

F
PERCIVAL DEGRAVA SAMPAIO BARROS

REAVALIAÇÃO DA ABORDAGEM CLINICA E LABORATORIAL

DA ESCLEROSE SISTEMICA :

ANALISE PROSPECTIVA DE 56 PACIENTES

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado, apresentado a Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de doutor em Medicina Interna do médico PERCIVAL DEGRAVA SAMPAIO.

φ
Campinas, 10 de dezembro de 1993.

Prof. Dr. JOÃO FRANCISCO MARQUES NETO
- Orientador -

CAMPINAS, 1993

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

PERCIVAL DEGRAVA SAMPAIO BARROS

REAVALIAÇÃO DA ABORDAGEM CLÍNICA E LABORATORIAL

DA ESCLEROSE SISTÊMICA :

ANÁLISE PROSPECTIVA DE 56 PACIENTES

Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para a
obtenção do título de Doutor em
Medicina.

Orientador : Prof. Dr. João Francisco Marques Neto

CAMPINAS, 1993

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais CYRO e IVETE, pelo exemplo de
dignidade e dedicação

A minha esposa MARILIA, pelo carinho e estímulo
em todos os momentos

A tia HEBE, pelo incentivo à carreira médica

Aos meus familiares e amigos, pela compreensão pelas minhas
constantes ausências durante a elaboração desta tese

Ao meu cunhado NILTON MARCIO, pela paciente
digitação deste trabalho

SAUDADES ...

IRIS SASSI

RENEE DEGRAVA

ROMEU SGUASSABIA

VITORIO DEGRAVA

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. JOAO FRANCISCO MARQUES NETO,
pelo estímulo e liberdade de trabalho

Aos colegas reumatologistas, Prof. Dr. ADIL MUHIB SAMARA,
Profa. Dra. LILIAN TERESA LAVRAS COSTALLAT,
Dra. SANDRA REGINA MUCHINECHI FERNANDES,
Dra. MARIA DOMITILA MENEZES DE NAPOLI,
Dr. MANOEL BARROS BERTOLO,
responsáveis por minha formação acadêmica reumatológica

Aos colegas pós-graduandos da FCM-UNICAMP, pela solidariedade na
difícil tarefa de fazer trabalho de pesquisa no Brasil

Aos colegas residentes da Disciplina de Reumatologia da
FCM-UNICAMP, pela paciente e fraterna ajuda na elaboração
dos protocolos de pesquisa

Aos funcionários do ambulatório e da enfermaria de Reumatologia
da FCM-UNICAMP, pelo auxílio no encaminhamento dos exames
laboratoriais e subsidiários

A CAPES, pelo suporte financeiro

AGRADECIMENTOS

Minha sincera gratidão aos colegas que tornaram possível a execução deste protocolo de pesquisa, extensiva às suas respectivas equipes de trabalho :

Prof. Dr. AQUILES EUGENICO PIEDRABUENA, na sua incansável jovialidade, pela orientação estatística

Profa. Dra. ELIANE MARIA INGRID AMSTALDEN
Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP

Prof. Dr. RICARDO DE LIMA ZOLLNER
Laboratório de Investigação em Imunologia Clínica,
Alergia e Reumatologia da FCM-UNICAMP

Dr. RICARDO MANOEL DE OLIVEIRA
Laboratório Raul Dias dos Santos

Dr. CID DE ABREU LEME Jr.
Serviço de Ecocardiografia do HC-UNICAMP

Dr. SILVIO MORAES DE RESENDE
Laboratório de Função Pulmonar do HC-UNICAMP

Dra. IRENE KAMATA BARCELOS
Dr. DEO PAULO TOZETTI
Setor de Radiologia Digestiva do Gastrocentro do
Departamento de Radiologia do HC-UNICAMP

INDICE

	Página
I - INTRODUÇÃO	01
I.1 - Considerações gerais	01
I.2 - Histórico	01
I.3 - Epidemiologia	02
I.3.1 - Incidência	02
I.3.2 - Prevalência	02
I.3.3 - Sexo	02
I.3.4 - Raça	03
I.3.5 - Idade	03
I.4 - Etiopatogenia	04
I.4.1 - Fatores genéticos	04
I.4.2 - Fatores imunológicos	05
I.4.3 - Lesão endotelial	06
I.4.4 - Fibrose	06
I.4.5 - Fatores ambientais	07
I.5 - Quadro clínico	08
I.5.1 - Critérios diagnósticos	08
I.5.2 - Critérios de Classificação	08
I.5.3 - Pele	10
I.5.4 - Vascular	11
I.5.5 - Articulações	13
I.5.6 - Músculo esquelético	13
I.5.7 - Trato gastrointestinal	14
I.5.8 - Trato respiratório	16
I.5.9 - Coração	19

I.5.10 - Trato urinário	20
I.5.11 - Sistema nervoso	21
I.5.12 - História obstétrica	22
I.5.13 - Associação com neoplasia	22
I.6 - Quadro Laboratorial	23
I.7 - Prognóstico	24
II - OBJETIVOS	25
III - CASUISTICA, MATERIAL E METODOS	26
IV - ANALISE ESTATISTICA	30
V - RESULTADOS	31
V.1 - Caracterização da casuística quanto às formas clínicas	31
V.2 - Caracterização da casuística quanto às variáveis epidemiológicas	32
V.2.1 - Sexo	32
V.2.2 - Raça	33
V.2.3 - Idade de Início	35
V.2.4 - Tempo de doença	38
V.2.5 - História familiar	38
V.3 - Caracterização da casuística quanto às manifestações clínicas	39
V.3.1 - Sintomas iniciais	39
V.3.2 - Pele	40
V.3.3 - Vascular	44
V.3.4 - Articular	45

V.3.5	-	Músculo esquelético	47
V.3.6	-	Trato gastrointestinal	47
V.3.7	-	Trato respiratório	52
V.3.8	-	Coração	58
V.3.9	-	Trato urinário	62
V.3.10	-	Alterações neurológicas	63
V.3.11	-	Associação com neoplasia	63
V.3.12	-	História obstétrica	64
V.3.13	-	Obitos	65
V.4	-	Caracterização da casuística quanto às alterações laboratoriais	66
V.4.1	-	Fator antinuclear (FAN)	66
V.4.2	-	Anti-Scl 70	67
V.4.3	-	Anticorpo anti-centrômero	71
V.4.4	-	Outros auto-anticorpos	75
V.4.5	-	Alterações laboratoriais	75
VI	-	DISCUSSÃO	76
VI.1	-	Considerações gerais	76
VI.2	-	Critérios diagnósticos / classificação	76
VI.3	-	Epidemiologia	78
VI.3.1	-	Sexo	78
VI.3.2	-	Raça	78
VI.3.3	-	Idade de início	79
VI.3.4	-	Tempo de doença	79
VI.3.5	-	História familiar	80

VI.4 -	Manifestações clínicas	80
VI.4.1 -	Sintomas iniciais	80
VI.4.2 -	Pele	81
VI.4.3 -	Vascular	82
VI.4.4 -	Articulações	83
VI.4.5 -	Músculo esquelético	84
VI.4.6 -	Esôfago	84
VI.4.7 -	Estômago	85
VI.4.8 -	Intestino delgado	85
VI.4.9 -	Intestino grosso	86
VI.4.10 -	Trato respiratório	86
VI.4.11 -	Coração	88
VI.4.12 -	Trato urinário	89
VI.4.13 -	Alterações neurológicas	90
VI.4.14 -	História obstétrica.....	90
VI.4.15 -	Associação com neoplasia	91
VI.4.16 -	Obitos	91
VI.5 -	Alterações laboratoriais	92
VI.5.1 -	Fator antinuclear (FAN)	92
VI.5.2 -	Anti-Scl 70	93
VI.5.3 -	Anti-centrômero	94
VI.5.4 -	Outros auto-anticorpos	94
VII -	CONCLUSOES	95
VIII -	RESUMO	96
IX -	SUMMARY	97
X -	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	98
XI -	ANEXOS	124

INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

I.1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

A esclerose sistêmica (ES), forma generalizada da esclerodermia, é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo caracterizada por fibrose acometendo pele, sinóvia, músculos e vísceras (MEDSGER Jr., 1989). Atualmente, com os crescentes conhecimentos obtidos acerca de sua complicada fisiopatologia (CLAMAN, 1989; LeROY, 1992), tem-se enfatizado a importância das alterações imunológicas (POSTLETHWAITE, 1990) e do acometimento vascular (CARPENTIER & MARICQ, 1990; KAHALEH, 1990; PEARSON, 1991) na gênese da doença. Patologia multissistêmica, de considerável variabilidade clínica (MEDSGER Jr., 1989; SILVER, 1991) e terapêutica (TORRES & FURST, 1990; MEDSGER Jr., 1991), somente com o aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico precoce é que se poderá obter uma real eficácia no tratamento e uma melhora na qualidade de vida dos pacientes esclerodérmicos.

I.2 - HISTORICO

Relatada por Hipócrates e Galeno como "doentes que mumificavam em vida" (apud RODNAN & BENEDEK 1962), foi apenas no século XVIII que a esclerodermia passou a ser melhor caracterizada como entidade clínica, a partir da primeira descrição detalhada da doença, por CARLO CURZIO, em Nápoles (1753). O termo "esclerodermia", derivado da raiz grega "skleros" = "duro" e "dermis" = "pele", foi utilizado pela primeira vez pelo médico alemão BETSCHLER (1832), para referir-se a uma doença confinada à pele, num recém-nascido. Durante o século XIX, a ocorrência de doença visceral nos pacientes esclerodérmicos foi considerada como associação fortuita, apesar das observações de que os pacientes esclerodérmicos morriam mais cedo que a população geral (apud BENEDEK & RODNAN, 1982). O envolvimento visceral na esclerodermia foi claramente demonstrado pela primeira vez por MATSUI (1924), que descreveu esclerose nos pulmões, trato gastrointestinal e rins na autópsia de cinco pacientes. Em 1942, KLEMPERER, POLLACK & BAKER, aventando a possibilidade de um "denominador comum", agruparam a esclerodermia com o lupus eritematoso sistêmico, a dermatomiosite e a febre reumática, criando o conceito das "doenças difusas do colágeno". O reconhecimento de que a esclerodermia não era senão a manifestação cutânea de uma doença generalizada foi finalmente cristalizado quando GOETZ (1945) apresentou uma revisão detalhada do acometimento visceral e propôs a mudança do nome da doença para "esclerose sistêmica progressiva". Com a proposição da nova classificação de LeROY e colaboradores (1988), foi sugerida a supressão do termo "progressiva" do nome da doença, pelo fato de nem sempre apresentar caráter progressivo e pela carga emocional que representava para os pacientes afetados; adquiriu, assim, sua identificação definitiva: ESCLEROSE SISTEMICA.

I.3 - EPIDEMIOLOGIA

A esclerose sistêmica é uma doença cosmopolita, ocorrendo tanto nas áreas urbanas quanto nas rurais, havendo descrições em variado número de países, como Estados Unidos (MEDSGER Jr. & MASI, 1978 ; STEEN et alii, 1988a ; FRENÍ-TITULAER et alii, 1989 ; MARICQ et alii, 1989) , Grã-Bretanha (SILMAN et alii, 1988 ; SILMAN et alii, 1990), Itália (GIORDANO et alii, 1984), Alemanha (HAUSTEIN et alii, 1985), Dinamarca (ASBOE-HANSEN, 1985), Tchecoslováquia (BOSMANSKY et alii, 1971), México (de KASEP & ALARCON-SEGOVIA, 1985), Austrália (BARNETT, 1985), Nova Zelândia (EASON et alii, 1981), Japão (SHINKAI, 1985), Índia (KUMAR et alii, 1990; KRISHNAMURTHY et alii, 1991), Tailândia (PANICHEEWA et alii, 1991), Nigéria (SOMORIN & MORDI, 1980) e Brasil (VERTZMAN et alii, 1971; PAPI, 1982; MARQUES NETO & SAMARA, 1985), dentre outros.

I.3.1 - INCIDENCIA

A incidência da ES é bastante variável, dependendo dos métodos de apuração e do intervalo de tempo estudado (MASI, 1988a; STEEN & MEDSGER Jr., 1990; SILMAN, 1991b). A literatura revela dados que variam de 0,6 por milhão (Condado Shelby, Tennessee - EUA, 1947 - 1952) (MEDSGER Jr. & MASI, 1971) até 19,1 por milhão (Condado Allegheny, Pensilvânia - EUA, 1973 - 1982) (STEEN et alii, 1988a).

I.3.2 - PREVALENCIA

Estudos sobre a prevalência da ES têm sido difíceis, devido à reduzida expectativa de vida do paciente esclerodérmico e à dificuldade de seguimento adequado. São basicamente adaptados a partir dos estudos sobre a incidência (MASI, 1988a; STEEN & MEDSGER Jr., 1990; SILMAN, 1991b), variando de 4 por milhão (Condado Shelby, Tennessee - EUA, 1947 - 1952) (MEDSGER Jr. & MASI, 1971) até 290 por milhão (Carolina do Sul - EUA, 1988) (MARICQ et alii, 1989).

I.3.3 - SEXO

A ES é mais frequente no sexo feminino, numa proporção de 3-8:1 (SILMAN, 1991b), que pode chegar a 15 : 1 durante o período fértil da mulher e cair para 2 : 1 após os 50 anos de idade (STEEN & MEDSGER Jr., 1990). A maior ocorrência de ES no sexo feminino sugere a possível participação de fatores hormonais na gênese da doença, embora em menor importância que em outras doenças difusas do tecido conjuntivo, como o lupus eritematoso sistêmico (STEEN & MEDSGER Jr., 1990).

1.3.4 - RAÇA

A ES é descrita em vários países de todos os continentes, não existindo uma predileção por qualquer raça. Nos EUA, embora a incidência de ES seja maior em negros, esta diferença é muito pequena (MEDSGER Jr. & MASI, 1971; STEEN & MEDSGER Jr., 1990). Na mulher negra, o início da doença tende a ser mais precoce e a taxa de mortalidade mais elevada que na mulher branca. Este padrão epidemiológico de ocorrência precoce da ES é similar ao observado nos casos de hipertensão arterial e doença cerebrovascular na mulher negra, sendo compatível com o fato que alterações degenerativas dos vasos sanguíneos são características comuns nas três situações (STEEN & MEDSGER Jr., 1990). Já no Brasil, país de grande miscigenação racial, a ES tem apresentado predomínio na raça branca; MARQUES NETO & SAMARA, em 1985, reportaram casuística de 82 pacientes, sendo 91.4% da raça branca e 8.6% da raça negra. Recentemente, a literatura tem mostrado estudos revelando diferenças raciais na frequência de auto-anticorpos relacionados à ES (McNEILAGE et alii, 1989; REVEILLE et alii, 1992).

1.3.5 - IDADE

A ES atinge seu pico de incidência entre a quinta e a sexta décadas de vida (STEEN & MEDSGER Jr., 1990; SILMAN, 1991b), havendo casos descritos em indivíduos acima de 80 anos (DALZIEL & WILCOX, 1979). É rara em homens abaixo de 30 anos (MEDSGER Jr. & MASI, 1978).

A ES é pouco frequente em crianças (ANSELL et alii, 1976; CASSIDY et alii, 1977; KORNREICH et alii, 1977; LARREGUE et alii, 1983; SUAREZ-ALMAZOR et alii, 1985; BELCULFINE et alii, 1989; GOLDENBERG et alii, 1993). TUFFANELLI & WINKELMANN (1961), num estudo retrospectivo englobando 727 pacientes esclerodérmicos atendidos na Mayo Clinic no período entre 1935 e 1958, estimaram que 1.5% de todos os casos ocorrem na primeira década de vida e que cerca de 7.2% surgem na faixa de 10 a 19 anos. As manifestações iniciais e o acometimento visceral tendem a ser iguais aos do adulto.

I.4 - ETIOPATOGENIA

I.4.1 - FATORES GENETICOS

Existem poucos relatos da ocorrência de ES em membros de uma mesma família (STEEN & MEDSGER Jr., 1990; SILMAN, 1991 b), geralmente limitando-se à descrição de associações isoladas (SHELDON et alii, 1981; SOPPI et alii, 1982; MCGREGOR et alii, 1988), de restrito valor epidemiológico. Muito mais comum é a observação de outras doenças auto-imunes (como artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico e tireoidites, entre outras) em parentes de primeiro-grau (FLORES et alii, 1984; VALENT & ELIAS, 1987) e uma frequência aumentada de auto-anticorpos séricos em cônjuges e parentes consanguíneos aparentemente saudáveis dos pacientes esclerodérmicos (TAKEHARA et alii, 1985; MADDISON et alii, 1986). Também têm sido relatadas quebras e instabilidades cromossômicas em culturas de linfócitos de pacientes esclerodérmicos e seus parentes aparentemente saudáveis, sem contudo caracterizar um conceito de determinância genética (EMERIT et alii, 1976; WOLFF et alii, 1991).

Nas últimas duas décadas, muitos estudos procuraram estabelecer uma relação entre a ES e os antígenos de histocompatibilidade, porém esta associação ainda permanece bastante controversa (STEEN & MEDSGER Jr., 1990; SILMAN, 1991b). Os trabalhos iniciais sugeriram uma possível associação com o HLA B 8 (classe I) (BIRNBAUM et alii, 1977; HUGHES et alii, 1978), tradicional marcador de doenças auto-imunes. Estudos posteriores, analisando antígenos de classe II, particularmente DR, sugeriram uma associação com DR 3 (KALLENBERG et alii, 1981; LYNCH et alii, 1982) e DR 5 (BLACK et alii, 1984; LUDERSCHMIDT et alii, 1987; BARNETT et alii, 1989) em pacientes caucasóides e DR 2 (KONDO et alii, 1985) em pacientes japoneses. Não se conseguiu estabelecer associação entre HLA e as formas clínicas da ES; porém, com relação aos anticorpos específicos, observou-se associação entre DR 5 e anti-Scl 70 (ALARCON et alii, 1987; STEEN et alii, 1988b; GENTH et alii, 1990) e entre DR 1 e anti-centrômero (STEEN et alii, 1988b). Estudos recentes, avaliando antígenos de classe III, têm revelado associação inicial com alelos C 4 null (PEREIRA et alii, 1987), tanto C 4A (BRIGGS et alii, 1986) quanto C 4B (MOLLENHAUER et alii, 1984).

1.4.2 - FATORES IMUNOLOGICOS

Está bem estabelecido que a rede de linfócitos T é bastante ativa na ES. Na biópsia de pele da lesão recente predomina um infiltrado (perivascular e intersticial) de células T **helper** (KAHALEH, 1990). Estudos têm demonstrado que os linfócitos T circulantes são reativos a componentes da membrana basal, como a laminina (HUFFSTUTTER *et alii*, 1985), ao colágeno tipo I (HAWRYLKO *et alii*, 1991) e, principalmente, às células endoteliais (KAHALEH, 1990). Os linfócitos T se tornariam ativados em indivíduos geneticamente predispostos (expressão de antígenos do complexo de histocompatibilidade classe II) através da ligação com elementos da matriz extracelular (colágeno tipo IV, fibronectina e laminina) (LeROY, 1992) por intermédio de proteínas de ligação conhecidas como integrinas ou VLA (Very Late Antigen) (SPRINGER, 1990), num fenômeno conhecido como co-estimulação (LeROY, 1992). Clinicamente, a atividade linfocitária no processo de fibrose na ES poderia ser estimada pela determinação da concentração sérica da interleucina-2, que pode apresentar correlação com a progressão do espessamento cutâneo (UMEHARA *et alii*, 1988; KAHALEH & LeROY, 1989; DEGIANNIS *et alii*, 1990; NEEDLEMAN *et alii*, 1992); outras interleucinas também têm sido estudadas quanto ao seu papel na ES, como as interleucinas 4 e 6 (NEEDLEMAN *et alii*, 1992).

