infecções.

Tratamento

O tratamento do fenômeno de Raynaud consiste na adequação dos hábitos de vida (parar de fumar



Fig. 31.4 – Acometimento vascular de extremidades com úlceras isquêmicas, evoluindo para gangrena digital.

e evitar exposição ao frio) e no uso de drogas vasodilatadoras (destacando-se os bloqueadores dos canais do cálcio). A *nifedipina*, na dose de 20 a 90 mg/dia, diminui o número e a gravidade das crises de vasoespasmo visceral e de extremidades; no entanto, apresenta freqüentes efeitos colaterais, como hipotensão e piora do refluxo gastroesofágico (devido ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior). O uso do *diltiazem* (60 a 240 mg/dia) ou da *pentoxifilina* (800 mg/dia) pode representar uma alternativa naqueles pacientes que não podem utilizar a nifedipina. Na condução das graves úlceras isquêmicas da ES, as Disciplinas de Reumatologia e Cirurgia Vascular da Unicamp vêm utilizando a *compressão rítmica dos membros*, dispositivo constituído por seis manguitos superpostos, em esquema de insuflação e desinsuflação sucessivas, que produzem uma onda circulatória artificial. Após 20 sessões, observa-se cicatrização de cerca de 70% das úlceras isquêmicas de extremidades. No tratamento das úlceras isquêmicas de difícil cicatrização na ES, importantes perspectivas terapêuticas são representadas pelos inibidores da endotelina (como o *bosentan*) e pelas prostaglandinas, destacando-se o *iloprost* (um análogo da prostaciclina, efetivo por via endovenosa ou inalatória) e o *alprostadil* (em ciclos endovenosos mensais de cinco dias, pode diminuir a recorrência de úlceras isquêmicas). Estudos iniciais demonstram uma melhor cicatrização e uma menor recorrência das úlceras cutâneas com essas medicações. Nos casos de necrose digital não-responsiva ao tratamento, estudos recentes têm evidenciado a freqüente ocorrência de lesão macrovascular acometendo artérias carótida, ulnar, femoral e/ou poplítea. A

simpatectomia digital costuma ter recorrência em mais de 25% dos casos após dois anos.

Músculo-esquelético

Poliartralgia de ritmo inflamatório, poliartrite e tenossinovites são manifestações clínicas freqüentes no início da ES. Com a evolução da doença, contraturas em flexão, principalmente dos dedos das mãos, podem ocorrer; na etiologia dessas contraturas, estão envolvidos espessamento cutâneo, encurtamentos tendíneos e alterações intra-articulares. A *crepitação tendínea*, comum na ES difusa, geralmente, é fator de mau prognóstico, devido à sua freqüente associação aos acometimentos renal e cardíaco. Reabsorção óssea das extremidades (*acrostéolise*) é comum na ES de longa evolução.

Na maioria das vezes, a fraqueza e a atrofia da musculatura esquelética observadas na ES são conseqüências do desuso, devido às contraturas articulares e à cronicidade da doença. Alguns pacientes desenvolvem uma *miopatia leve*, com pequena elevação das enzimas musculares e biópsia muscular mostrando um aumento de tecido conjuntivo no epimísio e perimísio. Quando da presença de miosite franca, geralmente ocorre *síndrome de superposição com miopatia inflamatória*, marcada pelo anticorpo anti-PM-Scl.

Tratamento

O uso de *antiinflamatórios não-hormonais* (AINH), geralmente, é suficiente para controlar a poliartralgia de ritmo inflamatório, comum no início dos sintomas na ES. Nos casos de artrite periférica, pode-se utilizar a *prednisona*, na dose de 5 a 10 mg/dia, ou equivalente; nos casos de sinovite persistente, pode ser associado o *metotrexato*, na dose de 5 a 20 mg/semana. Os casos de miopatia na ES costumam responder à corticoterapia, com uso da *prednisona* nas doses de 10 a 40 mg/dia; nos casos de síndrome de superposição com a miopatia inflamatória, pode-se avaliar a necessidade de uso associado de *metotrexato* ou *azatioprina*.