Um aumento no número de mastócitos degranulados ("fantasmas") pode preceder a fibrose dérmica clinicamente aparente na ES (CLAMAN, 1989). Estes mastócitos seriam ativados pelas interleucinas 3 e 4 produzidas por linfócitos T e liberariam heparina, que se ligaria e ativaria fatores de crescimento de fibroblastos e de células endoteliais (CLAMAN, 1990).

A ativação plaquetária desempenha importante papel no desenvolvimento da lesão endotelial na ES (KAHALEH, 1990). A liberação de mediadores plaquetários no sítio de lesão é capaz de alterar a permeabilidade vascular, levando à posterior disjunção das células endoteliais (KAHALEH, 1990). A ativação plaquetária desempenha um papel precoce na progressão da doença, sugerida pela elevação dos níveis séricos de beta-tromboglobulina em pacientes com síndrome de Raynaud em transição para ES antes do desenvolvimento da fibrose cutânea ou envolvimento visceral (SEIBOLD & HARRIS, 1985).

Dentre as anormalidades sorológicas mais comuns no paciente esclerodérmico, destaca-se a produção de auto-anticorpos contra antígenos celulares e tissulares (POSTLETHWAITE, 1990). Após o advento da linhagem de células Hep-2, o fator antinuclear (FAN) pode ser positivo em mais de 90 % dos pacientes (REIMER, 1990). Têm sido detectados anticorpos específicos para a ES, como o anti-centrômero e o anti-topoisomerase I (Scl 70) (STEEN *et alii*, 1988b). Outros auto-anticorpos menos frequentes também têm sido pesquisados, como o anti-RNA polimerase I, o anti PM-Scl, o anti-U3 RNP, o anti-mitocôndria e o anti-colágeno tipos I e IV (REIMER, 1990).

I.4.3 - LESAO ENDOTELIAL

Em 1975, CAMPBELL & LeROY propuseram que a causa primária da ES envolveria lesão e disfunção das células endoteliais, desencadeando uma sequência de eventos que culminaria com um estado de isquemia crônica dos órgãos afetados. Está bem estabelecido que a célula endotelial está intimamente envolvida com a ativação do sistema imunológico, com os processos de vasoregulação, coagulação e trombose, com a modulação da função e crescimento das células vizinhas (como fibroblastos e células da musculatura lisa), com a formação da matriz extracelular (através da liberação de mediadores solúveis) e com a síntese de componentes da membrana basal (KAHALEH, 1990; PEARSON, 1991). A existência de uma citotoxicidade endotelial circulante, ainda não completamente elucidada, produziria alterações morfológicas e funcionais nas células endoteliais.

I.4.4 - FIBROSE

A formação de tecido fibroso pode ser uma resposta fisiológica normal a uma agressão tissular, como na cicatrização de feridas. Já na ES, a regulação deste processo biológico está alterada, resultando num grande estímulo à secreção de colágeno e outros componentes da matriz extracelular (CROMBRUGGHE *et alii*, 1990). O mecanismo etiológico inicial deste processo ainda permanece pouco compreendido. Tem-se observado que diversas citocinas, como TGF-Beta (fator transformador do crescimento - Beta), PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas), TNF (fator de necrose tumoral) e interleucina 1, dentre outros, desempenham importante papel na estimulação fibroblástica (MAUCH & KRIEG, 1990; POSTLETHWAITE, 1990). Mediante ligação com receptores específicos de membrana, estas 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 collagenases e outras proteases (CROMBRUGGHE *et alii*, 1990). Estudos têm mostrado que fibroblastos humanos apresentam crescimento prolongado e vida média mais longa em concentrações diminuídas de oxigênio (NIINIKOSKI *et alii*, 1979; HUNT, 1980). Sendo assim, um aumento na proliferação celular, secundário à hipóxia, poderia ocorrer na ES (SILVERSMITH *et alii*, 1988).

I.4.5 - FATORES AMBIENTAIS

Existem diversos casos de esclerodermia e estados esclerodermóides correlatos induzidos ou "ativados" por agentes ambientais (STEEN & MEDSGER Jr., 1990; FISHMAN & RUSSO, 1991; SILMAN, 1991b), destacando-se :

- 1) Solventes orgânicos
 - A) Hidrocarbonetos aromáticos : tolueno, benzeno, xileno
 - B) Hidrocarbonetos alifáticos
 - I) Clorados : cloreto de polivinil, tricloroetileno, percloroetileno
 - II) Não clorados : nafta-n-hexano
- 2) Síndrome do óleo tóxico (Espanha, 1981)
- 3) Resinas epoxi
- 4) Silica : mineiros de carvão e ouro
trabalhadores de pedreiras
- 5) Próteses mamárias : silicone, parafina
- 6) Drogas : bleomicina, cisplatina
pentazocina
inibidores do apetite
L - triptofano (síndrome eosinofilia - mialgia)
cocaína

I.5 - QUADRO CLINICO

I.5.1 - CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Em 1980, a então Associação Americana do Reumatismo (ARA) divulgou os critérios preliminares para o diagnóstico da ES (MASI et alii, 1980), baseados num estudo multicêntrico comparando 264 pacientes esclerodérmicos com 413 pacientes controle (com lupus eritematoso sistêmico, dermatomiosite ou fenômeno de Raynaud). Foram formulados os seguintes critérios :

- . Critério maior : esclerodermia proximal
- . Critérios menores :
 - . esclerodactilia
 - . ulcerações de polpas digitais ou reabsorção de falanges distais
 - . fibrose nas bases pulmonares

Para o diagnóstico da ES é necessário apresentar o critério maior ou, pelo menos, dois critérios menores. Estes critérios mostraram uma sensibilidade de 97 % e uma especificidade de 98 %.

I.5.2 - CRITERIOS DE CLASSIFICAÇÃO

A partir do início do século, a esclerodermia passou a ser subdividida em grupos, tendo como base a extensão do envolvimento cutâneo (MASI, 1988b). Em 1930, O'LEARY & NOMLAND, baseados num estudo de 103 pacientes, subdividiram a esclerodermia em duas formas : generalizada (com manifestações viscerais e vasculares) e localizada. Em 1962, RODNAN & FENNEL descreveram os primeiros casos de envolvimento visceral sem acometimento cutâneo associado, a "scleroderma sine scleroderma". A seguir, foi descrita uma variante "benigna" da ES, a síndrome CREST (Calcinose, Raynaud, Esôfago, Esclerodactilia, Telangiectasia) (WINTERBAUER, 1964; CARR et alii, 1965). Em 1980, com a descoberta do anticorpo anti-centrômero e sua estreita relação com a síndrome CREST, esta foi reforçada como um subgrupo distinto da ES (FRITZLER et alii, 1980).

Na última década, foram propostos diferentes critérios de classificação para a ES (ARBEITSGRUPPE DER ADF, 1986; GIORDANO et alii, 1986; BARNETT et alii, 1988). Como resultado de uma análise de todos os modelos de classificação da ES, oito conceituados estudiosos da doença (LeRoy, Fleischmajer e Medsger Jr., nos EUA; Black e Rowell, na Grã-Bretanha; Jablonska, na Polônia; Krieg, na Alemanha e Wollheim, na Suécia) propuseram a subdivisão da ES em dois

grupos : limitada e difusa. Este modelo de classificação é atualmente o mais utilizado no mundo.

A forma limitada (ESl) apresenta envolvimento cutâneo restrito e simétrico, afetando extremidades distais e face, com presença de calcinose e telangiectasias, incidência tardia de manifestações viscerais, podendo cursar com anticorpo anti-centrômero. Engloba aacroesclerose e a síndrome CREST com suas variantes, bem como algumas formas que não preenchem os critérios diagnósticos da ARA, como aqueles pacientes sem envolvimento cutâneo que apresentam fenômeno de Raynaud associado à presença de anticorpo anti-centrômero e/ou capilaroscopia periungueal compatível com ES, além da "scleroderma sine scleroderma" de Rodnan. A forma difusa (ESd) cursa com envolvimento cutâneo generalizado e simétrico afetando tronco, face e extremidades, apresentando tendência à rápida progressão das alterações cutâneas e comprometimento visceral precoce, podendo cursar com anticorpo anti-topoisomerase I (Scl 70).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL *

	ESl	ESd
EXTENSAO DO ESPESSAMENTO CUTANEO	Abaixo dos Cotovelos	Acima dos Cotovelos
RITMO DO ACOMETIMENTO CUTANEO	Lento	Rápido
RELAÇÃO TEMPORAL PELE x RAYNAUD	Raynaud inicial (meses ou anos)	Simultâneo
ARTICULAÇÕES	Pouco Frequente	Contraturas, Crepitação tendínea
CALCINOSE	Frequente	Rara
ACOMETIMENTO VISCERAL	Hipertensão pulmonar, TGI	Fibrose pulmonar, rins, coração
AUTO-ANTICORPOS	Anti-centrômero	Anti-topoisomerase I (Scl 70)

ESl = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA
TGI = TRATO GASTROINTESTINAL

* Extraído de STEEN, V.D. & MEDSGER Jr., T.A. : Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. Rheum. Dis. Clin. N. Am., 16: 6, 1990.

1.5.3 - PELE

A pele espessada e inelástica representa o critério diagnóstico definitivo da ES (MASI et alii, 1980), base de sua classificação em diferentes subgrupos (LeROY et alii, 1988). Três fases de envolvimento cutâneo têm sido descritas na ES (SILVER, 1991) :

(1) Fase edematosa : edema difuso, depressível, notadamente em mãos e pés, em luva; este processo comumente se inicia nas extremidades, com progressão centrípeta. Exige diagnóstico diferencial com as formas iniciais de outras doenças do tecido conjuntivo, como artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo.

(2) Fase indurativa : com a reabsorção do edema, começa a ocorrer enrijecimento progressivo da pele, iniciando-se em extremidades.

(3) Fase atrófica : espessamento acentuado, levando a retrações tendíneas, evoluindo para contraturas em flexão; nas mãos, ocorre a garra esclerodérmica; na face, cursa com microstomia, afilamento do nariz, perda dos sulcos perilabiais e ausência de rugas. Nesta fase, ocorre o envolvimento cutâneo típico da ES : pele espessada, endurecida, aderida a planos profundos, não depressível e não pregueável, com ausência progressiva de anexos.

A graduação do acometimento cutâneo na ES sempre foi dificultada pela inexistência de uma padronização dos achados histopatológicos. AMSTALDEN (1992), estudando 48 pacientes esclerodérmicos, propôs um método qualitativo de avaliação das biópsias de pele, baseado na análise da intensidade da proliferação colágena dermo-hipodérmica, atribuindo-se valores em graus, de 0 a III.

Para a avaliação periódica do acometimento cutâneo na ES foi criado um método semiquantitativo de graduação do espessamento, o escore cutâneo total (ECT) (STEEN et alii, 1982). O ECT avalia o espessamento da pele em 26 sítios anatômicos distintos, usando uma escala de 0 a 4.

Úlceras cutâneas são frequentes nas duas formas clínicas da ES (MEDSGER Jr., 1991; SILVER, 1991). As microulcerações nas polpas digitais, de etiologia isquêmica, são critérios menores para o diagnóstico da ES (MASI et alii, 1980); muitas vezes de difícil cicatrização, devido às alterações vasculares associadas, são sede frequente de infecção. Também podem ocorrer úlceras cutâneas nas superfícies extensoras (cotovelos, joelhos e tornozelos), de etiologia isquêmica e traumática (MEDSGER Jr., 1991).

Prurido intenso tem sido descrito nos primeiros dois anos do início da ES forma difusa. Acomete preferencialmente braços e antebraços, podendo levar à formação de extensas áreas de escoriação por coçadura, com tendência a ser auto-limitado (MEDSGER Jr., 1991). Descobriu-se que o prurido advém da degranulação dos mastócitos da

pele recém acometida (CLAMAN, 1990; SEIBOLD et alii, 1990).

A calcinose resulta do acúmulo de cristais de cálcio ou hidroxapatita em locais de uso excessivo ou trauma (olécrano, patela) e naqueles afetados pelo fenômeno de Raynaud (dedos das mãos) (MEDSGER Jr., 1991). É mais frequente na forma limitada da ES, em pacientes com doença de longa duração e anticorpo anti-centrômero (STEEN et alii, 1988b). Quando associado a microulcerações, torna a área mais friável e de difícil cicatrização.

Telangiectasias, mais frequentes na forma limitada da ES (STEEN et alii, 1988b), são dilatações maculares de vasos sanguíneos superficiais que colapsam à pressão digital. Acometem face, lábios, língua, dedos das mãos, palmas e áreas periungueais (TUFFANELLI, 1989).

Várias anormalidades da pigmentação podem ocorrer na ES, destacando-se hiper e hipopigmentação em áreas de esclerose (leucomelanodermia), hiperpigmentação difusa acentuada em áreas expostas ao sol e despigmentação vitiligo-like com retenção de pigmento perifolicular (aspecto de sal e pimenta) (TUFFANELLI, 1989).

1.5.4 - VASCULAR

As alterações vasculares na ES vêm sendo objeto de crescente interesse por sua importante implicação como fator prognóstico. As lesões vasculares na ES (KAHALEH, 1990) podem se manifestar como :

(1) Instabilidade vasomotora : diminuições transitórias repetidas da perfusão tissular - Raynaud pulmonar (BARON et alii, 1983), cardíaco (KAHAN et alii, 1986) e esofágico (BELCH et alii, 1988).

(2) Anormalidades estruturais de vasos de pequeno calibre : lesões arteriais do tipo proliferativo na camada íntima, ao nível da microcirculação, levando a um estado de isquemia crônica.

(3) Anormalidades intravasculares : aumento na atividade plaquetária e na formação de microtrombos.

O fenômeno de Raynaud é a mais frequente manifestação vascular da ES, ocorrendo em 90 a 98 % dos pacientes, sendo a manifestação inicial da doença em cerca de 70 % dos casos e podendo preceder o início da ES em mais de duas décadas (BELCH, 1991). Caracteriza-se por ser uma isquemia digital episódica provocada pelo frio ou pela emoção, sendo um fenômeno classicamente trifásico, manifestado por palidez do segmento afetado seguido de cianose e rubor. A palidez reflete um vasoespasmo, a cianose resulta da remoção do oxigênio do sangue venoso estático, e o rubor é causado pela hiperemia reativa que acompanha o retorno do fluxo sanguíneo (BELCH, 1991). Pode ser observado em até 10 % da população (MARICQ et alii, 1986), sobretudo

em mulheres jovens (OLSEN & NIELSEN, 1978), como manifestação isolada (doença de Raynaud) ou associado a uma patologia subjacente, geralmente imunológica (síndrome de Raynaud) (BELCH, 1991).

Estudos demonstram que a população de pacientes com fenômeno de Raynaud que irão evoluir para uma doença do tecido conjuntivo varia de 24 a 50 % (GIFFORD Jr. & HINES Jr., 1957; DE TAKATS & FOWLER, 1962; PORTER *et alii*, 1981; HARPER *et alii*, 1982; GERBRACHT *et alii*, 1985; FITZGERALD *et alii*, 1988), dependendo do centro de referência, da duração do fenômeno de Raynaud ao tempo do estudo e do protocolo de investigação para a descoberta da patologia associada (KALLENBERG, 1990; BELCH, 1991). Dentre as características que, na presença de um paciente com fenômeno de Raynaud, permitem prever evolução para ES, destacam-se :

(1) Clínica : idade acima de 30 anos, úlceras digitais.

(2) Capilaroscopia periungueal : A observação de anormalidades da microcirculação periungueal através de microscopia óptica "in vivo" permite estabelecer um padrão "esclerodérmico" (ANDRADE *et alii*, 1990; CARPENTIER & MARICQ, 1990), caracterizado basicamente por uma heterogeneidade e alargamento de alças capilares e áreas avasculares localizadas ou difusas.

(3) Fatores imunológicos : presença de auto-anticorpos, como o anti-centrômero (CRUZ *et alii*, 1988; KALLENBERG *et alii*, 1988; GOLDMAN, 1989), o anti-Scl 70 (CRUZ *et alii*, 1988; KALLENBERG *et alii*, 1988) e anticorpos contra antígenos de membrana basal (colágeno tipo IV e laminina) (GABRIELLI *et alii*, 1988).

(4) Fatores da coagulação : liberação de substâncias por plaquetas ativadas (beta-tromboglobulina sérica) (SEIBOLD & HARRIS, 1985) ou pelo endotélio vascular (fator VIII - Von Willebrand) (KAHALEH *et alii*, 1981; BELCH *et alii*, 1987) pode contribuir para a gênese de alterações estruturais nos vasos sanguíneos.

Já a vasculite, embora comumente possa acompanhar as doenças difusas do tecido conjuntivo, é raramente descrita na ES (LEE & HAYNES, 1967; D'ANGELO *et alii*, 1969; ESTEY *et alii*, 1979). De um total de 832 pacientes esclerodérmicos atendidos na Universidade de Pittsburgh entre 1975 e 1984, ODDIS *et alii* (1987) descreveram apenas sete pacientes que desenvolveram vasculite no curso da ES, observando associação com a síndrome CREST e a síndrome de Sjogren.

1.5.5 - ARTICULAÇÕES

Poliartralgia de ritmo inflamatório, poliartrite e tenossinovites (como síndrome do túnel do carpo e tendinite de De Quervain) são manifestações clínicas frequentes no início da ES (FERNANDES et alii, 1988; MEDSGER Jr., 1991). Com a evolução da doença, contraturas em flexão, principalmente dos dedos das mãos, podem ocorrer. Na etiologia destas contraturas estão envolvidos espessamento cutâneo, encurtamentos tendíneos e alterações intra-articulares (RODNAN & MEDSGER Jr., 1968; LOVELL & JAYSON, 1979). Reabsorção óssea das extremidades (acrosteólise) é comum na ES; em alguns pacientes, pode ocorrer reabsorção de toda a falange distal e porções da falange intermédia, bem como de segmentos distais do rádio e da ulna, de porções das costelas e da articulação acromioclavicular (MEDSGER Jr., 1989). Particularmente problemática é a reabsorção dos côndilos mandibulares em alguns pacientes (SEIFERT et alii, 1975; OSIAL Jr. et alii, 1981), que normalmente exige tratamento cirúrgico, a fim de evitar quadro de desnutrição e permitir a higiene oral, já comprometida pela microstomia. Bursites subcutâneas (LAGANA & CANOSO, 1992) e periartrites calcárias agudas associadas à calcinose (FAM & PRITZKER, 1992) também são descritas na ES.

1.5.6 - MUSCULO ESQUELETICO

O envolvimento muscular na ES foi descrito inicialmente por WESTPHAL (1876). Na maioria das vezes, a fraqueza e a atrofia da musculatura esquelética observadas na ES são resultado do desuso pelas contraturas articulares e pela cronicidade da doença (MEDSGER Jr., 1989). Alguns pacientes desenvolvem uma miopatia leve, com pequena elevação das enzimas musculares, eletroneuromiografia com potenciais polifásicos de amplitude e duração normais, e biópsia muscular mostrando um aumento de tecido conjuntivo no epímísio e perímísio, sem evidência de inflamação (CLEMENTS et alii, 1978). NOBREGA et alii (1980) realizaram eletroneuromiografia em 16 pacientes esclerodérmicos, observando alterações em sete deles, caracterizadas por potenciais de ação de curta duração, sendo que, em dois pacientes, também foi observada diminuição da condução nervosa. Uma minoria de pacientes apresenta quadro franco de miopatia inflamatória. Estes pacientes eram antigamente denominados "esclerodermatomiosite" (TUFFANELLI & WINKELMANN, 1961); atualmente, após a descoberta dos anticorpos anti-RNP, são considerados como doença mista do tecido conjuntivo ou síndrome de superposição ES-polimiosite (BENNETT, 1990).

I.5.7 - TRATO GASTROINTESTINAL

I.5.7.1 - ESOFAGO

Descrito pela primeira vez por EHRMANN (1903), o acometimento esofágico é considerado a mais frequente manifestação visceral da ES. Presente em cerca de 90 % dos pacientes, é sintomático em 50 % dos casos (POIRIER & RANKIN, 1972; COHEN *et alii*, 1980; PESSOA *et alii*, 1987; MEDSGER Jr., 1989). Ocorre nas duas formas clínicas da ES e, em alguns pacientes, pode preceder o surgimento cutâneo da doença (RODNAN & FENNEL, 1962). Caracteriza-se clinicamente por disfagia, inicialmente a alimentos sólidos, evoluindo lentamente até líquidos; pode também cursar com perda de peso, dor retroesternal e regurgitação (MEDSGER Jr., 1989).

Na fisiopatologia da lesão esofágica da ES, destacam-se três processos distintos :

(1) Fibrose : inicialmente segmentar, evolui para atrofia da musculatura lisa da **muscularis própria**, mais importante na camada circular que na camada longitudinal (MEDSGER Jr., 1989).

(2) Vasculopatia : proliferação da camada íntima, com estreitamento e irregularidade do lúmen e ruptura da lâmina elástica interna das pequenas artérias da serosa (KAHALEH, 1990).

(3) Neurológico : defeito primário no complexo motor migratório (COHEN *et alii*, 1980).

A avaliação da função esofágica é importante na detecção precoce das alterações esofágicas da ES. A radiografia contrastada (esofagograma), que revela alterações em 60 a 70 % dos pacientes, mostra diminuição das ondas peristálticas nos 2/3 inferiores do esôfago, dilatação esofágica nos casos de longa duração, hérnia hiatal por deslizamento e esofagite de refluxo (ROHRMANN Jr. *et alii*, 1981; CORTI *et alii*, 1986; VIDAL NEIRA *et alii*, 1988). 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 (COHEN *et alii*, 1980; MARQUES NETO *et alii*, 1982; HAMEL-ROY *et alii*, 1985; KLEIN *et alii*, 1992). A cintilografia esofágica, que pode mostrar-se alterada em até 90 % dos casos, revela diminuição da velocidade de esvaziamento e tempo de trânsito prolongado (CARETTE *et alii*, 1985; DAVIDSON *et alii*, 1985; BARON & ARZOUMANIAN, 1991). A incoordenação da peristalse e o relaxamento do esfíncter esofágico inferior levam a uma esofagite crônica de refluxo; a medida do pH esofágico tem sido utilizada na monitorização deste refluxo (STENTOFT *et alii*, 1987).

A mais frequente complicação esofágica na ES é o refluxo gastroesofágico, causando uma esofagite péptica, muitas vezes complicada por estenose, requerendo dilatações periódicas (MEDSGER Jr., 1991). Este quadro pode evoluir para uma metaplasia de Barrett e transformar-se em um adenocarcinoma (MEDSGER Jr., 1985; SEGEL et alii, 1985; KATZKA et alii, 1987).

1.5.7.2 - ESTOMAGO

O envolvimento gástrico na ES é raro, incidindo em até 5 % dos pacientes (PESSOA et alii, 1987). As queixas clínicas são epigastralgia em queimação e extrema lentidão na digestão (PAPI et alii, 1978). A avaliação radiológica evidencia retardo no esvaziamento e dilatação gástricos, invariavelmente acompanhados de alterações esofágicas (MADDERN et alii, 1984). A ocorrência de úlcera gástrica na ES é muito rara e a secreção ácida no paciente esclerodérmico é normal (MEDSGER Jr., 1989).

1.5.7.3 - INTESTINO DELGADO

O envolvimento do intestino delgado na ES pode ocorrer em até 40 % dos pacientes, sendo sintomático em 10 a 25 % dos casos (STAFFORD-BRADY et alii, 1988). Clinicamente, pode manifestar-se como :

(1) Síndrome de má absorção : a diminuição da peristalse leva a uma dilatação e atonia intestinais, semelhante a uma síndrome de alça estagnada. O supercrescimento bacteriano daí resultante leva a um quadro de diarréia e caquexia.

(2) Pseudo-obstrução intestinal : resultante da ausência total de motilidade de segmentos intestinais, cursa com constipação e dores abdominais, muitas vezes requerendo cirurgia.

(3) Pneumatose cística intestinal : complicação rara, resultante da delaminação da subserosa e/ou submucosa por múltiplos cistos aéreos causados pelo aumento da pressão no lúmen intestinal devido à excessiva produção de gás pelas bactérias intestinais nas alças estagnadas. Evolui para pneumoperitônio (STAFFORD-BRADY et alii, 1988; SEQUEIRA, 1990).

A radiografia contrastada (trânsito intestinal) revela dilatação e atonia duodenais (preferencialmente na segunda e terceira porções) e dilatação de alças jejunaes com aproximação das válvulas coniventes (sinal do acordeão) (COHEN et alii, 1980; MEDSGER Jr., 1989). As alterações histopatológicas são semelhantes às esofágicas.

1.5.7.4 - INTESTINO GROSSO

O envolvimento colônico na ES pode ocorrer em 10 a 50 % dos casos (COHEN et alii, 1980; GRAZIANO et alii, 1984; STAFFORD-BRADY et alii, 1988). Geralmente assintomático, pode cursar com constipação intestinal, devido à lentidão da motilidade colônica (MEDSGER Jr., 1989). O enema opaco revela dilatação colônica segmentar ou generalizada e/ou pseudodivertículos (falsos divertículos de base larga, devido à atrofia irregular da mucosa ao longo do bordo antimesentérico do cólon transversal e descendente) (COHEN et alii, 1980; ROHRMANN et alii, 1981). Pacientes com doença avançada também apresentam alterações na atividade mioelétrica colônica (COHEN et alii, 1980; BATTLE et alii, 1981; HAMEL-ROY et alii, 1985; WHITEHEAD et alii, 1989). Complicação rara e incapacitante é a incontinência anal, devido à incompetência do esfíncter anal (CHIOU et alii, 1989; MEDSGER Jr., 1991). As alterações histopatológicas do intestino grosso são semelhantes às esofágicas e do intestino delgado (STAFFORD-BRADY et alii, 1988).

1.5.8 - TRATO RESPIRATORIO

A primeira descrição de acometimento pulmonar na ES foi de VON NOTTHAFT (1898). O envolvimento pulmonar é a mais frequente manifestação visceral da ES após o esôfago, sendo responsável por significativa mortalidade nos pacientes esclerodérmicos (SILVER & MILLER, 1990).

A principal e mais comum manifestação pulmonar na ES é a fibrose intersticial. Sua frequência depende do método utilizado, variando de 53 a 92 % (SILVER & MILLER, 1990). Clinicamente, manifesta-se por dispnéia aos esforços, que evolui lentamente até a dispnéia de repouso. Eventualmente, pode vir acompanhada por tosse seca e dor torácica, devido ao acometimento pleural associado. Ao exame físico, auscultam-se estertores subcrepitantes em bases pulmonares, por vezes associados ao atrito pleural. Alguns pacientes também apresentam baqueteamento digital. A medida que a fibrose pulmonar avança, desenvolve-se quadro de cor pulmonale com hipertensão pulmonar secundária (McCARTHY et alii, 1988; SILVER & MILLER, 1990).

Para se obter eficácia terapêutica na fibrose pulmonar da ES é necessário que seja feito o diagnóstico precoce. Diversos exames complementares têm sido empregados neste sentido. A radiografia de tórax pode revelar infiltrado reticulonodular fino em bases e até, nos casos avançados da doença, densos infiltrados nodulares e múltiplas áreas císticas subpleurais, conferindo aspecto de "favo de mel". Alterado em 20 a 53 % dos casos, pode aparecer normal mesmo em pacientes sintomáticos (McCARTHY et alii, 1988; SILVER & MILLER, 1990).

Testes de função pulmonar têm sido aperfeiçoados nos últimos anos (GUTTADAURIA et alii, 1977; SCHNEIDER et alii, 1982; OWENS et alii, 1983; KONIG et alii, 1984; PETERS-GOLDEN et alii, 1984 b; GREENWALD et alii, 1987; SILVER & MILLER, 1990; ABRAMSON et alii, 1991; GARTY et alii, 1991). A interpretação dos dados pode ser dificultada por fatores associados, como tabagismo, fraqueza dos músculos respiratórios, limitação da parede torácica e doença vascular pulmonar (SILVER & MILLER, 1990). Cerca de 30 % dos pacientes têm prova de função pulmonar normal (GUTTADAURIA et alii, 1977; SCHNEIDER et alii, 1982; OWENS et alii, 1983). Nos casos alterados, têm sido descritos dois padrões distintos: restritivo e obstrutivo. O padrão restritivo, presente em cerca de 60 % dos pacientes, é caracterizado pela diminuição da capacidade vital forçada, da capacidade pulmonar total e do volume residual; é o padrão comumente presente na fibrose pulmonar. Aproximadamente 15 a 30 % dos pacientes esclerodérmicos apresentam padrão obstrutivo, caracterizado por capacidade vital forçada normal ou diminuída, volume residual aumentado e elevação da relação volume residual/capacidade pulmonar total (SILVER & MILLER, 1990). Alguns autores atribuem o padrão obstrutivo ao tabagismo. GUTTADAURIA et alii (1977) atribuíam o padrão obstrutivo, em pacientes esclerodérmicos não fumantes, ao acometimento de pequenas vias aéreas, considerando-o alteração precoce na ES; estes resultados não foram confirmados por estudo posterior (BJERKE et alii, 1979).

A capacidade de difusão do monóxido de carbono (CO) pode estar diminuída em 15 a 30 % dos pacientes esclerodérmicos com espirometria normal (EMMANUEL et alii, 1976; PETERS-GOLDEN et alii, 1984 a; SILVER & MILLER, 1990; STEEN et alii, 1992). Este padrão é mais frequente na forma limitada, estando comumente associado à doença vascular pulmonar (STEEN et alii, 1992); representa o fenômeno de Raynaud pulmonar quando diminuído durante o inverno e na exposição ao frio (EMMANUEL et alii, 1976; PETERS-GOLDEN et alii, 1984 a; SCHUK et alii, 1985).

Outros métodos de investigação pulmonar que podem ser utilizados na ES são a cintilografia com gálio, a tomografia computadorizada de alta resolução e o lavado broncoalveolar. A cintilografia pulmonar com gálio 67 pode revelar aumento da captação de contraste por macrófagos e células inflamatórias alveolares em 70 a 80 % dos pacientes; no entanto, não tem obtido correlação com alterações registradas à radiografia de tórax, às provas de função pulmonar e ao lavado broncoalveolar (FURST et alii, 1981; BARON et alii, 1983; EDELSON et alii, 1985; ROSSI et alii, 1985; OWENS et alii, 1986; SILVER & MILLER, 1990). A tomografia computadorizada de alta resolução tem se mostrado um método bastante sensível na detecção precoce da inflamação pulmonar da ES, estando alterada em até 91 % dos casos; as anormalidades mais precoces detectadas são as linhas septais e as linhas subpleurais, caracterizadas por crescentes periféricos de alta atenuação em bases pulmonares (SCHURAWITZKI et alii, 1990; DANSIN et alii, 1991; WARRICK et alii, 1991). O lavado broncoalveolar é um método que fornece informações sobre o número e os tipos de células presentes no trato respiratório inferior, sendo indicador dos níveis de inflamação alveolar. Os achados característicos na fibrose pulmonar são um aumento no número global

de células. As custas de um aumento no número de granulócitos (neutrófilos e eosinófilos) e um aumento das imunoglobulinas e dos imunocomplexos (EDELSON et alii, 1985; ROSSI et alii, 1985; OWENS et alii, 1986; WALLAERT et alii, 1986; MILLER et alii, 1990; SILVER et alii, 1990; DANSIN et alii, 1991). Histologicamente, não há diferença qualitativa ou quantitativa com a alveolite fibrosante idiopática (HARRISON et alii, 1991). Alguns autores têm estudado a existência de marcadores séricos para a fibrose pulmonar na ES, como o HLA-DR 3 e DRW 52 (BRIGGS et alii, 1991) e o anticorpo anti-Scl 70 (STEEN et alii, 1988b; MARTINEZ-CORDERO, 1989).

A hipertensão pulmonar, causa importante de óbito na ES (LeROY, 1991), pode ocorrer em 10 a 40 % dos pacientes, geralmente naqueles com forma limitada e longa duração da doença (STUPI et alii, 1986). Clinicamente, cursa com dispnéia progressiva aos esforços, de evolução rápida nos pacientes com forma limitada (UNGERER et alii, 1983; SILVER & MILLER, 1990); progride para cor pulmonale. O diagnóstico precoce é imperativo nas fases iniciais da doença, quando ainda não se estabeleceu lesão vascular anatômica (MEDSGER Jr., 1991). A radiografia de tórax mostra alargamento da artéria pulmonar. A capacidade de difusão de CO apresenta-se diminuída; quando a redução da capacidade de difusão de CO é manifestação isolada e é menor que 50 % dos valores normais, é preditiva de evolução para hipertensão pulmonar (STEEN et alii, 1992). O ecocardiograma com Doppler revela pico precoce de aceleração de artéria pulmonar, insuficiência tricúspide e aumento de câmaras cardíacas direitas (GOTTDIENER et alii, 1979; SMITH et alii, 1979; STEVENSON, 1989; SILVER & MILLER, 1990). Histologicamente, ocorre estreitamento importante do lúmen arterial, devido à proliferação da camada íntima e hipertrofia da camada média (AL-SABBAGH et alii, 1989; LIE, 1989).

Outras manifestações pulmonares podem ocorrer na ES. Doença pleural, caracterizada por derrame ou espessamento, é achado comum de necrópsia; raramente, pode ocorrer pneumotórax espontâneo, devido à ruptura de cistos subpleurais (KOSAKA et alii, 1984; NG & TAN, 1990). Pneumonia aspirativa pode ocorrer em pacientes com alteração da motilidade esofágica, particularmente quando a musculatura faríngea também está envolvida (JOHNSON et alii, 1989). Alguns autores descrevem incidência aumentada de carcinoma broncogênico em pacientes esclerodérmicos com fibrose pulmonar de longa duração (TALBOTT & BARROCAS, 1980; MEDSGER Jr., 1985; PETERS-GOLDEN et alii, 1985).

1.5.9 - CORAÇÃO

O envolvimento cardíaco na ES pode ser primário ou secundário ao acometimento de outros órgãos. Hipertrofia ventricular esquerda resulta de hipertensão arterial secundária a envolvimento renal. Hipertrofia ventricular direita e cor pulmonale são consequências de fibrose ou hipertensão pulmonares (JANOSIK et alii, 1989). O envolvimento cardíaco primário na ES somente foi identificado em 1943 (WEISS et alii). O coração está afetado em 12 a 93 % dos pacientes esclerodérmicos, dependendo do método diagnóstico utilizado (TODESCO et alii, 1979; BOTSTEIN & LeROY, 1981; OWENS & FOLLANSBEE, 1987; JANOSIK et alii, 1989; MEDSGER Jr., 1989). O envolvimento cardíaco sintomático é fator de mau prognóstico na ES, com mortalidade de 60 % em dois anos e 75 % em cinco anos (MEDSGER Jr. et alii, 1971). Pode manifestar-se como doença pericárdica, doença miocárdica e arritmia cardíaca.

O envolvimento pericárdico na ES é achado de necrópsia em 33 a 71 % dos pacientes (JANOSIK et alii, 1989). Derrame pericárdico pode ser observado em até 40 % dos pacientes na ecocardiografia (GOTTDIENER et alii, 1979; SMITH et alii, 1979), sendo geralmente assintomático. Apenas 7 a 20 % dos pacientes apresentam doença pericárdica sintomática, caracterizada por pericardite inflamatória aguda (acompanhada de febre, dispnéia e dor torácica, sendo causa de morte súbita) ou pericardite crônica (dispnéia, dor torácica e cardiomegalia, evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva) (McWHORTER & LeROY, 1974; JANOSIK et alii, 1989), de mau prognóstico.

O acometimento miocárdico na ES pode ser detectado em 38 a 89 % dos pacientes, evoluindo para insuficiência cardíaca em apenas 10 % dos casos (OWENS & FOLLANSBEE, 1987; JANOSIK et alii, 1989). O exame histológico revela áreas focais de fibrose e necrose em banda, associados à hiperplasia intimal concêntrica de artérias coronárias intramurais (FOLLANSBEE et alii, 1990). Na fisiopatologia da lesão miocárdica na ES, evidências sugerem que o vasoespasma das pequenas artérias coronárias intramurais (Raynaud cardíaco) acarretaria um defeito transitório da perfusão miocárdica e disfunção ventricular; episódios vasoespásticos crônicos recorrentes levariam à formação de áreas focais, posteriormente confluentes, de fibrose miocárdica (BULKLEY et alii, 1976; KAHAN et alii, 1988; JANOSIK et alii, 1989). Técnicas de imagem não invasivas detectam uma alta prevalência de anormalidades de perfusão fixas e/ou reversíveis tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos. 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 (FOLLANSBEE et alii, 1984 a, b; ALEXANDER et alii, 1986; ELLIS et alii, 1986; JANOSIK et alii, 1989). A angiografia coronária tem revelado artérias coronárias epicárdicas normais, embora com lentidão na velocidade de fluxo de contraste, indicativo de aumento na resistência capilar (KAHAN et alii, 1985).

As alterações eletrocardiográficas na ES, presentes em 32 a 50 % dos pacientes, são diversas e incluem hipertrofia ventricular direita e esquerda, arritmia atrial e ventricular, infarto do miocárdio e distúrbios do sistema de condução incluindo bloqueio de ramo direito e esquerdo (CLEMENTS et alii, 1981; ROBERTS et alii, 1981; FOLLANSBEE et alii, 1985; KOSTIS et alii, 1988; JANOSIK et alii, 1989). Embora pacientes com ECG normal possam apresentar defeitos de perfusão miocárdica mínimos na cintilografia com tálio, um ECG normal virtualmente exclui disfunção sistólica ventricular esquerda (FOLLANSBEE et alii, 1985). Infartos miocárdicos septais têm sido observados mesmo na presença de angiografia coronária epicárdica normal, reforçando a hipótese de que a fibrose miocárdica seja causada por alterações ao nível da microcirculação coronária (JANOSIK et alii, 1989). 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 (CLEMENTS et alii, 1981; ROBERTS et alii, 1981; KOSTIS et alii, 1988; JANOSIK et alii, 1989). Estudos eletrofisiológicos intra-cardíacos demonstram anormalidades do sistema de condução na maioria dos pacientes estudados : função anormal do nóculo sinusal e/ou do nóculo atrio-ventricular, aumento do período refratário atrial e do tempo de condução no sistema His-Purkinje (JAMES, 1974; ROBERTS & CABEEN, 1980).