Trato Gastrointestinal

Esôfago

O envolvimento esofágico é considerado a mais freqüente manifestação visceral da ES e está presente em cerca de 90% dos pacientes; é sintomático em mais de 50% dos casos. Caracteriza-se

cl clinicamente por *disfagia* (inicialmente a alimentos sólidos, evoluindo lentamente até líquidos), podendo também cursar com perda de peso, dor retroesternal e regurgitação. Na fisiopatologia da lesão esofágica na ES, estão envolvidos diversos mecanismos, incluindo fibrose, alterações vasculares e disfunção neural. A avaliação da função esofágica é importante na detecção precoce do acometimento visceral na ES. O *esofagograma* (radiografia contrastada), que revela alterações em 60% a 80% dos casos, mostra diminuição das ondas peristálticas nos 2/3 inferiores do esôfago, dilatação esofágica, hérnia hiatal por deslizamento e esofagite de refluxo. A *esofagomanometria*, alterada em 70% a 80% dos casos, revela baixa amplitude de contrações da musculatura lisa, incoordenação da peristalse e incompetência do esfíncter esofágico inferior. A *cintilografia esofágica*, que pode estar alterada em até 90% dos casos, revela diminuição da velocidade de esvaziamento e tempo de trânsito prolongado. A incoordenação da peristalse e o relaxamento do esfíncter esofágico inferior levam a uma *esofagite crônica de refluxo*; seu curso persistente pode evoluir com estenose esofágica (requerendo dilatações endoscópicas periódicas) e metaplasia de Barrett, podendo transformar-se em um adenocarcinoma. O *envolvimento gástrico* na ES é pouco freqüente, incidindo em 5% a 10% dos pacientes; as queixas clínicas são epigastralgia em queimação e lentidão na digestão, devido a retardo no esvaziamento e à dilatação gástrica.

Intestinos

O *intestino delgado* na ES pode estar acometido em até 40% dos pacientes e é sintomático em 10% a 25% dos casos. Clinicamente, pode manifestar-se como *síndrome de má absorção*, devido à dilatação e atonia intestinais com conseqüente supercrescimento bacteriano, cursando com diarreia e podendo evoluir para caquexia. Manifestações menos freqüentes incluem a *pseudo-obstrução intestinal* (devido à atonia intestinal, levando à constipação e a dores abdominais intensas) e a *pneumatose cística intestinal* (que pode evoluir com pneumoperitônio). O *trânsito intestinal* (radiografia contrastada) revela dilatação e atonia duodenais (preferencialmente na segunda e terceira porções) e dilatação de alças jejunais com aproximação de válvulas coniventes (sinal do acordeão).

O *intestino grosso* pode estar acometido em 10% a 50% dos casos. Geralmente assintomático, pode cursar com *constipação intestinal*, devido à lentidão da motilidade colônica. O *trânsito colônico*

pode revelar hipomotilidade e dilatação colônica segmentar ou generalizada e/ou pseudodivertículos (falsos divertículos de boca larga, formados devido à atrofia irregular da mucosa ao longo do bordo antimesentérico do cólon transverso e descendente). Complicação incapacitante e cada vez mais freqüente é a *incontinência anal*, devido à incompetência do esfíncter anal.

Os autores descreveram recentemente o acompanhamento de 135 pacientes com ES na UNICAMP, avaliados clinicamente e através de seriografia de esôfago, estômago e duodeno (EED), trânsito intestinal e enema opaco. Dentre os sintomas clínicos, predominaram a disfagia (86,7%) e a síndrome dispéptica (34,1%), seguidos da constipação intestinal (10,4%), diarreia (8,1%) e plenitude pós-prandial (5,2%); distúrbio de motilidade evidenciou-se em 82,2% no esôfago e somente 7,4% em intestino delgado.