O ecocardiograma é um método não invasivo útil na avaliação da dimensão das câmaras cardíacas, da função sistólica ventricular esquerda, derrames pericárdicos e, com o auxílio do Doppler, preditivo de aumento de pressão de artéria pulmonar (GOTTDIENER et alii, 1979; SMITH et alii, 1979; JANOSIK et alii, 1989; STEVENSON, 1989; MAIONE et alii, 1991). COMENS et alii (1989) descobriram alta frequência de prolapso de válvula mitral em pacientes esclerodérmicos, tanto na forma difusa quanto na forma limitada.

I.5.10 - TRATO URINARIO

A importância do acometimento renal na ES vem sendo reconhecida desde 1952, quando MOORE & SHEEHAN fizeram detalhada descrição clínica e anatomo-patológica de três pacientes esclerodérmicos que morreram de uremia. A prevalência de envolvimento renal na ES varia amplamente, de 10 a 80 % dos casos, dependendo dos "marcadores" de doença renal utilizados e da natureza da casuística (estudos comunitários, de centros universitários de referência ou de necrópsia) (DONOHUE, 1992). Pelo menos um dos tradicionais marcadores de lesão renal (proteínúria, hipertensão arterial e diminuição da função renal) está presente em 15 a 45 % dos pacientes avaliados (TUFFANELLI & WINKELMANN, 1961; MEDSGER Jr. et alii, 1971; CANNON et alii, 1974); estes marcadores são inespecíficos, mas fornecem uma estimativa da frequência da doença renal.

A crise renal esclerodérmica é a mais grave manifestação visceral da ES. Caracteriza-se por início abrupto de hipertensão arterial grave, acompanhada de insuficiência renal rapidamente progressiva; pode também cursar com hematúria microscópica, proteinúria, retinopatia, convulsões, insuficiência cardíaca esquerda e anemia hemolítica (MEDSGER Jr., 1989; DONOHUE, 1992). Geralmente ocorre nos primeiros cinco anos do início da ES, em pacientes com a forma difusa (STEEN et alii, 1984). Os níveis plasmáticos de renina estão bastante elevados (GAVRAS et alii, 1977; TRAUB et alii, 1983; MARQUES NETO, 1986); acredita-se que o espasmo das arteríolas intra-renais (Raynaud renal) cause isquemia justa-glomerular, estimulando a liberação de renina. Já a elevação dos níveis plasmáticos de renina em pacientes com função renal preservada, em resposta a estímulo térmico (frio) pode indicar envolvimento renal subclínico (KOVALCHIK et alii, 1978). 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 (KOVALCHIK et alii, 1978; TROSTLE et alii, 1988). A arteriografia renal pode demonstrar irregularidade e tortuosidade das artérias interlobulares, borramento da junção córtico-medular e lentidão do fluxo de contraste (CANNON et alii, 1974). A cintilografia renal pode revelar distúrbio localizado ou difuso da captação e excreção do radiotraçador, caracterizando áreas focais de isquemia cortical, notadamente em pacientes hipertensos (WINOGRAL et alii, 1974; MARQUES NETO, 1986).

Com a descoberta dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (destacando-se o captopril), houve um extraordinário aumento da sobrevida dos pacientes com crise renal esclerodérmica. STEEN et alii (1990) reportam sobrevida de 20 % em um ano na fase pré-captopril e sobrevida de 70 % em cinco anos na era pós-captopril.

I.5.11 - SISTEMA NERVOSO

O envolvimento neurológico na ES é pouco frequente (LEE et alii, 1984; BERTH-JONES et alii, 1990), a despeito da natureza difusa da doença. Têm sido descritos casos de mononeurite múltipla (LEE et alii, 1984), neuropatia periférica (SCHADY et alii, 1991), neuropatia craniana (TEASDALL et alii, 1980; FARRELL et alii, 1982), além de arterite cerebral (ESTEY et alii, 1979; PATHAK & GABOR, 1991). 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 (LEE et alii, 1984; BERTH-JONES et alii, 1990).

I.5.12 - HISTORIA OBSTETRICA

Descrições de gestação na ES têm sido pouco frequentes, devido à baixa prevalência da doença, sua gravidade potencial e sua ocorrência predominante a partir da quarta década de vida (BLACK & STEVENS, 1989). Estudos caso-controle avaliando a história obstétrica antes do início da doença têm demonstrado que pode ocorrer uma diminuição da fertilidade previamente ao início da ES (SILMAN & BLACK, 1988; ENGLERT et alii, 1992) e que o risco de aborto espontâneo é maior na ES comparado à população normal (GIORDANO et alii, 1985). Já STEEN et alii (1989), avaliando 48 pacientes esclerodérmicas e comparando com dois grupos controle, não encontraram diferenças significativas quanto à frequência de aborto ou óbito perinatal no grupo com ES; foi apenas observado pequeno aumento da incidência de prematuros e bebês de baixo peso no grupo com ES. Estudo multicêntrico nacional, avaliando gestação em 94 pacientes esclerodérmicas, observou aborto em 21,27 % dos casos e óbito fetal em 8,51 %, atribuídos à ES, notadamente nas pacientes com a forma difusa da doença (MARQUES NETO et alii, 1989b). Não se observa diferença significativa na idade de menopausa da mulher esclerodérmica em relação às mulheres normais (SERUP & HAGDRUP, 1983).

I.5.13 - ASSOCIAÇÃO COM NEOPLASIA

A associação de ES e neoplasia tem sido descrita desde 1866 (HILDEBRAND). No entanto, esta associação é pouco frequente e de fisiopatologia controversa (MEDSGER Jr., 1985; SELA & SCHOENFELD, 1988; BIELEFELD, 1991), envolvendo vários mecanismos: a) imunológico, podendo ocorrer reação cruzada entre antígeno tumoral e antígeno da pele (BIELEFELD, 1991); b) tóxico, em pacientes que usaram terapêutica imunossupressora (MEDSGER Jr., 1985; FISHMAN & RUSSO, 1991); c) vascular, sugerindo que a lesão endotelial consequente à oclusão de pequenos vasos pelo tumor possa acarretar a liberação de citocinas que favoreçam o aparecimento da lesão cutânea (GOODFIELD & MILLARD, 1988); d) presença de anticorpos anti-topoisomerase (EPSTEIN, 1988) e anti-centrômero (BOYELDIEU et alii, 1987).

As grandes séries da literatura têm mostrado frequência que varia de 3 a 7 % (FARMER et alii, 1960; TUFFANELLI & WINKELMANN, 1961; DUNCAN & WINKELMANN, 1979; ROUMM & MEDSGER Jr., 1985). Alguns autores têm descrito ocorrência aumentada de tumores específicos, como mama (LEE et alii, 1983) e pulmão (TALBOTT & BARROCAS, 1980). DUNCAN & WINKELMANN (1979), numa avaliação de 2141 pacientes esclerodérmicos atendidos na Mayo Clinic, no período de 1959 a 1975, encontraram maior incidência de câncer mamário (consistente com o predomínio da ES no sexo feminino), seguida de neoplasia hematológica, gastrointestinal, de colo uterino e pulmão. Já ROUMM & MEDSGER Jr. (1985), num estudo epidemiológico envolvendo 680 pacientes com ES, encontraram risco relativo de neoplasia de 7.72, devido predominantemente à maior incidência de carcinoma de pulmão, notadamente em pacientes com fibrose pulmonar de longa duração, sem relação com tabagismo.

1.6 - QUADRO LABORATORIAL

As alterações laboratoriais observadas na ES são geralmente inespecíficas e diretamente ligadas à intensidade do envolvimento visceral. As alterações hematológicas comumente limitam-se a uma anemia leve, havendo também casos descritos de anemia hemolítica, pancitopenia e aplasia de medula (DOYLE et alii, 1985). As provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação (VHS), mucoproteínas e proteína C - reativa (PCR), estão elevadas nas fases ativas da doença, notadamente na forma difusa. Os níveis de complemento (total e frações) costumam ser normais.

A importância dos auto-anticorpos na ES vem crescendo nas duas últimas décadas, devido à disponibilidade de testes cada vez mais sensíveis. A positividade do fator antinuclear (FAN), geralmente nos padrões pontilhado e/ou nucleolar, varia de 40 a 98 %, dependendo da população avaliada e do substrato utilizado (STEEN et alii, 1988b; REIMER, 1990); a imunofluorescência indireta utilizando como substrato células Hep-2 mostra-se o método mais sensível. Em 1979 e 1980, foram descritos dois auto-anticorpos séricos específicos para a ES, o anti-Scl 70 (DOUVAS et alii, 1979) e o anti-centrômero (ACA) (TAN et alii, 1980). O fato do anti-Scl 70 e do ACA não serem detectados no soro de um mesmo paciente sugere que são marcadores de subtipos clinicamente distintos da ES (STEEN et alii, 1988b).

O anticorpo anti-Scl 70 (também conhecido como anti-topoisomerase I), detectado por técnica de imunodifusão ou hemaglutinação é positivo em 8 a 56 % dos pacientes esclerodérmicos (CATOGGIO et alii, 1983; JARZABEK-CHORZELSKA et alii, 1986; STEEN et alii, 1988b; WEINER et alii, 1988; JOHANET et alii, 1989; REIMER, 1990; PARODI et alii, 1991). Tem sido encontrado em 28 a 75 % dos pacientes com forma difusa, sendo pouco frequente (< que 20 %) na forma limitada. Clinicamente, costuma ser marcador de envolvimento cutâneo mais extenso e frequência aumentada de fibrose pulmonar intersticial e doença vascular periférica (ulcerações de polpas digitais) (STEEN et alii, 1988b; REIMER, 1990).

O anticorpo anti-centrômero, detectado por imunofluorescência indireta utilizando células Hep-2, pode ser encontrado em 44 a 96 % dos pacientes com ES forma limitada (FRITZLER et alii, 1980; CATOGGIO et alii, 1983; TUMA, 1985; STEEN et alii, 1988b; WEINER et alii, 1988; JOHANET et alii, 1989; MARQUES NETO et alii, 1989a; REIMER, 1990; PARODI et alii, 1991), sendo muito raro na forma difusa. Clinicamente, parece caracterizar um subgrupo de pacientes esclerodérmicos com envolvimento cutâneo limitado, calcinose, telangiectasias e acometimento visceral menos grave, portanto com prognóstico mais favorável (STEEN et alii, 1988b; REIMER, 1990). Estudos isolados mostram associação de ACA com hipertensão pulmonar (FRITZLER et alii, 1980) e doença vascular oclusiva periférica (WIGLEY et alii, 1992). O ACA também marca pacientes com fenômeno de Raynaud isolado que evoluirão para ES (LeROY et alii, 1985; KALLENBERG, 1990).

Outros auto-anticorpos, ainda em estudo quanto à sua aplicabilidade clínica, também têm sido detectados na ES, como o anti-RNA polimerase I, o anti-U3 RNP e o anti-7,2 RNP nucleolar (REIMER, 1990). A presença do anti-RNP em altos títulos (maior que 1/1000) obriga diagnóstico diferencial com doença mista do tecido conjuntivo (ALARCON-SEGOVIA & CARDIEL, 1989; BENNETT, 1990; REIMER, 1990). O anti-La e o anti-Sm, além do fator reumatóide e das células LE, costumam ser negativos na ES, a não ser em casos de síndrome de superposição com LES ou AR (STEEN et alii, 1988b). Alguns autores associam a presença do anti-SSA/Ro com rápida progressão do espessamento cutâneo e mau prognóstico visceral, principalmente pulmonar (BELL et alii, 1989; PARODI et alii, 1991).

I.7 - PROGNOSTICO

Existem poucos estudos sobre a sobrevida na ES nos últimos anos (STEEN & MEDSGER Jr., 1990; SILMAN, 1991 a). Recentemente, MASI (1988a) compilou os resultados de 11 estudos, totalizando mais de 2000 pacientes, tabelando-os segundo sexo e idade, e encontrou uma sobrevida média de 60 - 70 % a cinco anos e 40 - 50 % a dez anos. Existem diversos fatores prognósticos na ES, destacando-se os fatores epidemiológicos, extensão do acometimento cutâneo e envolvimento visceral.

E descrita uma maior mortalidade no sexo masculino (MEDSGER Jr. et alii, 1971; ROWELL, 1976; BARNETT, 1978), na raça negra (MEDSGER Jr. et alii, 1971) e nos indivíduos com mais de 40 anos (BENNETT et alii, 1971; MEDSGER Jr. et alii, 1971; WYNN et alii, 1985). No entanto, nem todos os estudos compararam as tabelas de sobrevida dos pacientes esclerodérmicos com a população geral.

A extensão da esclerose cutânea tem sido tradicionalmente considerada como um marcador muito útil na avaliação do prognóstico. Estudos recentes têm demonstrado uma forte associação entre os pacientes com acometimento cutâneo de tronco e pior sobrevida (GIORDANO et alii, 1986; BARNETT et alii, 1988). Dentre os pacientes com as formas difusa e limitada da ES, a presença dos anticorpos anti-Scl 70 e anti-centrômero não influenciam o prognóstico (STEEN et alii, 1988b).

Mas, sem dúvida, o pior fator prognóstico na ES é o acometimento visceral, notadamente rins, pulmões e coração (BARNETT, 1978; EASON et alii, 1981; MARQUES NETO et alii, 1986; LALLY et alii, 1988; AKESSON & WOLLHEIM, 1989; STEEN & MEDSGER Jr., 1990). Com a descoberta dos inibidores da enzima conversora da angiotensina houve um marcante aumento na sobrevida dos pacientes esclerodérmicos com crise renal (STEEN et alii, 1990).

Existem dados sugerindo que a anemia (FARMER et alii, 1960; ALTMAN et alii, 1991) e a velocidade de hemossedimentação elevada no início da doença (FARMER et alii, 1960) são fatores de mau prognóstico na ES.

OBJETIVOS

II - OBJETIVOS

1) Estabelecer as características clínicas de 56 pacientes com esclerose sistêmica acompanhados prospectivamente entre 1991 e 1992, analisando sua distribuição quanto às formas clínicas da doença.

2) Estabelecer as características laboratoriais destes mesmos pacientes, verificando a importância clínica dos auto-anticorpos e analisando sua distribuição quanto às formas clínicas da ES.

3) Identificar fatores prognósticos de evolução desfavorável na ES.

CASUISTICA,

MATERIAL E

METODOS

III - CASUISTICA, MATERIAL E METODOS

POPULACAO DE REFERENCIA : Foram estudados prospectivamente 56 pacientes com diagnóstico de esclerose sistêmica (ES), acompanhados no ambulatório de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas no período de janeiro de 1991 a dezembro de 1992.

CRITERIOS DE INCLUSAO : Preencher os critérios diagnósticos de ES propostos por RODNAN e colaboradores (1980). Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo médico, em entrevista individual, com respeito à história clínica, exame físico e exames subsidiários. Foram então classificados em forma difusa ou limitada da doença, de acordo com os critérios de LeROY e colaboradores (1988). Foi preenchida ficha-padrão idealizada para este fim (Anexo 1).

CRITERIOS DE EXCLUSAO : 1) esclerodermia localizada; 2) esclerose sistêmica em síndrome de superposição com outra doença difusa do tecido conjuntivo; 3) doença mista do tecido conjuntivo, definida ou provável, pelos critérios de SHARP (1987); 4) título de anti-RNP maior que 1/1000; 5) fasciite eosinofílica e/ou qualquer estado esclerodermóide induzido por agentes químicos e ambientais.

DADOS EPIDEMIOLOGICOS : Foram avaliados sexo, raça, idade de início, tempo de doença e história familiar de ES. Com relação à raça, estabeleceu-se a divisão entre caucasóides (indivíduos brancos, com ascendentes brancos no mínimo por duas gerações) e não caucasóides (englobando indivíduos negros, pardos, amarelos, índios e brancos com pelo menos um ascendente não branco nas últimas duas gerações).

SINTOMAS INICIAIS : Foram considerados sintomas gerais (febre, adinamia, emagrecimento > 10 % do peso corporal), fenômeno de Raynaud, manifestações articulares (artrite, artralgia de ritmo inflamatório ou tenossinovites), espessamento cutâneo e manifestações viscerais.

PELE : Foi avaliada a extensão do endurecimento da pele e estabelecido o escore cutâneo total (ECT) (Anexo 2), segundo STEEN e colaboradores (1982). O ECT consiste na soma da graduação do espessamento cutâneo em 26 sítios anatômicos distintos (dedos das mãos, mãos, antebraços, braços, ombros, seios, coxas, pernas, pés e dedos dos pés, à direita e à esquerda; face, pescoço, tórax, abdomen, coluna dorsal e coluna lombar), graduados de 0 a 4, sendo : 0 = pele normal; 1 = espessamento leve (pele espessada, com manutenção de pregas cutâneas e anexos); 2 = espessamento moderado (pele espessada, com perda da nitidez das pregas cutâneas e diminuição dos anexos); 3 = espessamento intenso (pele espessada, sem pregas cutâneas e anexos, com limitação da mobilidade articular subjacente); 4 = espessamento extremo (ausência de pregas cutâneas, anexos e mobilidade articular). Para efeito deste protocolo, foi considerado o valor do ECT observado na entrevista inicial de cada paciente.

Em todos os pacientes foi realizada biópsia de pele da face dorsal da falange proximal do terceiro dedo da mão direita. Todas as biópsias de pele foram analisadas pelo mesmo anatomo-patologista. As biópsias foram graduadas de 0 a III, segundo classificação de AMSTALDEN (1992), a saber : grau 0 = ausência de proliferação colágena aparente; grau I = mínima ou leve proliferação de fibras colágenas; grau II = proliferação nítida e moderada de fibras colágenas com redução do manto adiposo periglandular sudoríparo; grau III = intensa proliferação de fibras colágenas, com total ou quase total substituição do tecido adiposo periglandular sudoríparo e hipodérmico. Também foi pesquisada a presença de calcinose, telangiectasias e leucomelanodermia (localizada ou difusa).

VASCULAR : Foi observada a presença de fenômeno de Raynaud e fenômenos tromboembólicos. O acometimento vascular dos dedos das mãos foi graduado, do ponto de vista clínico (MARQUES NETO, 1978), de 0 a 3, sendo : 0 = ausente; 1 = microulcerações de polpas digitais; 2 = reabsorção de falanges distais; 3 = necrose extensa e/ou amputação.

ARTICULAÇÕES : Foi avaliada a presença de artrite, artralgia de ritmo inflamatório e tenossinovites. Todos os pacientes fizeram radiografia de mãos e punhos, a fim de observar a presença de calcinose de partes moles, erosões ósseas e acrosteólise (reabsorção óssea espontânea de falanges distais).

MUSCULO ESQUELETICO : Foi pesquisada a presença de fraqueza muscular (manobras para avaliação de força muscular) e solicitada a dosagem de enzimas musculares (CPK, LDH).

TRATO GASTROINTESTINAL : Avaliou-se a presença, por tempo superior a 6 meses, de disfagia (alimentos sólidos, pastosos ou líquidos), síndrome dispéptica, síndrome de má absorção e alterações do hábito intestinal. Constipação intestinal foi definida quando o intervalo médio entre as evacuações foi superior a 72 horas; diarreia foi considerada quando o paciente evacuava mais de 3 vezes por dia, em média. O esôfago e o estômago foram estudados através do E.E.D. (exame radiológico contrastado do esôfago, estômago e duodeno), avaliando a presença de retardo de esvaziamento, dilatação, refluxo gastroesofágico e hérnia hiatal. O intestino delgado foi estudado através do exame de trânsito intestinal, verificando a presença de distúrbio de motilidade e dilatação das alças. O intestino grosso foi estudado através do enema opaco, avaliando distúrbio de motilidade colônica e presença de pseudodivertículos. Todos os exames contrastados do trato gastrointestinal foram realizados no Setor de Radiologia Digestiva do Gastrocentro do Departamento de Radiologia do HC-UNICAMP.

TRATO RESPIRATORIO : Foram pesquisados dispnéia progressiva aos esforços, dor torácica tipo pleural e sua relação com tabagismo. Radiografias de tórax foram avaliadas quanto à presença de infiltrado intersticial pulmonar e derrame pleural. A prova de função pulmonar (PFP) foi realizada naqueles pacientes em condições clínicas para tal, avaliando a presença de defeito ventilatório restritivo e obstrutivo. Defeito restritivo foi considerado quando houve diminuição da capacidade vital forçada (CVF), da capacidade pulmonar total (CPT) e do volume residual (VR) em níveis abaixo de 80% dos valores normais para sexo e idade; a queixa clínica de dispnéia progressiva aos esforços associada ao defeito ventilatório restritivo à PFP, com ou sem confirmação radiológica, foi considerada como doença pulmonar restritiva. Defeito obstrutivo foi considerado quando houve diminuição da CVF e aumento do VR e da relação VR/CPT; foi pesquisada sua associação com o tabagismo. Também foi avaliada a difusão de monóxido de carbono (CO). A difusão de CO foi considerada diminuída quando os valores obtidos foram inferiores a 80 % dos valores normais para sexo e idade. Todas as provas de função pulmonar e de difusão de CO foram realizadas no Laboratório de Função Pulmonar do HC-UNICAMP. A hipertensão pulmonar foi pesquisada indiretamente através de ecocardiograma com Doppler, avaliando-se a presença de pico precoce de aceleração de artéria pulmonar e insuficiência tricúspide.

CORAÇÃO : Foram pesquisados pericardite, miocardite, isquemia e distúrbios do ritmo cardíaco. A radiografia de tórax permitiu analisar aumento da área cardíaca e dilatação de vasos da base. Eletrocardiograma de repouso permitiu avaliar hipertrofia de câmaras, isquemia miocárdica e distúrbios do ritmo cardíaco. Ecocardiograma com Doppler avaliou presença de derrame pericárdico, hipertrofia e dilatação de câmaras cardíacas, hipocontratilidade miocárdica e distúrbios valvulares, além de hipertensão pulmonar. Todos os ecocardiogramas com Doppler foram realizados no Serviço de Ecocardiografia do HC-UNICAMP.

TRATO URINARIO : Incluiu a verificação das alterações à urina tipo I (hematúria, proteinúria, leucocitúria e cilindrúria, presentes em dois ou mais exames consecutivos), uréia e creatinina séricas, proteinúria de 24 horas e clearance de creatinina. O clearance de creatinina foi considerado diminuído quando inferior a 70. Foram realizadas cintilografias renais, com tecnécio 99 - DTPA, para avaliação de fluxo sanguíneo arterial renal (estudo dinâmico) e capacidade de captação e eliminação do radiotraçador (estudo estático sequencial). As cintilografias renais foram realizadas na Unidade Radiológica Paulista, em São Paulo, e na Camp-Imagem Nuclear, em Campinas. Incluiu-se também a pesquisa de insuficiência renal crônica e crise renal, definida como rápida piora da função renal, acompanhada de hipertensão arterial de difícil controle. A hipertensão arterial foi definida como pressão diastólica maior ou igual a 100 mmHg em duas ou mais medidas consecutivas.

SISTEMA NERVOSO : Foi pesquisada a presença de convulsões, acidente vascular cerebral e neuropatias periférica e/ou craniana.

HISTORIA OBSTETRICA : Nas pacientes do sexo feminino, foi pesquisada a história obstétrica, obtendo-se informações referentes ao número de gestações, partos, abortos, natimortos e gemelares, bem como a idade de menopausa.

EXAMES LABORATORIAIS : Do ponto de vista hematológico, foi pesquisada a presença de anemia (hemoglobina menor que 10.5 g/dl), leucopenia (número de glóbulos brancos menor que 4.000/mm³) e plaquetopenia (número de plaquetas menor que 100.000/mm³).

Também foram avaliados os níveis de complemento (CH 50, C3 e C4), velocidade de hemossedimentação (VHS) e o título de fator reumatóide (teste do látex) e células LE. Todos os exames laboratoriais foram realizados seguindo técnicas de rotina utilizadas no Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP.

AUTO-ANTICORPOS : O anti-Scl 70, o anti-RNP, o anti-Sm, o anti-Ro e o anti-La foram realizados pela técnica de microhemaglutinação no Laboratório de Investigação em Imunologia Clínica, Alergia e Reumatologia do HC-UNICAMP. O fator antinuclear (FAN) e o anticorpo anti-centrômero (ACA) foram realizados pela técnica de imunofluorescência indireta utilizando células HEp-2, no Laboratório Raul Dias dos Santos, em São Paulo - SP.

OBITOS : Dentre os pacientes que evoluíram para óbito no período de realização do trabalho, foram incluídos somente aqueles que preencheram o protocolo de avaliação cutânea, pulmonar, cardíaca, renal e esofágica.

ANALISE ESTATISTICA

IV - ANALISE ESTATISTICA

Os dados foram avaliados, no caso de associação, pelo teste do qui-quadrado (X^2), com a correção de Yates (X^2_c) quando total de pacientes entre 20 e 40 e nenhuma "cela" menor que 5. Nos casos onde alguma das "celas" foi igual a zero ou existiu alguma dúvida com respeito à correção de Yates, foi realizado teste exato de Fisher (ROLANDER & WOLFFE, 1973; BEIGUELMAN, 1988).

Para comparação de dados quantitativos utilizou-se teste t de Student e, em alguns casos, teste de Mann-Whitney (teste de U).

Utilizou-se a correlação de Sperman (r_s) para estabelecer a relação entre escore cutâneo total e forma clínica.

O nível de significância utilizado foi de 5 % para rejeitar a hipótese nula ($p < 0.05$). O nível de significância entre 5 e 10 % ($0.05 < p < 0.10$) foi considerado não significativo, mas com tendência à associação.

RESULTADOS

V - RESULTADOS

V.1 - CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA QUANTO AS FORMAS CLINICAS

Foram estudados 56 pacientes, sendo 36 (64.29 %) da forma limitada (ESl) e 20 (35.71 %) da forma difusa (ESd) (Tabela 1).

TABELA 1		
CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA : FORMA CLINICA (FC)		
FC	PACIENTES	%
ESl	36	64.29
ESd	20	35.71

ESl = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.2 - CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA QUANTO AS VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS, EM RELAÇÃO AS FORMAS CLÍNICAS

V.2.1 - SEXO

Foram estudados 47 pacientes do sexo feminino (83.93 %) e 9 pacientes do sexo masculino (16.07 %).

Dos 36 pacientes com a forma limitada, 31 eram do sexo feminino (86.11 %) e 5 do sexo masculino (13.89 %) (Tabela 2). Dos 20 pacientes com a forma difusa, 16 eram do sexo feminino (80 %) e 4 do sexo masculino (20 %) (Tabela 2). Não houve associação estatística entre sexo e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$).

A razão sexual (F : M) foi de 5.2 : 1 na amostra total, sendo de 6.2 : 1 na ES1 e 4 : 1 na ESd.

TABELA 2				
CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA : FC - SEXO				
FC	PACIENTES	SEXO	PACIENTES	%
ES1	36	Feminino	31	86.11
		Masculino	05	13.89
ESd	20	Feminino	16	80
		Masculino	04	20

FC = FORMA CLÍNICA; ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.2.2 - RAÇA

Foram estudados 44 pacientes caucasóides (78.57 %) e 12 pacientes não caucasóides (21.43 %).

Dos 36 pacientes com a forma limitada, 30 eram caucasóides (83.33 %) e 6 não caucasóides (16.67 %) (Tabela 3). Dos 20 pacientes com a forma difusa, 14 eram caucasóides (70 %) e 6 não caucasóides (30 %) (Tabela 3). Não houve associação estatística entre raça e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado com a correção de Yates ($p > 0.05$).

TABELA 3				
CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA : FC - RAÇA				
FC	PACIENTES	RAÇA	PACIENTES	%
ESl	36	Caucasóide	30	83.33
		Não Caucasóide	06	16.67
ESd	20	Caucasóide	14	70
		Não Caucasóide	06	30

FC = FORMA CLINICA; ESl = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

Comparando-se sexo, raça e forma clínica (Tabela 4), observou-se : na forma limitada, houve 25 mulheres e 5 homens caucasóides e 6 mulheres e nenhum homem não caucasóide; na forma difusa, houve 12 mulheres e 2 homens caucasóides e 4 mulheres e 2 homens não caucasóides. Não houve associação estatística entre raça caucasóide, sexo e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$), bem como entre raça não caucasóide, sexo e forma clínica, pelo teste exato de Fisher ($p > 0.05$).

TABELA 4				
CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA : FC - SEXO - RAÇA				
FC	SEXO	RAÇA	PACIENTES	%
ESl	Feminino	Caucasóide	25	44.64
		Não Caucasóide	06	10.72
	Masculino	Caucasóide	05	8.93
		Não Caucasóide	0	0
ESd	Feminino	Caucasóide	12	21.43
		Não Caucasóide	04	7.14
	Masculino	Caucasóide	02	3.57
		Não Caucasóide	02	3.57

FC = FORMA CLINICA; ESl = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.2.3 - IDADE DE INICIO

A idade de início da doença variou de 14 a 61 anos, com média de idade de 35.52 anos.

Na forma limitada, a média de idade de início foi de 33.70 anos, com desvio padrão de 12.62. Na forma difusa, a média de idade de início foi de 36.58 anos, com desvio padrão de 11.68. A distribuição da idade de início nas duas formas clínicas, por faixas etárias, está na Tabela 5. Não houve diferença estatística quanto à idade de início nas duas formas clínicas, pelo teste de Mann-Whitney (teste de U).

TABELA 5

CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA : FC - IDADE DE INICIO

IDADE DE INICIO (ANOS)	PACIENTES	FC	PACIENTES	%
11 - 20	07	ESl	03	5.36
		ESd	04	7.14
21 - 30	13	ESl	08	14.29
		ESd	05	8.93
31 - 40	17	ESl	13	23.21
		ESd	04	7.14
41 - 50	12	ESl	07	12.50
		ESd	05	8.93
51 - 60	06	ESl	04	7.14
		ESd	02	3.57
61 - 70	01	ESl	01	1.79
		ESd	0	0

FC = FORMA CLINICA; ESl = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

Comparando-se sexo, idade de início e forma clínica (Tabela 6), foi observado que :

. no sexo feminino, a média de idade de início foi de 34.02 anos, com desvio padrão de 12.13, sendo 35.41 anos na ES1 (com desvio padrão de 11.95) e 31.31 anos na ESd (com desvio padrão de 12.40);

. no sexo masculino, a média de idade de início foi de 44.45 anos, com desvio padrão de 7.58, sendo 43.8 anos na ES1 (com desvio padrão de 6.91) e 43.25 anos na ESd (com desvio padrão de 9.46).

A idade de início de doença mais precoce no sexo feminino, independente da forma clínica, mostrou-se estatisticamente significativa pelo teste de Mann-Whitney (teste de U).

TABELA 6			
CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA : SEXO - FC - IDADE DE INICIO			
SEXO	FC	IDADE DE INICIO (ANOS)	DP
FEMININO	ES1	35.41	11.95
	ESd	31.31	12.40
	Total	34.02	12.13
MASCULINO	ES1	43.80	6.91
	ESd	43.25	9.46
	Total	44.45	7.58

FC = FORMA CLINICA; DP = DESVIO PADRAO

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

Comparando-se raça, idade de início e forma clínica (Tabela 7), foi observado que :

. na raça caucasóide, a média de idade de início foi de 35.22 anos (com desvio padrão de 11.58), sendo 35.63 anos na ES1 (com desvio padrão de 10.54) e 34.38 anos na ESd (com desvio padrão de 13.93);

. na raça não caucasóide, a média de idade de início foi de 36.75 anos (com desvio padrão de 13.91), sendo 41.32 anos na ES1 (com desvio padrão de 16.69) e 32.17 anos na ESd (com desvio padrão de 9.83).

Não houve associação estatística entre raça e idade de início nas duas formas clínicas, pelo teste de Mann-Whitney.

TABELA 7			
CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA : RAÇA - FC - IDADE DE INICIO			
RAÇA	FC	IDADE DE INICIO (ANOS)	DP
CAUCASOIDE	ES1	35.63	10.54
	ESd	34.38	13.93
	Total	35.22	11.58
NAO CAUCASOIDE	ES1	41.32	16.69
	ESd	32.17	9.83
	Total	36.75	13.91

FC = FORMA CLINICA; DP = DESVIO PADRAO

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.2.4 - TEMPO DE DOENÇA

Quanto ao tempo de doença, variou de 2 a 32 anos, com média de 12.02 anos. Na forma limitada, o tempo médio de doença foi de 15 anos, com desvio padrão de 8.34. Na forma difusa, o tempo médio de doença foi de 6.15 anos, com desvio padrão de 3.47. A distribuição do tempo de doença nas duas formas clínicas está na Tabela 8.

TABELA 8				
CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA : FC - TEMPO DE DOENÇA				
TEMPO DE DOENÇA (ANOS)	PACIENTES	FC	PACIENTES	%
< 5	10	ESl	02	3.57
		ESd	08	14.29
05 - 10	19	ESl	10	17.86
		ESd	09	16.07
11 - 15	11	ESl	08	14.29
		ESd	03	5.35
16 - 20	06	ESl	06	10.71
		ESd	0	0
21 - 25	05	ESl	05	8.93
		ESd	0	0
> 25	05	ESl	05	8.93
		ESd	0	0

V.2.5 - HISTORIA FAMILIAL

Apenas um dos 56 pacientes avaliados neste estudo referiu ter parente consanguíneo de primeiro ou segundo grau com diagnóstico de esclerose sistêmica.

V.3 - CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA QUANTO AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

V.3.1 - SINTOMAS INICIAIS

Dos 36 pacientes com a forma limitada, o fenômeno de Raynaud foi a manifestação inicial em 28 pacientes (77.78%); seguiram-se artralgia de ritmo inflamatório em 5 (13.89%), artrite em dois (5.55%) e disfagia em um (2.78%) (Tabela 10).

Dos 20 pacientes com a forma difusa, o fenômeno de Raynaud foi o sintoma inicial em 6 pacientes (30%); seguiram-se artrite em 5 (25%), artralgia de ritmo inflamatório em 5 (25%) e espessamento cutâneo em 4 (20%) (Tabela 10).

TABELA 10			
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS : SINTOMAS INICIAIS			
SINTOMA INICIAL	PACIENTES	FC	PACIENTES
FENOMENO RAYNAUD	34	ESl	28
		ESd	06
ARTRALGIA INFLAMATORIA	10	ESl	05
		ESd	05
ARTRITE	07	ESl	02
		ESd	05
ESPESSAMENTO CUTANEO	04	ESl	0
		ESd	04
OUTROS	01	ESl	01
		ESd	0

FC = FORMA CLINICA; ESl = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.3.2 - PELE

O escore cutâneo total (ECT) médio na forma limitada foi de 12.86 e, na forma difusa, 34.15.

A distribuição do ECT nas duas formas clínicas está na Tabela 11. Houve correlação estatística entre o $ECT \leq 20$ e a forma limitada e entre o $ECT > 20$ e a forma difusa, utilizando-se a correlação de Sperman.

Todos os 6 pacientes com $ECT > 20$ na forma limitada apresentaram longa duração da doença (tempo médio : 18 anos) e importante espessamento cutâneo em mãos, com garra esclerodérmica.

TABELA 11

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS : ECT - FC

ECT	ESl	%	ESd	%
00 :- 10	13	36.11	0	0
10 :- 20	17	47.22	0	0
20 :- 30	06	16.67	07	35
30 :- 40	0	0	09	45
40 :- 50	0	0	02	10
50 :- 60	0	0	01	05
60 :- 70	0	0	01	05

ECT = ESCORE CUTANEO TOTAL; FC = FORMA CLINICA

ESl = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

Quanto à biópsia de pele, obtida em todos os pacientes, foi observado : grau I em 27 pacientes (48.21%), sendo 20 com ES1 e 7 com ESd; grau II em 22 pacientes (39.29%), sendo 11 com ES1 e 11 com ESd; grau III em 7 pacientes (12.50%), sendo 5 com ES1 e 2 com ESd. Não houve associação estatística entre biópsia de pele e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$). A distribuição das biópsias de pele quanto às formas clínicas está na Tabela 12.

TABELA 12			
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS : FC - BIÓPSIA DE PELE			
FC	GRAU I	GRAU II	GRAU III
ES1	20	11	05
ESd	07	11	02
TOTAL	27	22	07

FC = FORMA CLÍNICA; ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

Comparando-se ECT e biópsia de pele, observou-se associação estatística entre ECT ≤ 20 e grau I e entre ECT > 20 e graus II e III, pelo teste do qui-quadrado ($p \leq 0.05$). A distribuição do ECT quanto às biópsias de pele está na Tabela 13.

TABELA 13				
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS : ECT - BIÓPSIA DE PELE				
ECT	GRAU I	GRAU II	GRAU III	TOTAL
00 - 10	10	02	0	12
10 - 20	09	05	03	17
20 - 30	02	08	03	13
30 - 40	05	04	0	09
40 - 50	01	02	0	03
50 - 60	0	0	01	01
60 - 70	0	01	0	01
TOTAL	27	22	07	56

ECT = ESCORE CUTANEO TOTAL

Quanto A calcinose, foi observada em 25 pacientes (44.64%), sendo 22 com ES1 e 3 com ESd. Dentre os 22 pacientes com ES1 e calcinose, 18 deles tinham mais de 10 anos de duração de doença. Também todos os 3 pacientes com ESd e calcinose tinham mais de 10 anos de doença. Estes resultados demonstram associação estatística entre calcinose e ES1, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p \leq 0.05$).

Quanto as telangiectasias, foram observadas em 34 pacientes (60.71%), sendo 24 com ES1 e 10 com ESd. Não houve associação estatística entre telangiectasia e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$).

Com relação a leucomelanoderma, foi observada em 33 pacientes (58.93%), sendo 13 com ES1 e todos os 20 pacientes com ESd. Nos 13 pacientes com ES1 e leucomelanoderma, as lesões eram localizadas em áreas acometidas (mãos e antebraços). Houve associação estatística entre leucomelanoderma e ESd, pelo teste exato de Fisher ($p \leq 0.05$).

A distribuição da calcinose, telangiectasias e leucomelanoderma em relação às formas clínicas está na Tabela 14.