Tratamento

Uma vez que o refluxo gastroesfágico apresenta significativa prevalência na ES, tem-se preconizado o uso precoce de drogas estimuladoras da motilidade associadas a drogas anti-secretoras. A principal droga pró-cinética usada na ES, a *cisaprida*, foi recentemente retirada do comércio (devido ao desencadeamento de arritmia em alguns pacientes). As drogas antsecretoras, como os *bloqueadores H2* (ranitidina, na dose de 300 mg/dia) ou os *inibidores da bomba protônica* (omeprazol, na dose de 20 a 40 mg/dia, ou equivalente) devem ser usadas cronicamente, a fim de evitar que ocorra esofagite crônica com estenose. As Disciplinas de Reumatologia e Gastro-Cirurgia da UNICAMP publicaram recentemente a descrição de dez casos de pacientes com ES e estenose esofágica que, submetidos à *cirurgia antirefluxo* por via laparoscópica, apresentaram boa resposta em 70% dos casos no acompanhamento por dois anos.

Nos pacientes com diarreia crônica por estase do intestino delgado, preconiza-se o uso de *esquemas alternados de antibióticos* (metronidazol, sulfametoxazol-trimetoprim, tetraciclina, ampicilina, ciprofloxacina). Em geral, cada antibiótico é utilizado pelo período de quatro semanas, alternadamente a períodos de quatro semanas sem antibióticos. Alguns pacientes com quadro intestinal grave de atonia, associado à caquexia causada pela síndrome de má absorção, podem necessitar do uso contínuo de antibióticos em rodízio e *nutrição parenteral prolongada*.

Pulmões

Dentre os órgãos internos acometidos na ES, o pulmão é, atualmente, a principal causa de óbito. O envolvimento pulmonar na ES pode manifestar-se como fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, doença pleural, pneumonia aspirativa e neoplasia.

Fibrose Intersticial Pulmonar (FIP)

Pode ser encontrada em 50% a 90% dos pacientes com ES, dependendo do método diagnóstico utilizado. Clinicamente, manifesta-se com quadro de dispnéia progressiva aos esforços e pode ser acompanhada de tosse seca e dor tipo pleural, cursando com estertores subcrepitantes em bases pulmonares ao exame físico; evolui para *cor pulmonale*. A *radiografia de tórax* pode estar alterada em 20% a 50% dos pacientes e pode estar normal em pacientes sintomáticos com doença em fase inicial; cursa com fino infiltrado reticulonodular em bases, evoluindo, nos casos avançados, para o aspecto de “favo de mel”. A *prova de função pulmonar* cursa com defeito restritivo e a capacidade vital forçada (CVF) é a principal variável a ser acompanhada nos exames evolutivos seriados dos pacientes esclerodérmicos; em pacientes com evolução grave da FIP, costuma haver queda anual de mais de 10% na CVF nos primeiros três anos de doença. A *tomografia computadorizada de alta resolução de tórax* (TCAR) tem-se mostrado o mais eficiente método de diagnóstico precoce da FIP. Pode apresentar alterações em até 90% dos pacientes avaliados; nos casos iniciais, ainda assintomáticos, pode apresentar aspecto de “vidro-fosco” subpleural ou septal e pode evoluir com extensas áreas de fibrose intersticial e faveolamento. A sobrevida da FIP associada à ES é maior que a da FIP primária devido ao diagnóstico precoce de FIP na ES e, também, porque número significativo de pacientes esclerodérmicos apresenta o *padrão não específico* à TCAR de tórax, ao passo que os casos primários costumam apresentar o *padrão usual*, que cursa com faveolamento. O *lavado broncoalveolar* (LBA) nos pacientes com FIP costuma apresentar uma celularidade aumentada, às custas de macrófagos e granulócitos; estudos em andamento vêm procurando estabelecer padrões de LBA na FIP (atividade e cronicidade).

Hipertensão Arterial Pulmonar (HP)

Observada em 5% a 40% dos pacientes, isolada ou associada à FIP; na ES limitada, costuma ser manifestação isolada. Apresenta-se como dispnéia

rapidamente progressiva aos esforços, evoluindo com insuficiência cardíaca direita; nos casos de HAP isolada inicial, a radiografia de tórax e a prova de função pulmonar mostram-se normais, podendo cursar com diminuição isolada da difusão de CO. O *ecocardiograma com Doppler* tem-se mostrado o método não-invasivo mais eficiente no diagnóstico precoce e no seguimento da HAP. Embora o último Consenso de Hipertensão Pulmonar (Veneza, 2003) tenha fixado o valor de 40 mmHg da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) como valor de referência, observa-se a ocorrência de sintomas de HAP em pacientes com a PSAP entre 35 e 40 mmHg. Como a HAP isolada na ES pode cursar com sobrevida de 10% em cinco anos, é importante a pesquisa sistemática de HAP em todos os pacientes esclerodérmicos, principalmente naqueles com ES limitada e longa evolução de doença, a fim de tentar otimizar o tratamento; recentemente, foram propostas *Diretrizes para o Diagnóstico de Hipertensão Pulmonar* (Fig. 31.5), em uma ação conjunta das Sociedades Brasileiras de Pneumologia e Reumatologia.

O *acometimento pleural* na ES é queixa clínica pouco freqüente. É mais comum apresentar-se como achado de necrópsia ou manifestação assintomática observada na TCAR de tórax. Pode-se observar *pneumonia aspirativa* em pacientes com significativas alterações da motilidade esofágica, que cursam com refluxo gastroesofágico. Dentre as *neoplasias*, o carcinoma broncogênico pode ser encontrado em pacientes com FIP de longa duração.

Tratamento

A principal indicação da *ciclofosfamida* na ES é no tratamento da FIP. A FIP em grau moderado (CVF entre 50% a 75% do previsto) a grave (CVF < 50%) ocorre em cerca de 40% dos pacientes com ES. Recente estudo analisando provas de função pulmonar seriadas na ES, nas duas formas clínicas da doença, revelou que a maior parte da perda da CVF ocorre nos primeiros quatro anos da doença; sendo assim, o sucesso terapêutico depende do diagnóstico precoce. Estudos não controlados têm sugerido que a ciclofosfamida (por via oral ou endovenosa)