TABELA 14			
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS : CALCINOSE / TELANGIECTASIA LEUCOMELANODERMIA			
	ES1	ESd	TOTAL
CALCINOSE	22	03	25
TELANGIECTASIA	24	10	34
LEUCOMELANODERMIA	13	20	33

FC = FORMA CLÍNICA; ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.3.3 - VASCULAR

Dos 56 pacientes estudados, todos (100%) apresentavam fenômeno de Raynaud. Nenhum paciente referiu ou apresentou fenômeno tromboembólico.

Quanto ao acometimento vascular, observou-se : grau 1 (microulcerações de polpas digitais) em 38 pacientes (67.86%), sendo 24 com ES1 e 14 com ESd; grau 2 (reabsorção espontânea de falanges distais) em 16 pacientes (28.57%), sendo 12 com ES1 e 4 com ESd; grau 3 (necrose extensa e/ou auto-amputação) em 2 pacientes (3.57%), ambos com ESd. Não houve associação estatística entre grau de acometimento vascular e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$). A distribuição dos graus clínicos de acometimento vascular nas duas formas clínicas da ES está na Tabela 15.

TABELA 15				
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS : FC - VASCULAR				
FC	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	TOTAL
ES1	24	12	0	36
ESd	14	04	02	20
TOTAL	38	16	02	56

FC = FORMA CLÍNICA; ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.3.4 - ARTICULAR

Dos 56 pacientes estudados, 50 (89.28%) referiram queixas articulares. Artralgia de ritmo inflamatório foi queixa clínica de 37 pacientes (66.07%), sendo 27 com ES1 e 10 com ESd. Artrite, predominante em punhos e pequenas articulações das mãos, foi observada em 13 pacientes (23.21%), sendo 4 com ES1 e 9 com ESd. Contraturas articulares (predominantemente mão em garra esclerodérmica) foram observadas em 35 pacientes (62.5%), sendo 18 com ES1 e 17 com ESd. Uma paciente apresentou necrose asséptica de cabeça femoral, necessitando colocação de prótese de quadril. Houve associação estatística entre artrite e ESd, bem como entre contraturas articulares e ESd, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p \leq 0.05$). Não houve associação estatística entre artralgia de ritmo inflamatório e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$). As queixas articulares estão descritas na Tabela 16.

TABELA 16			
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS : FC - ARTICULAR			
	ES1	ESd	TOTAL
ARTRALGIA INFLAMATORIA	27	10	37
ARTRITE	04	09	13
CONTRATURAS ARTICULARES	18	17	35

FC = FORMA CLÍNICA; ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

Na radiografia de mãos e punhos (Tabela 17), foi observado calcinose em 9 pacientes, todos com ES1. A acrosteólise, em graus variados, foi observada em 33 pacientes (58.93%), sendo 19 com ES1 e 14 com ESd. Não foram observadas erosões ósseas nas radiografias de mãos de nenhum dos pacientes estudados. Houve associação estatística entre calcinose e ES1, pelo teste exato de Fisher ($p \leq 0.05$). Não houve associação estatística entre acrosteólise e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$).

Com relação à acrosteólise, foi observada associação estatística com a biópsia de pele graus II e III e com o acometimento vascular graus 2 e 3, pelo teste do qui-quadrado ($p \leq 0.05$).

TABELA 17			
EXAMES SUBSIDIARIOS : FC - RADIOGRAFIA DE MAOS			
	ES1	ESd	TOTAL
ACROSTEOLISE	19	14	33
CALCINOSE	09	0	09
EROSOES OSSEAS	0	0	0

FC = FORMA CLINICA; ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.3.5 - MUSCULO ESQUELETICO

Sete pacientes (12.5%), todos com ESd, referiram fraqueza muscular generalizada. Todos os 7 pacientes apresentavam graus variados de atrofia muscular, com força muscular grau III ou IV em musculaturas proximal e distal. Destes, nenhum fazia uso de corticoterapia em dose maior que 10 mg/dia e apenas 1 paciente estava em uso de penicilamina. Houve associação estatística entre fraqueza muscular generalizada e ESd, pelo teste exato de Fisher ($p < 0.05$). Nenhum cursou com aumento de enzimas musculares durante o período do estudo.

V.3.6 - TRATO GASTROINTESTINAL

V.3.6.1 - ESOFAGO

Dos 56 pacientes estudados, 43 (76.78%) referiram queixa clínica de disfagia, sendo 28 com ES1 e 15 com ESd. Não houve associação estatística entre disfagia e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$). Uma paciente com ES1 e disfagia a alimentos líquidos apresentou estenose esofágica significativa, necessitando de dilatações endoscópicas. Um paciente com ES1 e disfagia a alimentos sólidos queixava-se de regurgitação nasal pós-prandial, na posição de decúbito.

O esofagograma contrastado foi realizado em 55 pacientes; um paciente com ESd faleceu antes da realização do exame. O exame foi considerado normal em 17 pacientes (30.90%), sendo 12 com ES1 e 5 com ESd. Hipomotilidade esofágica foi observada em 38 pacientes (69.10%), sendo 24 com ES1 e 14 com ESd. Não houve associação estatística entre hipomotilidade esofágica e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$). Quanto à dilatação esofágica, foi verificada em 16 pacientes (29.09%), sendo 14 com ES1 e 2 com ESd. Os pacientes com ES1 e dilatação esofágica apresentavam tempo médio de doença de 17.42 anos e ECT médio de 15.93. Houve associação estatística entre a presença de dilatação esofágica ao esofagograma contrastado e a ES1, pelo teste do qui-quadrado ($p < 0.05$). Todos os pacientes com hipomotilidade e dilatação esofágicas ao esofagograma contrastado apresentavam queixa clínica de disfagia. Outros achados foram: hérnia hiatal em 5 pacientes (9.09%), refluxo gastroesofágico em 5 pacientes (9.09%) e divertículo de Zenker em 1 paciente (1.81%). As alterações observadas no esofagograma contrastado estão descritas na Tabela 18.

TABELA 18

EXAMES SUBSIDIARIOS : ESOFAGOGRAMA CONTRASTADO *

	ESl	ESd	TOTAL
NORMAL	12	05	17
RETARDO	24	14	38
RETARDO + DILATAÇÃO	14	02	16
HERNIA HIATAL	02	03	05
REFLUXO GASTROESOFAGICO	03	02	05
DIVERTICULO ZENKER	01	0	01

ESl = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

* 55 pacientes; alguns pacientes apresentaram mais de uma alteração ao exame

V.3.6.2 - ESTOMAGO

Quatro pacientes (7.27%) apresentaram queixa clínica de extrema lentidão na digestão e "empachamento" pós-prandial. Todos eram do sexo feminino, tinham ES1 de longa duração (tempo médio de doença : 20 anos) e ECT médio de 14.75. O E.E.D. (exame radiológico contrastado de esôfago, estômago e duodeno) foi realizado em 55 pacientes; destes, apenas os 4 pacientes acima referidos apresentaram hipotonia gástrica ao exame. Nenhum paciente apresentou evidência radiológica de úlcera gástrica e/ou duodenal.

Síndrome dispéptica foi referida por 15 pacientes (26.78%), sendo 12 com ES1 e 3 com ESd. Endoscopia digestiva (Tabela 19), realizada nestes 15 pacientes, revelou as seguintes alterações : gastrite superficial - 10 pacientes; esofagite moderada - 3 pacientes; gastrite atrófica - 1 paciente; gastrite erosiva - 1 paciente. Nenhum paciente apresentou úlcera gástrica ao exame endoscópico.

TABELA 19

EXAMES SUBSIDIARIOS : ENDOSCOPIA DIGESTIVA

	ES1	ESd	TOTAL
GASTRITE SUPERFICIAL	08	02	10
GASTRITE ATROFICA	01	0	01
GASTRITE EROSIVA	01	0	01
ESOFAGITE	02	01	03
TOTAL	12	03	15

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.3.6.3 - INTESTINO DELGADO

Exame de trânsito intestinal foi realizado em 51 pacientes (91.07%), sendo 33 com ES1 e 18 com ESd. O exame foi considerado normal em 48 pacientes (94.11%) (Tabela 20). Apenas 2 pacientes (3.57%) apresentaram diminuição da motilidade e dilatação de alças intestinais. Estes 2 pacientes referiam queixa clínica de diarreia (3 - 5 evacuações/dia, com fezes pastosas e semi-líquidas), eram do sexo feminino, tinham ES1 de mais de 15 anos de evolução, ECT médio 16 e apresentavam alteração da motilidade esofágica e gástrica ao E.E.D. Uma paciente, assintomática do ponto de vista intestinal, apresentou alterações radiológicas compatíveis com doença inflamatória intestinal; biópsia intestinal revelou processo inflamatório crônico erosivo, compatível com doença de Crohn.

TABELA 20

EXAMES SUBSIDIARIOS : TRANSITO INTESTINAL

	ES1	ESd	TOTAL
NORMAL	30	18	48
RETARDO + DILATAÇÃO	02	0	02
D.I.I.	01	0	01
TOTAL	33	18	51

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

DII = DOENÇA INFLAMATORIA INTESTINAL

V.3.6.4 - INTESTINO GROSSO

Dos 56 pacientes estudados, 9 (16.07%) apresentaram queixa clínica de constipação intestinal, sendo 5 com ES1 e 4 com ESd. Não houve associação estatística entre constipação intestinal e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$). Duas pacientes com ES1 queixaram-se de diarreia (ver item V.3.6.3).

O enema opaco (Tabela 21) foi realizado em 50 pacientes (89.28%), sendo 32 com ES1 e 18 com ESd. Nenhum exame revelou distúrbio de motilidade e/ou dilatação colônicas, bem como presença de pseudodivertículos. Nove pacientes (18%) tiveram diagnóstico de doença diverticular do cólon, sendo 8 com ES1 e 1 com ESd. Houve associação estatística entre o achado radiológico de doença diverticular do cólon e ES1, pelo teste exato de Fisher ($p \leq 0.05$). Não foi observada associação estatística entre doença diverticular do cólon e queixa clínica de constipação intestinal, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$).

TABELA 21			
EXAMES SUBSIDIARIOS : ENEMA OPACO			
	ES1	ESd	TOTAL
NORMAL	24	17	41
RETARDO + DILATAÇÃO	0	0	0
D.D.C.	08	01	09
PSEUDO DIVERTICULOS	0	0	0
TOTAL	32	18	50

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

DDC = DOENÇA DIVERTICULAR DO COLON

V.3.7 - TRATO RESPIRATORIO

Dos 56 pacientes estudados, 44 (78.57%) apresentaram queixa clínica de dispnéia (variando de médios esforços até o repouso), sendo 27 com ES1 e 17 com ESd. Nenhum paciente queixou-se de dor torácica tipo pleural. Quadro clínico de pneumonia ocorreu 23 vezes em 18 pacientes (32.14%), sendo 11 com ES1 e 7 com ESd; houve remissão com antibioticoterapia em todos os casos, não ocorrendo nenhum óbito.

Radiografia de tórax (Tabela 22) foi realizada em todos os pacientes; o exame foi considerado normal em 31 pacientes (55.36%), sendo 21 com ES1 e 10 com ESd. Infiltrado intersticial pulmonar (em bases, podendo chegar até campos médios) foi observado em 20 pacientes (35.71%), sendo 12 com ES1 e 8 com ESd; todos tinham queixa de dispnéia aos esforços. Não houve associação estatística entre infiltrado intersticial pulmonar observado à radiografia de tórax e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$). Dos 18 pacientes que tiveram episódios de pneumonia, 12 apresentavam previamente infiltrado intersticial pulmonar à radiografia de tórax. Cardiomegalia foi observada em 7 pacientes (12.5%), sendo 3 com ES1 e 4 com ESd. Derrame pleural ocorreu em 2 pacientes (3.57%).

TABELA 22			
EXAMES SUBSIDIARIOS : RADIOGRAFIA DE TORAX *			
	ES1	ESd	TOTAL
NORMAL	21	10	31
INFILTRADO INTERSTICIAL	12	08	20
PNEUMONIA	11	07	18
CARDIOMEGALIA	03	04	07
DERRAME PLEURAL	01	01	02

* Alguns pacientes apresentaram mais de uma alteração ao exame.

A prova de função pulmonar (PFP) (Tabela 23) foi realizada em 52 pacientes (92.85%); quatro pacientes (7.15%) não conseguiram realizar o exame, sendo 2 por causa de dispnéia intensa e 2 devido à microstomia, que impedia adaptação do bocal para exame. A PFP foi considerada normal em 17 pacientes (32.69%), sendo 13 com ES1 e 4 com ESd. Destes 52 pacientes, 28 (53.85%) apresentaram defeito ventilatório restritivo, sendo 15 com ES1 e 13 com ESd. Todos os pacientes com defeito ventilatório restritivo à PFP apresentavam queixa clínica de dispnéia; dos 20 pacientes com infiltrado intersticial pulmonar à radiografia de tórax, 18 tinham defeito ventilatório restritivo à PFP e 2 não conseguiram realizar o exame, devido à dispnéia. Não houve associação estatística entre defeito restritivo à PFP e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p > 0.05$). Houve associação estatística entre defeito restritivo à PFP e infiltrado intersticial pulmonar à radiografia de tórax, pelo teste exato de Fisher ($p < 0.05$). Todos os 18 pacientes que apresentaram episódios de pneumonia, durante o período do estudo, apresentavam defeito restritivo à PFP. Sete pacientes (13.46%) apresentaram defeito ventilatório obstrutivo à PFP, sendo 6 com ES1 e 1 com ESd. Todos referiam queixa clínica de dispnéia aos esforços e nenhum apresentou infiltrado intersticial pulmonar à radiografia de tórax. Não houve associação estatística entre defeito obstrutivo à PFP e forma clínica, bem como entre defeito obstrutivo e tabagismo, pelo teste exato de Fisher ($p > 0.05$).

TABELA 23			
EXAMES SUBSIDIARIOS : PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR			
	ES1	ESd	TOTAL
NORMAL	13	04	17
DEFEITO RESTRITIVO	15	13	28
DEFEITO OBSTRUTIVO	06	01	07
TOTAL	34	18	52

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

Considerando-se como doença pulmonar restritiva (DPR) aqueles pacientes com infiltrado intersticial pulmonar à radiografia de tórax somados aqueles com defeito ventilatório restritivo à PFP, houve 30 pacientes (53.57%) com DPR, sendo 15 com ES1 e 15 com ESd. Não houve associação entre DPR e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$).

Quanto às variáveis epidemiológicas e clínicas, pode-se observar, em relação à doença pulmonar restritiva :

. Sexo : 22 pacientes eram do sexo feminino e 8 do sexo masculino. Houve associação estatística entre sexo masculino e DPR, pelo teste do qui-quadrado ($p \leq 0.05$).

. Raça : 22 pacientes eram caucasóides e 8 não caucasóides. Não houve associação estatística entre raça e DPR, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p > 0.05$).

. Idade de início : a média de idade de início foi de 36.67 anos (contra 34.00 anos nos indivíduos sem DPR). Não houve diferença estatística quanto à idade de início entre pacientes com e sem DPR, pelo teste t de Student ($p > 0.05$). No sexo feminino, a média de idade de início foi de 34.22 anos (contra 33.84 anos nas mulheres sem DPR) e, no sexo masculino, 43.37 anos (contra 45.00 anos no único homem sem DPR). Não houve diferença estatística quanto à idade de início entre pacientes com e sem DPR, no sexo masculino e no sexo feminino, pelo teste de Mann-Whitney ($p > 0.05$).

. Tempo de doença : o tempo médio de doença foi de 10.43 anos nos indivíduos com DPR e de 13.08 anos naqueles sem DPR. Não houve diferença estatística quanto ao tempo de doença entre pacientes com e sem DPR, pelo teste t de Student ($p > 0.05$). Quanto à forma clínica, o tempo médio de doença foi de 14.31 anos na ES1 (contra 15.55 anos nos pacientes sem DPR) e, na ESd, 6.00 anos (contra 6.50 anos nos indivíduos sem DPR). Não houve diferença estatística quanto ao tempo de doença entre pacientes com e sem DPR, em relação às formas clínicas, pelo teste de Mann-Whitney ($p > 0.05$).

. Tabagismo : 12 pacientes (21.42%) referiram ser tabagistas. Destes, 8 pacientes desenvolveram DPR. Não houve associação estatística entre DPR e tabagismo, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$).

. ECT : O ECT médio nos pacientes com DPR foi de 24.07, enquanto que, nos pacientes sem DPR, foi de 16.85; este resultado mostrou-se estatisticamente significativo pelo teste de Mann-Whitney ($p < 0.05$). Quanto à forma clínica, o ECT médio foi de 15 na ES1 (contra 15.55 nos pacientes sem DPR) e 32.67 na ESd (contra 31 nos indivíduos sem DPR). Não houve diferença estatística quanto ao ECT entre pacientes com e sem DPR, em relação às formas clínicas, pelo teste de Mann-Whitney ($p > 0.05$).

Sinais de hipertensão pulmonar (HP) ao ecocardiograma com Doppler foram observados em 19 pacientes (33.92%), sendo 14 com ES1 e 5 com ESd. Todos apresentavam queixa clínica de dispnéia progressiva aos esforços. Não houve associação estatística entre HP e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$).

Dos 19 pacientes com HP, 14 (73.68%) apresentavam doença pulmonar restritiva. Os outros 5 pacientes (26.32%) foram considerados como HP primária da ES; todos eram da forma limitada, sexo feminino, 4 caucasóides e 1 não caucasóide, tempo médio de doença 14.4 anos, média de idade de início 36.8 anos e ECT médio 13. Houve associação estatística entre HP ao ecocardiograma com Doppler e tabagismo, pelo teste do qui-quadrado ($p \leq 0.05$). Houve tendência à associação estatística entre HP ao ecocardiograma com Doppler e doença pulmonar restritiva, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($0.05 < p \leq 0.10$). Os dados referentes à hipertensão pulmonar na ES estão descritos na Tabela 24.

TABELA 24

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS : HIPERTENSÃO PULMONAR

	ES1	ESd	TOTAL
HP PRIMARIA	05	0	05
HP SECUNDARIA	09	05	14
TOTAL	14	05	19

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

Prova de difusão do monóxido de carbono (CO) foi realizada em 36 pacientes (64.28%), sendo 26 com ES1 e 10 com ESd; destes, 7 pacientes (4 com ES1 e 3 com ESd) não conseguiram fazer o exame, sendo 5 por dispnéia e 2 por inadaptação do bocal para exame. A quebra do aparelho impediu a realização do exame nos demais pacientes.

A difusão de CO mostrou-se normal em 14 pacientes, sendo 13 com ES1 e 1 com ESd. Foi considerado diminuído em 15 pacientes, sendo 9 com ES1 e 6 com ESd. Não foi observada associação estatística entre prova de difusão de CO diminuída e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$). As alterações observadas na prova de difusão de CO estão descritas na Tabela 25.

TABELA 25			
EXAMES SUBSIDIARIOS : DIFUSAO DE CO			
	ES1	ESd	TOTAL
NORMAL	13	01	14
DIMINUIDO	09	06	15
NAO CONSEGUIRAM	04	03	07
TOTAL	26	10	36

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

Dos 19 pacientes com hipertensão pulmonar (HP) ao ecocardiograma com Doppler, 15 realizaram difusão de CO, 3 não conseguiram fazer o exame por dispnéia e 1 faleceu antes da realização do exame. Observou-se que, nos pacientes com HP e DPR, todos os 11 pacientes avaliados apresentaram difusão de CO diminuída. Quatro das 5 pacientes com HP sem DPR apresentaram difusão de CO normal (Tabela 26). Houve associação estatística entre difusão de CO diminuída e HP com DPR, pelo teste exato de Fisher ($p \leq 0.05$).