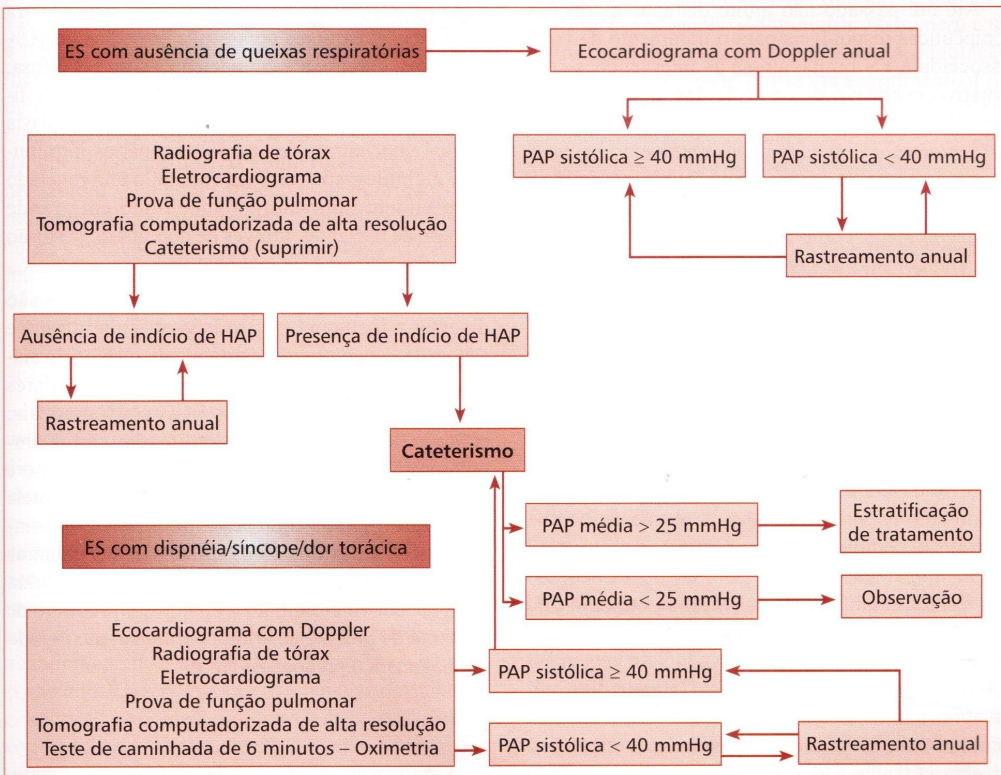


Fig. 31.5 – Algoritmo de avaliação da hipertensão pulmonar na esclerose sistêmica. Adaptada da ref. (15).

possa estabilizar ou melhorar a função pulmonar em pacientes esclerodérmicos com doença pulmonar restritiva. Na Disciplina de Reumatologia da FCM-UNICAMP, tem-se preconizado o uso de pulsos endovenosos mensais de ciclofosfamida, na dose de 15 mg/kg, por período de um a dois anos, tendo sido observada estabilização na CVF média. Em 2006, foram divulgados dois estudos multicêntricos, placebo-controle, analisando o uso da ciclofosfamida (por via oral nos Estados Unidos, e por via endovenosa na Europa) no tratamento de casos precoces de FIP; os efeitos foram significativos, porém modestos, no controle da dispnéia, da função pulmonar e da qualidade de vida (Tashkin e cols. e Hoyles e cols.). A utilização da TCAR de tórax para monitorar pacientes com atividade pulmonar da doença tem-se mostrado indispensável na condução dos casos onde é utilizada a ciclofosfamida. A Disciplina de Reumatologia da UNICAMP publicou trabalho recente avaliando o teste de caminhada de 6 minutos na condução de pacientes com esclerose sistêmica e acometimento pulmonar, que apresentou associação da dessaturação tanto ao componente vascular quanto ao componente fibrótico da doença.

Até um passado não muito distante, as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da HAP associada à ES limitavam-se às intervenções com objetivo exclusivo de controle dos sintomas (*bloqueadores dos canais do cálcio, anticoagulação, oxigenioterapia*), pois nenhum tratamento havia se mostrado capaz de alterar o curso evolutivo da HAP na ES. Atualmente, estudos avaliando novos agentes farmacológicos, como os análogos da prostaciclina e os antagonistas dos receptores da endotelina, têm mostrado resultados iniciais bastante promissores. Essas drogas visam não só a estabelecer um melhor controle dos sintomas relacionados à HAP, mas também a atuar como modificadores dessa manifestação da ES. Os principais objetivos desses estudos são aumentar a tolerância aos exercícios, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prolongar a sua sobrevida. Dentre os análogos da prostaciclina, destacam-se o *epoprostenol* (que necessita de bomba de infusão contínua em veia central), o *treprostinil* (de administração contínua por via subcutânea) e o *iloprost* (de administração endovenosa, em ciclos, ou por via inalatória, seis a 12 vezes ao dia). O único antagonista da endotelina aprovado para uso na ES é o *bosentan* (na dose de 125 a 250 mg/dia), um antagonista dos receptores A e B, que também está sendo avaliado quanto à capacidade de cicatrizar úlceras cutâneas isquêmicas e controlar a FIP. O *sildenafil*, em dose mínima de 60 mg/dia, também se

mostrou uma opção terapêutica eficaz. A utilização dessas drogas, de custo bastante elevado, somente está sendo liberada no Brasil mediante o respeito a protocolos que visam à sua otimização.

Coração

Observa-se o envolvimento cardíaco clinicamente em 5% a 20% dos pacientes esclerodérmicos, notadamente na ES difusa. O acometimento cardíaco sintomático é fator de mau prognóstico na ES, com mortalidade de 60% em dois anos e de 75% em cinco anos. Pode manifestar-se como pericardite, miocardite e arritmia cardíaca.

O *acometimento pericárdico* na ES é freqüente achado de necropsia. Pode-se observar derrame pericárdico em até 40% dos pacientes na ecocardiografia, e, geralmente, é assintomático. Apenas 7% a 20% dos pacientes apresentam doença pericárdica sintomática, caracterizada por pericardite inflamatória aguda (febre, dispnéia e dor torácica, causa de morte súbita) ou pericardite crônica (dispnéia, dor torácica e cardiomegalia, evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva) de mau prognóstico.

O *acometimento miocárdico* pode evoluir para insuficiência cardíaca congestiva em cerca de 10% dos casos, geralmente em pacientes com ES difusa. O exame histopatológico revela áreas focais de fibrose e necrose em banda, associadas à hiperplasia intimal concêntrica de artérias coronárias intramurais. A cintilografia cardíaca com tálcio tem revelado envolvimento miocárdico subclínico em grande número de pacientes, através de defeitos de perfusão induzidos pelo exercício e pelo frio.

As alterações eletrocardiográficas na ES são diversas e incluem hipertrofia ventricular direita e esquerda, isquemia miocárdica e distúrbios do sistema de condução. *Arritmias* atriais e ventriculares aparecem em 5% a 10% dos ECG convencionais; contudo, a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas revela distúrbios do ritmo e da condução cardíacas em até 62% dos pacientes. O ecocardiograma representa um método não-invasivo útil na avaliação da dimensão das câmaras cardíacas, derrame pericárdico e função ventricular, além de, com o auxílio do Doppler, ser preditivo de aumento de pressão de artéria pulmonar, auxiliando no diagnóstico precoce da HAP.

Tratamento

A pericardite aguda, embora pouco freqüente, é manifestação grave na ES; nesses casos, deve-se

Dr. PAULO C. ASSIS
REUMATOLOGISTA

utilizar a *prednisona* em altas doses (até 1 mg/kg/dia), geralmente com boa resposta; no entanto, é importante a monitorização dos casos de crise renal desencadeada pelo uso de corticosteróide em altas doses. A miocardite costuma acompanhar outros acometimentos viscerais graves na ES; sua resposta ao uso de imunossuppressores é, geralmente, parcial. Os casos de insuficiência cardíaca congestiva apresentam freqüente intoxicação digitálica e é preferível o uso do *captopril*. As arritmias cardíacas se beneficiam do uso de drogas antiarrítmicas convencionais.

Rins

A *crise renal esclerodérmica* é a mais grave manifestação visceral da ES, que pode ocorrer em 20% a 25% dos pacientes com ES difusa, nos primeiros cinco anos de doença. Caracteriza-se por início abrupto de hipertensão arterial grave, acompanhada de insuficiência renal rapidamente progressiva; pode também cursar com hematuria microscópica, proteinúria, retinopatia, convulsões, insuficiência cardíaca esquerda e anemia hemolítica. Os níveis plasmáticos de *renina* costumam estar bastante elevados. A *arteriografia renal* revela irregularidade e tortuosidades nas artérias interlobulares, borramento da junção córtico-medular, lentidão do fluxo de contraste e áreas focais de isquemia cortical. A *cintilografia renal dinâmica* com DTPA demonstra alterações na função glomerular e deficiência no acúmulo, na concentração e na eliminação do radiofármaco. A *biópsia renal* confirma a lesão vascular, mostrando hiperplasia concêntrica da camada íntima das artérias arqueadas e interlobulares e focos de fibrose glomerular e intersticial.