Dos 16 pacientes com DPR sem HP ao ecocardiograma com Doppler, 4 realizaram difusão de CO, sendo observado difusão diminuída em 2 e normal nos outros 2. Dos 21 pacientes restantes sem DPR e/ou HP, 9 realizaram difusão de CO, considerado normal em 8 e diminuído em 1.

TABELA 26

EXAMES SUBSIDIARIOS : DIFUSAO DE CO - HP

	HP ISOLADA	HP + DPR	TOTAL
NORMAL	04	0	04
DIMINUIDA	0	11	11
NAO CONSEGUIRAM	01	03	04
TOTAL	05	14	19

HP = HIPERTENSAO PULMONAR; DPR = DOENÇA PULMONAR RESTRITIVA

V.3.8 - CORAÇÃO

Dos 56 pacientes estudados, apenas 7 (12.5%) manifestaram queixa clínica cardíaca. Destes, 6 pacientes queixaram-se de distúrbios do ritmo cardíaco; ECG convencional realizado nestes pacientes revelou arritmia supraventricular polifocal em 4 casos e taquicardia paroxística nos outros dois. Dois pacientes (3.57%) desenvolveram quadro de insuficiência cardíaca congestiva, associada à arritmia cardíaca (extrassístolia supraventricular polifocal). Ambos eram da forma difusa, 1 do sexo masculino e 1 do sexo feminino, caucasóides, e evoluíram para óbito por complicações cardíacas. Necrópsia realizada num destes pacientes revelou extensa fibrose miocárdica, com necrose em banda de fibras musculares, associado a espessamento de camada íntima de algumas artérias. Um paciente cursou com isquemia miocárdica sintomática durante quadro de insuficiência renal aguda devido à crise renal esclerodérmica, evoluindo para óbito. Necrópsia revelou hipoplasia de artéria coronária direita e obstrução de 30% em artéria coronária descendente anterior esquerda, sem áreas de fibrose miocárdica.

Todos os pacientes realizaram eletrocardiograma (ECG) convencional (Tabela 27). Este foi considerado normal em 40 pacientes (71.42%), sendo 24 com ES1 e 16 com ESd. Alterações eletrocardiográficas foram observadas em 16 pacientes (28.58%), a saber :

. Aumento de câmaras cardíacas : 9 pacientes (16.07%), sendo 7 com ES1 e 2 com ESd. As alterações observadas foram : aumento cardíaco global - 1; aumento de câmaras esquerdas - 6; aumento de câmaras direitas - 2.

. Distúrbios do ritmo : 8 pacientes (14.28%), sendo 6 com ES1 e 2 com ESd. As alterações encontradas foram : extrassístolia supraventricular - 4; taquicardia paroxística - 2; bloqueio de ramo de 1o. grau - 1; hemibloqueio anterior esquerdo - 1.

. Isquemia miocárdica : 3 pacientes (5.35%). Todos apresentavam ESd, sendo dois do sexo masculino e um do sexo feminino, dois caucasóides e um não-caucasóide.

TABELA 27

EXAMES SUBSIDIARIOS : ELETROCARDIOGRAMA *

	ES1	ESd	TOTAL
NORMAL	24	16	40
AUMENTO CAMARAS CARDIACAS	07	02	09
DISTURBIOS DO RITMO	06	02	08
ISQUEMIA MIOCARDICA	0	03	03

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

* Alguns pacientes apresentaram mais de uma alteração ao exame

O ecocardiograma com Doppler foi realizado em 55 pacientes (98.21%); 1 paciente com ES1 faleceu antes da realização do exame. O ecocardiograma foi considerado normal em 21 pacientes (38.18%), sendo 13 com ES1 e 8 com ESd. Dentre as alterações ecocardiográficas encontradas, destacam-se :

. Hipertensão pulmonar : 19 pacientes (ver item V.3.7).

. Distúrbio valvular : 16 pacientes (29.09%), sendo 8 com ES1 e 8 com ESd. Os distúrbios valvulares encontrados foram : prolapso mitral - 7; insuficiência tricúspide - 5; insuficiência mitral - 3; regurgitação mitral - 2; regurgitação tricúspide - 1; insuficiência aórtica - 1; regurgitação aórtica - 1.

. Derrame pericárdico : 9 pacientes (16.36%), sendo 5 com ES1 e 4 com ESd. Oito destes pacientes eram assintomáticos e apresentavam pequeno derrame. Uma paciente com ESd cursou com derrame pericárdico volumoso (14 mm de espessura), associado à insuficiência cardíaca congestiva e arritmia cardíaca, evoluindo para óbito.

. Hipertrofia de câmaras cardíacas : 9 pacientes (16.36% , sendo 7 com ES1 e 2 com ESd. A hipertrofia era de câmaras esquerdas em 6 pacientes, de câmaras direitas em 2 e global em 1 paciente.

. Hipocontratilidade septal : observada em 2 pacientes (3.63%) com queixa clínica e achado eletrocardiográfico de isquemia miocárdica.

. Aneurisma apical : 1 paciente (1.81%) com ES1.

Os achados ecocardiográficos estão colocados na Tabela 25.

TABELA 28

EXAMES SUBSIDIARIOS : ECOCARDIOGRAMA COM DOPPLER *

	ES1	ESd	TOTAL
NORMAL	13	08	21
HIPERTENSAO PULMONAR	14	05	19
DISTURBIO VALVULAR	08	08	16
DERRAME PERICARDICO	05	04	09
HIPERTROFIA CAMARAS	07	02	09
HIPOCONTRATILIDADE SEPTAL	0	02	02
ANEURISMA APICAL	01	0	01

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

* 55 PACIENTES; alguns pacientes apresentaram mais de uma alteração ao exame

V.3.9 - TRATO URINARIO

Dos 56 pacientes estudados, apenas 2 (3.57%) desenvolveram insuficiência renal aguda, caracterizando a crise renal esclerodérmica, evoluindo para óbito em 8 semanas. Ambos eram da forma difusa e não caucasóides, 1 do sexo masculino e 1 do sexo feminino, com tempo de doença inferior a 5 anos, idade de início da doença 40 anos e ECT = 32. Necrópsia realizada num destes pacientes revelou endarterite produtiva de arteríolas renais, com áreas de necrose fibrinóide e fibroelastose em paredes arteriais, associado à presença de fibrose renal intersticial. Nenhum paciente evoluiu para insuficiência renal crônica. Houve 15 episódios de infecção urinária em 10 pacientes (17.85%), sendo 6 com ES1 e 4 com ESd. O agente etiológico foi a *Escherichia coli* em 14 casos e, no caso restante, *Proteus mirabilis*; houve remissão completa com antibioticoterapia adequada em todos os casos. Hipertensão arterial foi observada em 7 pacientes (12.5%), sendo 2 com ES1 e 5 com ESd. Houve tendência à associação estatística entre hipertensão arterial e ESd, pelo teste exato de Fisher ($0.05 < p \leq 0.10$).

Nenhum paciente apresentou hematúria e/ou proteinúria ao exame de urina tipo I, bem como proteinúria de 24 horas $> 0.1g$, durante o período do estudo. Leucocitúria sintomática foi observada em 10 pacientes (17.85%), sendo 6 com ES1 e 4 com ESd, diagnosticados como infecção urinária através de urocultura. Clearance de creatinina diminuído foi observado em 11 pacientes (19.64%), sendo 6 com ES1 e 5 com ESd. Houve associação estatística entre hipertensão arterial e clearance de creatinina diminuído, pelo teste do qui-quadrado ($p \leq 0.05$). Não houve associação estatística entre diminuição do clearance de creatinina e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$).

Cintilografia renal com tecnécio 99-DTPA (Tabela 29) foi realizada em 26 pacientes (46.42%), sendo 18 com ES1 e 8 com ESd. A suspensão dos convênios externos para cintilografia no HC-UNICAMP impediu a realização dos exames nos pacientes restantes. O exame foi considerado normal em 10 pacientes, sendo 8 com ES1 e 2 com ESd. Déficit de excreção foi observado em 3 pacientes, sendo 2 com ES1 e 1 com ESd. Déficit de captação e excreção do radiofármaco foi observado em 13 pacientes, sendo 8 com ES1 e 5 com ESd. Não foi observada associação estatística entre cintilografia renal alterada e forma clínica, hipertensão arterial e diminuição do clearance de creatinina, pelo teste exato de Fisher ($p > 0.05$).

TABELA 29

EXAMES SUBSIDIARIOS : CINTILOGRAFIA RENAL

	ESl	ESd	TOTAL
NORMAL	08	02	10
DEFICIT EXCREÇÃO	02	01	03
DEFICIT CAPTAÇÃO/EXCREÇÃO	08	05	13
TOTAL	18	08	26

ESl = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.3.10 - ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

Dos 56 pacientes estudados, nenhum apresentou acidente vascular cerebral e/ou neuropatia periférica ou craniana, durante o período do estudo. Os dois pacientes que cursaram com crise renal esclerodérmica apresentaram convulsões tônico-clônicas generalizadas na fase terminal da doença, atribuídas à insuficiência renal refratária à terapêutica medicamentosa e dialítica.

V.3.11 - ASSOCIAÇÃO COM NEOPLASIA

Dentre os 56 pacientes estudados, apenas um (1.78%) desenvolveu neoplasia. Trata-se de uma paciente caucasóide com ESl de 29 anos de evolução, tratada previamente com penicilamina e ciclofosfamida endovenosa, que desenvolveu um linfoma não-Hodgkin tipo Burkitt de alto grau de malignidade. Tratada com esquema quimioterápico, apresenta-se com doença controlada após 12 meses.

V.3.12 - HISTORIA OBSTETRICA

Informações sobre a história obstétrica foram obtidas de todas as 47 pacientes do sexo feminino (Tabela 30). Destas, 11 pacientes (23.40 %) não engravidaram, sendo 6 com ES1 e 5 com ESd. Apenas uma destas 11 pacientes referiu ter tentado engravidar, sem sucesso. As restantes 36 pacientes (76.60 %), sendo 25 com ES1 e 11 com ESd, totalizaram 129 gestações, com média de 3.58 gestações/paciente. Das 129 gestações, 96 (74.42 %) ocorreram antes do início da doença e 33 (25.58 %) após o início da ES. Houve 18 abortos espontâneos (13.95 %), sendo apenas 5 após instalada a ES. Houve 4 partos gemelares, em pacientes com ES1. Durante o período do estudo, duas pacientes, sendo uma com ES1 e outra com ESd, engravidaram; a gestação transcorreu sem intercorrências em ambas, que deram a luz a duas crianças normais. Não foi possível obter informações fidedignas sobre prematuridade e baixo peso ao nascimento. Nenhuma paciente referiu piora da doença durante a gestação. Não foi encontrada diferença estatística na história obstétrica em relação às formas clínicas da ES.

Excluindo-se as pacientes com menopausa após cirurgia obstétrica, 18 pacientes atingiram menopausa natural (38.30 %). A média de idade de menopausa foi de 45.94 anos. Destas 18 mulheres menopausadas, 17 tinham ES1 e apenas uma tinha ESd.

TABELA 30				
HISTORIA OBSTETRICA				
FC	GESTANTES	GESTAÇÕES	PARTOS	ABORTOS
ES1	25	96 Pré 69 ----- Pós 26	* 87	12 Pré 08 ----- Pós 04
ESd	11	34 Pré 27 ----- Pós 07	28	06 Pré 05 ----- Pós 01

* Incluindo 4 partos gemelares

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA; FC = FORMA CLINICA

V.3.13 - OBITOS

Dos 56 pacientes estudados, 7 (12.5%) evoluíram para óbito, sendo 3 com ES1 e 4 com ESd, 3 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, 5 caucasóides e 2 não-caucasóides. Houve associação estatística entre sexo masculino e pior prognóstico, pelo teste do qui-quadrado ($p \leq 0.05$). Não houve associação estatística entre pior prognóstico e forma clínica e raça, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p > 0.05$). Nos pacientes com ES1 falecidos, o tempo médio de doença foi de 13.7 anos, o ECT médio 14.3, sendo um deles ACA positivo. Já nos pacientes com ESd falecidos, o tempo médio de doença foi de 6.5 anos, o ECT médio 41.7, sendo um deles anti-Scl 70 positivo. Não foi observada associação estatística, quanto ao pior prognóstico, avaliando-se as variáveis tempo de doença e ECT médio (pelo teste de Mann-Whitney) e presença de anticorpo anti-centrômero e anti-Scl 70 (pelo teste exato de Fisher), nas duas formas clínicas da ES.

Os três pacientes com ES1 faleceram de insuficiência respiratória, devido à fibrose pulmonar extensa, associada a hipertensão pulmonar em dois pacientes. Em nenhum dos casos foi permitida necrópsia.

Dos quatro pacientes com ESd, dois morreram devido à insuficiência cardíaca congestiva, associada à arritmia cardíaca. Necrópsia realizada num destes pacientes revelou envolvimento orgânico difuso, com extensa fibrose miocárdica, associada à fibrose intimal de arteríolas e artérias de pequeno e médio calibres em pulmões, rins, esôfago e pele, fibrose intersticial pulmonar e parietal esofagiana, gangrena extensa de extremidades, ascite e derrame pleural volumosos e congestão hepática passiva crônica. Os outros dois morreram devido à crise renal esclerodérmica. Necrópsia num destes pacientes revelou alterações renais agudas (necrose fibrinóide) e crônicas (endarterite produtiva e fibroelastose) em arteríolas renais, associada à fibrose intersticial; outros achados incluíram fibrose de parede esofágica, pericardite fibrinosa, hipoplasia de artéria coronária direita e obstrução de 30% em artéria coronária descendente anterior esquerda, ascite e edema cerebral volumosos e broncopneumonia bilateral.

V.4 - CARACTERIZAÇÃO DA CASUISTICA QUANTO AS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

V.4.1 - FATOR ANTINUCLEAR (FAN)

O FAN foi positivo em 46 pacientes (82.14%), sendo 28 com ES1 e 18 com ESd. Diferentes padrões de FAN foram observados (Tabela 31). Houve associação estatística entre o padrão centromérico e a forma limitada, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p \leq 0.05$). Quanto aos outros padrões de FAN, não foi observada associação estatística com as formas clínicas, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$).

TABELA 31				
PADROES DE FAN				
PADRAO	ES1	ESd	TOTAL	%
N + P	05	08	13	28.26
P	06	04	10	21.74
C	10	0	10	21.74
H	04	03	07	15.22
N	02	02	04	8.70
P + H	01	0	01	2.17
N + H	0	01	01	2.17

N = NUCLEOLAR; P = PONTILHADO; C = CENTROMERICO; H = HOMOGENEO

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

V.4.2 - ANTI-Scl 70 (ANTI-TOPOISOMERASE I)

O anticorpo anti-Scl 70, pesquisado em todos os pacientes, foi positivo em 14 casos (25%), sendo 6 com ES1 e 8 com ESd (Tabela 32). Não houve associação estatística entre anti-Scl 70 e forma clínica, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p > 0.05$).

TABELA 32			
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS : Scl 70 - FC			
Scl 70	ES1	ESd	TOTAL
POSITIVO	06	08	14
NEGATIVO	30	12	42

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA; FC = FORMA CLINICA

Com respeito As variáveis demográficas (Tabela 33), não foi observada associação estatística entre Scl 70 e sexo e raça, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p > 0.05$). O tempo médio de doença foi de 7.75 anos na ESd e 18.83 anos na ES1, não diferindo estatisticamente do tempo médio de doença nos pacientes anti-Scl 70 negativos, nas duas formas clínicas, pelo teste t de Student ($p > 0.05$). A média de idade de início nos pacientes anti-Scl 70 positivos foi de 35.83 anos na ES1 e de 34.75 anos na ESd, não diferindo estatisticamente da média de idade de início nos pacientes anti-Scl 70 negativos, nas duas formas clínicas, pelo teste t de Student ($p > 0.05$).

TABELA 33			
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS : Scl 70			
Scl 70		POSITIVO	NEGATIVO
SEXO	FEMININO	11	36
	MASCULINO	03	06
RAÇA	C	12	32
	NC	02	10
TEMPO DE DOENÇA (ANOS)	ES1	18.83	14.23
	ESd	7.75	5.08
IDADE DE INICIO (ANOS)	ES1	35.83	36.73
	ESd	34.75	33.00

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

C = CAUCASOIDE; NC = NAO CAUCASOIDE

Quanto ao comprometimento cutâneo, houve correlação estatística entre ECT > 20 e anti-Scl 70 positivo, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p \leq 0.05$). O ECT médio nos pacientes anti-Scl 70 positivos foi de 18.66 na ES1 e de 28.87 na ESd (Tabela 34).

Houve tendência à associação estatística entre anti-Scl 70 positivo e biópsia de pele graus II e III, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($0.05 < p \leq 0.10$). Houve também associação estatística entre o anti-Scl 70 positivo e a presença de acrosteólise à radiografia de mãos, pelo teste exato de Fisher ($p \leq 0.05$) (Tabela 34).

Não foi observada associação estatística entre anti-Scl 70 positivo e calcinose, telangiectasia e comprometimento vascular, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$) (Tabela 34).

TABELA 34			
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS : Scl 70 - PELE			
Scl 70		POSITIVO	NEGATIVO
ECT MEDIO	ES1	18.66	11.70
	ESd	28.87	37.66
BIÓPSIA DE PELE	GRAU I	04	23
	GRAUS II/III	10	19
ACROSTEOLISE		12	21
CALCINOSE		08	17
TELANGIECTASIA		08	26

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

ECT = ESCORE CUTANEO TOTAL

Comparando-se a presença do anti-Scl 70 com o acometimento visceral (Tabela 35), não foi observada associação estatística com comprometimento esofágico, doença pulmonar restritiva, hipertensão pulmonar, distúrbio do ritmo cardíaco, diminuição da função renal e cintilografia renal alterada, pelo teste do qui-quadrado ($p > 0.05$).

TABELA 35

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS : Scl 70 - VISCERAS

Scl 70	POSITIVO	NEGATIVO
HIPOMOTILIDADE ESOFAGICA	10	28
DOENÇA PULMONAR RESTRITIVA	10	20
HIPERTENSAO PULMONAR	05	14
DISTURBIO RITMO CARDIACO	0	08
DIMINUIÇÃO FUNÇÃO RENAL	01	10
CINTILOGRAFIA RENAL ALTERADA	05	11

V.4.3 - ANTICORPO ANTI-CENTROMERO

O anticorpo anti-centrômero (ACA) foi considerado positivo em 10 pacientes (17.85%), sendo todos com ES1. Nenhum paciente ACA positivo pertencia a forma difusa da ES. Houve associação estatística entre ACA positivo e ES1, pelo teste exato de Fisher ($p \leq 0.05$) (Tabela 36).