Tratamento

Na crise renal esclerodérmica, é indispensável o uso precoce do *captopril*, na dose de 12,5 a 300 mg/dia, objetivando controle rápido dos níveis de pressão arterial e de função renal. Seus principais fatores preditivos são rápida progressão do espessamento cutâneo, tempo de doença inferior a quatro anos, acometimento cardíaco sintomático (pericardite, insuficiência cardíaca congestiva), início recente de anemia, uso de corticosteróides (dose equivalente ou superior a *prednisona* 20 mg/dia) e presença do anticorpo anti-RNA polimerase III. Uma vez instalada a crise renal, a ausência de controle da pressão arterial em 72 horas e a manutenção dos níveis séricos de creatinina superiores a 3 mg/dL são fatores de mau prognóstico.

Sistema Nervoso

O envolvimento neurológico na ES é pouco freqüente. Quanto às alterações do sistema nervoso central, são raros os casos de psicose ou arterite cerebral. Quanto ao sistema nervoso periférico, pode ocorrer neuropatia periférica (5% a 15%), neuropatia trigeminal (5%) e mononeurite múltipla. As manifestações neurológicas podem ocorrer nas duas formas clínicas da ES, tanto no início da doença, quanto como manifestação tardia em pacientes com ES de longa duração.

História Ginecológica

Descrições de gestação têm sido pouco freqüentes na ES, devido à baixa prevalência da doença e sua potencial gravidade. A análise das grandes séries da literatura, avaliando a ocorrência de gestações após o início da doença, revela um aumento da incidência de bebês prematuros e de baixo peso no grupo com ES, porém, sem evidenciar aumento do número de abortos e mortes perinatais. Recente estudo enfocando a sexualidade nas pacientes esclerodérmicas demonstrou maior incidência de anormalidades do trato genital feminino (secura vaginal, dispareunia e ulcerações vaginais) e diminuição no número e na intensidade de orgasmos, comparado à população normal. Não se observa diferença significativa na idade de menopausa da mulher esclerodérmica em relação às mulheres normais. Não se deve contraindicar a gestação na mulher esclerodérmica quando esta se apresenta clinicamente compensada, sem manifestação visceral grave (pulmonar, cardíaca ou renal). Nos casos de ES difusa nos primeiros cinco anos de doença, recomenda-se o uso de anticoncepção efetiva, pois é a fase onde se podem iniciar manifestações viscerais graves. A análise da história ginecológica de 150 pacientes com ES maiores de 18 anos acompanhadas na UNICAMP revelou que a mulher esclerodérmica pode ter uma taxa de fertilidade semelhante à população controle.

Associação a Neoplasias

Tem-se descrito a associação entre ES e neoplasias desde o século XIX. As grandes séries da literatura têm mostrado uma freqüência que varia entre 3% e 7%, predominando o adenocarcinoma de esôfago (em pacientes com esofagite de refluxo e esôfago de Barrett de longa duração), o carcinoma broncoalveolar (em pacientes com fibrose pulmonar intersticial de longa duração), as neoplasias linfoproliferativas (questionável associação com uso prévio de drogas imunossupressoras) e o adenocarcinoma mamário.

LABORATÓRIO

As alterações laboratoriais observadas na ES são, geralmente, inespecíficas e diretamente ligadas à intensidade do envolvimento visceral. As alterações hematológicas comumente se limitam a uma anemia leve, mas há também casos descritos de anemia hemolítica, pancitopenia e aplasia de medula. As provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação (VHS), mucoproteína e proteína C reativa, estão elevadas nas fases ativas da doença, notadamente na ES difusa.

A positividade do *fator antinuclear* (FAN), geralmente nos padrões pontilhado ou nucleolar, costuma ser superior a 90%. Pode-se encontrar o anticorpo *anticentrômero*, em média, em 32% dos pacientes, apresentando correlação com ES limitada, calcinose, telangiectasias e baixa incidência de fibrose pulmonar. O anticorpo *antitopoisomerase I* (*anti-Scl 70*) está presente, em média, em 34% dos pacientes, sendo associado ao acometimento cutâneo mais extenso, à crepitação tendínea, às contraturas articulares e à fibrose pulmonar. Dentre os novos auto-anticorpos na ES, podemos citar as seguintes associações: *anti-RNA polimerase III* com ES difusa e espessamento cutâneo mais extenso, contraturas articulares e crise renal; *anti-Th/To RNP* com ES limitada e hipertensão e fibrose pulmonares; *anti-U3 RNP* (*antifibrilarina*) com miosite, crepitação tendínea, envolvimento cardíaco e hipertensão pulmonar; *anti-PM-Scl* com síndrome de superposição com polimiosite/dermatomiosite.

PROGNÓSTICO

A sobrevida média na ES é de 60% a 70% em cinco anos e de 40% a 50% em dez anos. Dentre os fatores de mau prognóstico, destacam-se o sexo masculino, a cor negra, o acometimento cutâneo difuso e o acometimento visceral (notadamente fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, miocardioclerose, pericardite aguda sintomática e crise renal esclerodérmica).

Um grau variável de envolvimento de pulmões, coração e/ou rins costuma ocorrer em um número significativo de pacientes esclerodérmicos. Estudo longitudinal investigando acometimento visceral grave no seguimento de pacientes com ES difusa demonstrou que esses acometimentos costumam se iniciar nos primeiros cinco anos da doença: 70% a 80% nos rins; 60% a 70% no coração e 50% a 60% nos pulmões; após esse período, o ritmo de acometimento visceral grave costuma diminuir de maneira substancial. Portanto, o estabelecimento do diagnóstico precoce da ES e de seus comprometimentos viscerais é imprescindível, a fim de se tentar melhorar o prognóstico desses pacientes.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Azevedo AB, Sampaio-Barros PD, Torres, RM, Moreira C. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 23:447-454, 2005.
2. Clements PJ, Furst DE (eds). *Systemic sclerosis*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 430 págs., 2004.
3. Denton CP, Merkel PA, Furst DE, et al. Recombinant human anti-transforming growth factor $\beta 1$ antibody therapy in systemic sclerosis: A multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum*, 56:323-333, 2007.
4. Freire EAM, Ciconelli, RM, Sampaio-Barros PD. Análise dos critérios de classificação, atividade e cronicidade de doença na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*, 44:40-45, 2004.
5. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 353:2148-2157, 2005.
6. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J 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 Rheum*, 54:3962-3970.
7. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 15:202-205, 1988.
8. Leroy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 28:1573-1576, 2001.
9. Marques Neto JF, Sampaio-Barros PD, Samara AM. Uso da ciclofosfamida endovenosa na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*, 39:91-97, 1999.
10. Martini G, Foeldvari I, Russo R et al. Systemic sclerosis in childhood: Clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum*, 54:3971-3978, 2006.
11. Masi AT, Rodan GP, Medsger TA Jr, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*, 23:581-590, 1980.
12. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*, 62:1088-1093, 2003.
13. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis *sine scleroderma*: demographic, clinical, and serologic features in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*, 43:444-451, 2000.
14. Rubin LJ, Badesch DB, Barst R et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 346:896-903, 2002.
15. Sampaio-Barros PD, Andrade LEC. Esclerose sistêmica. Em Souza, R (Coordenador): Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol*, 31(Suppl. 2): S24-S27, 2005.
16. Sampaio-Barros PD, Barcelos IK, Carvalho ACO, Samara AM, Marques Neto JF. Acometimento do trato digestivo na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*, 39:81-86, 1999.
17. Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynaecologic history in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 19:184-187, 2000.
18. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 354:2655-2666, 2006.
19. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest*, 131:217-222, 2007.
20. White, B (Editora): *Systemic sclerosis*. *Rheum Dis Clin North Am*, 29:211-448, 2003.