TABELA 36			
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS : ACA - FC			
ACA	ES1	ESd	TOTAL
POSITIVO	10	0	10
NEGATIVO	26	20	46

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA; FC = FORMA CLINICA

Com respeito às variáveis demográficas (Tabela 37), não foi observada associação estatística entre ACA e sexo (pelo teste exato de Fisher) e raça (teste do qui-quadrado) ($p > 0.05$). O tempo médio de doença nos pacientes ACA positivos foi de 18 anos (contra 13.26 anos naqueles ACA negativos) e a média de idade de início foi de 40.70 anos (contra 35 anos naqueles ACA negativos). A média de idade de início e o tempo de doença não diferiram estatisticamente nos pacientes ACA positivos comparados aos ACA negativos, pelo teste t de Student ($p > 0.05$). Para efeito de tempo de doença e idade de início, foram calculados somente os pacientes com ES1, em virtude de não ocorrer ACA positivo na ESd.

TABELA 37			
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS : ACA			
ACA		POSITIVO	NEGATIVO
SEXO	FEMININO	10	37
	MASCULINO	0	09
RAÇA	C	08	36
	NC	02	10
TEMPO DE DOENÇA (ANOS)	ES1	18.00	13.26
IDADE DE INICIO (ANOS)	ES1	40.70	35.00

ES1 = FORMA LIMITADA; ESd = FORMA DIFUSA

C = CAUCASOIDE; NC = NAO CAUCASOIDE

Quanto ao comprometimento cutâneo (Tabela 38), houve correlação estatística entre ECT ≤ 20 e ACA positivo, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p \leq 0.05$). O ECT médio nos pacientes ACA positivos foi de 13, contra 12.80 nos pacientes com ES1 ACA negativos. Houve associação estatística entre ACA positivo e calcinose, pelo teste exato de Fisher ($p \leq 0.05$). Quanto à telangiectasia, houve tendência à associação estatística com ACA positivo, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($0.05 < p \leq 0.10$). Não houve associação estatística entre ACA e biópsia de pele, acrosteólise à radiografia de mãos e alterações vasculares, pelo teste de qui-quadrado com correção de Yates ($p > 0.05$).

TABELA 38

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS : ACA - PELE

ACA		POSITIVO	NEGATIVO
ECT MEDIO	ES1	13.00	12.80
BIOPSIA DE PELE	GRAU I	05	22
	GRAUS II/III	05	24
ACROSTEOLISE		07	26
CALCINOSE		10	15
TELANGIECTASIA		09	25

ES1 = FORMA LIMITADA; ECT = ESCORE CUTANEO TOTAL

Comparando-se a presença do ACA com o acometimento visceral (Tabela 39), não foi observada associação estatística com alterações esofágicas, doença pulmonar restritiva, hipertensão pulmonar, distúrbio do ritmo cardíaco, diminuição da função renal e cintilografia renal alterada, pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p > 0.05$).

TABELA 39		
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS : ACA - VISCERAS		
ACA	POSITIVO	NEGATIVO
HIPOMOTILIDADE ESOFAGICA	07	31
DOENÇA PULMONAR RESTRITIVA	04	26
HIPERTENSAO PULMONAR	03	16
DISTURBIO RITMO CARDIACO	03	05
DIMINUIÇÃO FUNÇÃO RENAL	04	07
CINTILOGRAFIA RENAL ALTERADA	02	14

V.4.4 - OUTROS AUTO-ANTICORPOS

O anticorpo anti-RNP foi positivo, em título menor que 1/1000, em 2 pacientes (3.57%) com ES1. Os anticorpos anti-Sm e anti-La foram negativos em todos os pacientes. O anticorpo anti-Ro foi positivo em 5 pacientes (8.92%), sendo 1 com ES1 e 4 com ESd. Os pacientes anti-Ro positivos com ESd eram caucasóides, 3 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com tempo médio de doença 7 anos, média de idade de início 38 anos e ECT médio 33; quanto ao comprometimento visceral, apresentavam: hipomotilidade esofágica - 2; doença pulmonar restritiva - 2; hipertensão pulmonar - 2; distúrbio do ritmo cardíaco - 1; diminuição da função renal - 1; cintilografia renal alterada - 1.

V.4.5 - ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Manifestações hematológicas foram pouco frequentes nos 56 pacientes estudados. Anemia leve (com níveis de hemoglobina variando entre 9.0 e 10.5 g/dl) foi observada em 4 pacientes (7.14%), sendo 2 com ES1 e 2 com ESd. Leucopenia foi observada em 2 pacientes (3.57%) com ES1, em uso de ciclofosfamida endovenosa para tratamento de doença pulmonar restritiva; houve reversão da leucopenia após suspensão temporária da droga. Não foi observada anemia hemolítica, plaquetopenia ou aplasia de medula.

Quanto ao VHS, manteve-se elevado, em níveis basais acima de 20 mm, durante o período de estudo, em 36 pacientes (64.28%), sendo 16 com ES1 e todos os 20 com ESd. Os níveis de complemento (total, C3 e C4) foram normais em todos os pacientes. A pesquisa de fator reumatóide e células LE resultou negativa em todos os pacientes estudados.

DISCUSSAO

VI - DISCUSSÃO

VI.1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

A esclerose sistêmica (ES) é geralmente considerada como uma doença grave e estigmatizante, de tratamento restrito e pouco eficaz. Este quadro sombrio somente poderá ser alterado a partir do momento em que o seu diagnóstico tornar-se mais precoce, permitindo uma intervenção terapêutica anterior ao estabelecimento de uma fibrose maciça a nível de pele e/ou vísceras. Essencial também é o estabelecimento de fatores prognósticos da doença, notadamente com respeito ao envolvimento visceral, principal causa de morte na ES. Em razão destas necessidades, o presente trabalho buscou apresentar e analisar a experiência obtida no estudo da ES na disciplina de Reumatologia da FCM-UNICAMP, que resultou na proposição de um protocolo de investigação levado a termo nos anos de 1991 e 1992. Trata-se de um estudo transversal, realizado num período de dois anos, que pretendeu fazer uma avaliação abrangente, adequada às realidades nacionais, das principais manifestações clínicas e laboratoriais da ES.

VI.2 - CRITERIOS DIAGNOSTICOS E DE CLASSIFICAÇÃO

Para participação no estudo, foram considerados apenas os pacientes com diagnóstico de ES pelos critérios de RODNAN e colaboradores (1980), devido à sua grande sensibilidade e especificidade; é importante frisar que a esclerodactilia isolada não estabelece diagnóstico de ES, necessitando da concomitância de outras manifestações (fibrose pulmonar em bases e microúlcerações de polpas digitais ou reabsorção de falanges distais) para a confirmação diagnóstica. Observados os critérios de inclusão e exclusão, pudemos acompanhar 56 pacientes com ES num período de dois anos; comparando-se com as casuísticas da literatura, que raramente ultrapassam uma centena de casos num único serviço universitário (GIORDANO *et alii*, 1986; LALLY *et alii*, 1988; AKESSON & WOLLHEIM, 1989; CZIRJAK *et alii*, 1989), o número de pacientes avaliados foi considerado adequado.

Quanto aos critérios de classificação da doença, a opção pelo modelo de LeROY e colaboradores (1988) baseou-se em sua fácil aplicabilidade e ampla aceitação mundial. A divisão da ES em dois subtipos, limitada e difusa, mostra-se bastante útil no acompanhamento ambulatorial da doença, pois as formas clínicas representam espectros diferentes quanto às manifestações clínicas,

laboratoriais e evolução. A forma limitada apresenta envolvimento cutâneo restrito às extremidades e visceralização mais tardia (com especial atenção à hipertensão pulmonar isolada), cursando com anticorpo anti-centrômero e, em alguns casos, anticorpo anti-Scl 70; representa cerca de 60% dos casos de ES, apresentando prognóstico mais favorável (98% em um ano e 50% em doze anos) (LeROY et alii, 1988). Já a forma difusa apresenta acometimento cutâneo extenso (face, tronco e membros) e visceralização precoce e grave (notadamente fibrose intersticial pulmonar, crise renal e miocardiosclerose), cursando com anticorpo anti-Scl 70; representa cerca de 40% dos casos de ES e tem prognóstico mais restrito (80% em um ano e 15% em doze anos) (LeROY et alii, 1988). Os modelos de classificação da ES em três subtipos (limitada, intermediária e difusa) (ARBEITSGRUPPE DER ADF, 1986; GIORDANO et alii, 1986; BARNETT et alii, 1988) ou cinco subtipos (KASHIWAZAKI et alii, 1989), em nossa opinião, poderiam trazer confusão quanto à evolução da doença (principalmente com respeito às formas ditas "intermediárias"), razão pela qual não foram utilizados neste estudo. A subdivisão dos pacientes em forma clínica limitada (64.29%) e difusa (35.71%) foi compatível com a distribuição geralmente observada na ES (LeROY et alii, 1988; AKESSON & WOLLHEIM, 1989).

O estabelecimento de critérios de exclusão para participação no estudo visou permitir uma avaliação mais detalhada dos casos de ES "pura", sem a associação de patologias que pudessem modificar ou confundir os resultados obtidos. Por esta causa, foram excluídos os pacientes com ES em síndrome de superposição com outras doenças do tecido conjuntivo, bem como aqueles com diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) definida ou provável, pelos critérios de SHARP (1987); a exclusão dos casos com título de anti-RNP maior que 1/1000 ocorreu em virtude de sua confusão diagnóstica com a DMTC, notadamente nos pacientes com a forma limitada da ES. Também não foram considerados os pacientes com esclerodermia localizada e estados esclerodermóides induzidos por agentes químicos e ambientais.

VI.3 - EPIDEMIOLOGIA

VI.3.1 - SEXO

A distribuição da casuística quanto ao sexo foi semelhante àquela observada na literatura (STEEN & MEDSGER Jr., 1990; SILMAN, 1991b), que mostra predomínio no sexo feminino, na razão de 3 a 8:1. A razão sexual observada neste estudo foi de 5.2 : 1, maior na forma limitada (6.2 : 1) que na forma difusa (4 : 1). Comparada com as grandes séries da literatura mundial, foi maior que a obtida por STEEN et alii (1988) - 1.7 : 1 (397 pacientes), LALLY et alii (1988) - 2.8 : 1 (91 pacientes) e AKESSON & WOLLHEIM (1989) - 2 : 1 (100 pacientes), e menor que a observada por GIORDANO et alii (1986) - 21.5 : 1 (90 pacientes).

As pacientes do sexo feminino caracterizaram-se por apresentar um início mais precoce da doença (média de idade de início : 34.02 anos, na fase fértil), com ampla variabilidade (14 a 61 anos), independente da forma clínica. Este dado enfatiza a hipótese de que fatores hormonais poderiam estar envolvidos na gênese da doença.

Quanto ao sexo masculino, apresentou um início mais tardio da ES (média de idade de início : 44.45 anos, com menor variabilidade, de 33 a 55 anos) e um pior prognóstico (independente da forma clínica), relacionado principalmente à doença pulmonar, em acordo com estudos de diferentes países (MEDSGER Jr. et alii, 1971; ROWELL, 1976; BARNETT, 1978).

VI.3.2 - RAÇA

Com relação à raça, existiram dificuldades quanto à divisão dos pacientes em caucasóides e não caucasóides, devido à grande diversidade racial observada no Brasil. O estabelecimento de uma definição de caucasóide (indivíduos de cor branca com ascendentes brancos por no mínimo duas gerações) permitiu uma divisão mais segura da população estudada. O predomínio de pacientes caucasóides (78.57%) reflete o já observado por MARQUES NETO & SAMARA (1985) e por recentes estudos em outras patologias reumáticas realizados no HC-UNICAMP (COIMBRA, 1991; COSTALLAT, 1992), estando de acordo com os resultados obtidos em casuísticas norte-americanas (MEDSGER Jr. & MASI, 1978; LALLY et alii, 1988). O comportamento clínico e laboratorial da ES foi semelhante nos pacientes caucasóides e não caucasóides, contrariando estudo que atribui pior prognóstico à raça negra (MEDSGER Jr. et alii, 1971). Também o comportamento da doença na mulher caucasóide não diferiu do observado na mulher não caucasóide. O reduzido número de homens não caucasóides (2 pacientes) impediu uma análise mais objetiva do comportamento da ES nas diferentes raças no sexo masculino.

VI.3.3 - IDADE DE INICIO

O pico de incidência da ES nos 56 pacientes estudados situou-se entre a terceira e a quinta décadas de vida, enquanto que a literatura revela incidência mais significativa entre a quinta e a sexta décadas de vida (STEEN & MEDSGER Jr., 1990; SILMAN, 1991b). A média de idade de início no presente estudo foi de 35.52 anos, valor abaixo do observado por autores como CZIRJAK *et alii* (1989) - 40.7 anos, AKESSON & WOLLHEIM (1989) - 43.6 anos, LALLY *et alii* (1988) - 45.6 anos e GIORDANO *et alii* (1986) - 46 anos. A baixa média de idade de início observada refletiu o predomínio de pacientes do sexo feminino com início frequente da ES no período fértil. Com relação ao sexo feminino, não observamos início de doença mais precoce nas pacientes não caucasóides, contrariando descrição de STEEN & MEDSGER Jr. (1990).

Já o pior prognóstico observado nos indivíduos com início de doença acima de 40 anos (BENNETT *et alii*, 1971; MEDSGER Jr. *et alii*, 1971; WYNN *et alii*, 1985) pode estar relacionado ao sexo masculino, que raramente inicia a ES abaixo dos 30 anos. Todos os pacientes do sexo masculino descritos neste estudo iniciaram a doença a partir da quarta década de vida, com média de 44.45 anos.

A média de idade de início foi semelhante nas duas formas clínicas da ES, sendo de 33.70 anos na forma limitada e 36.58 anos na forma difusa. No entanto, é importante destacar que os pacientes com a forma limitada tendem a cursar com diagnóstico mais tardio, devido ao fato de geralmente apresentarem fenômeno de Raynaud por tempo prolongado (até 20 anos) antes da manifestação cutânea, enquanto que os pacientes com a forma difusa comumente cursam com espessamento cutâneo já nos primeiros meses da doença.

VI.3.4 - TEMPO DE DOENÇA

O tempo médio de duração da ES nos 56 pacientes estudados foi de 12 anos, com significativa variação de acordo com a forma clínica. Na forma limitada, a média de duração da doença foi de 15 anos, havendo 10 pacientes com mais de 20 anos de doença. Este fato é compatível com o melhor prognóstico desta forma clínica da ES, onde a visceralização tende a ser menos frequente e mais tardia, responsável pela sobrevida de 80% em 6 anos e 50% em 12 anos (GIORDANO *et alii*, 1986).

Já na forma difusa, a duração média da ES foi de 6.15 anos, com apenas 3 pacientes apresentando mais de 10 anos de doença, o que reflete a maior gravidade da ES nestes casos, geralmente por envolvimento pulmonar, cardíaco ou renal já nos primeiros anos da doença. O trabalho clássico de GIORDANO e colaboradores (1986) reporta sobrevida de 30% em 6 anos e de 15% em 12 anos na ESd.

VI.3.5 - HISTORIA FAMILIAL

A ocorrência de apenas um caso de esclerose sistêmica nos familiares consanguíneos dos 56 pacientes estudados está de acordo com a literatura, que relata raras ocorrências de ES em membros de uma mesma família (STEEN & MEDSGER Jr., 1990; SILMAN, 1991b). O caso referido foi o de uma mulher caucasóide com ES1 de 29 anos de evolução que apresentou uma filha com ES1.

VI.4 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

VI.4.1 - SINTOMAS INICIAIS

Na presente casuística, o fenômeno de Raynaud representou a manifestação inicial em mais de 3/4 dos pacientes com ES1, enfatizando a hipótese de que um estado de isquemia crônica, cutâneo e visceral, contribuiria para a gênese da doença (BELCH, 1991). Já na forma difusa, o fenômeno de Raynaud foi o sintoma inicial em apenas 30% dos pacientes; nestes, as queixas articulares (50%) e o espessamento cutâneo (25%) predominaram no quadro inicial da doença. Estes resultados estão de acordo com os obtidos por AKESSON & WOLLHEIM (1989), onde o fenômeno de Raynaud foi a manifestação inicial em 26.5% dos pacientes com ESd e em 47.5% dos pacientes com ES1. LALLY e colaboradores (1988) encontraram fenômeno de Raynaud como sintoma inicial em 65% de seus pacientes. A presença do fenômeno de Raynaud como a mais frequente manifestação inicial da ES ressalta a importância da pesquisa da doença nos pacientes com fenômeno de Raynaud isolado (KALLENBERG, 1990; BELCH, 1991).

VI.4.2 - PELE

A avaliação do grau de comprometimento cutâneo, qualitativa e quantitativamente, vem se mostrando um elemento indispensável no diagnóstico e seguimento dos pacientes esclerodérmicos. Para a avaliação qualitativa, optamos pela utilização da graduação das biópsias de pele (padronizadas em face dorsal do terceiro dedo da mão direita), segundo critérios de AMSTALDEN (1992), confirmando o diagnóstico histopatológico de ES. Nenhum dos pacientes estudados neste trabalho apresentou biópsia de pele com grau 0 (= normal) de comprometimento cutâneo. Tanto os pacientes com ES1 quanto aqueles com ESd apresentaram graus variados de acometimento na biópsia de pele, com predomínio de grau I na ES1 e de grau II na ESd, porém sem mostrar significância estatística. Estes resultados provavelmente representam o fato destes pacientes, nas duas formas clínicas da ES, terem sido biopsiados em diferentes fases da doença.

Para a análise quantitativa do acometimento cutâneo na ES, foi optado pela utilização do escore cutâneo total (ECT), segundo critérios de STEEN e colaboradores (1982). Este escore avalia 26 sítios anatômicos distintos, graduados de 0 a 4, com escore máximo igual a 104. Desta forma, devido à sua grande variabilidade, o ECT nos permite observar e analisar pequenas variações na intensidade do comprometimento cutâneo no seguimento do paciente esclerodérmico. O mesmo já não ocorre com o escore cutâneo segundo critérios de CLEMENTS e colaboradores (1991), que avalia 10 sítios anatômicos distintos, graduados de 0 a 3 (com escore máximo igual a 30), razão pela qual não foi utilizado neste trabalho.

Nos 56 pacientes representados neste estudo, o ECT médio foi de 12.86 na ES1 e de 34.15 na ESd. A avaliação estatística dos valores do ECT nos mostrou dois diferentes padrões, relacionados com as formas clínicas da ES: 1) O ECT $\leq$ 20 representou os pacientes com ES1; 2) O ECT $>$ 20 englobou os indivíduos com ESd e alguns poucos casos com ES1 de longa duração e intenso acometimento cutâneo de mãos. Estes resultados são compatíveis com aqueles obtidos por STEEN e colaboradores (1982), que observaram ECT entre 30 e 60 nos pacientes com a forma difusa. A comparação do ECT com as biópsias de pele também mostrou-se estatisticamente significativa, observando-se associação entre ECT $\leq$ 20 e grau I (mais frequente na ES1) e entre ECT $>$ 20 e graus II e III (mais frequentes na ESd).

Com relação à calcinose, confirmou-se seu predomínio nos pacientes com ES1 (que engloba os casos de síndrome CREST), de acordo com a literatura (FRITZLER et alii, 1980; LeROY et alii, 1988; MEDSGER Jr., 1991). Também foi observada mais frequentemente nos indivíduos com doença de longa duração (maior que 10 anos). É interessante frisar que 3 dos 4 pacientes com ESd com mais de 10 anos de doença cursavam com calcinose; pode-se especular que a calcinose, como manifestação frequentemente tardia, não teve tempo suficiente de aparecer na ESd, devido à evolução mais rápida e agressiva desta forma clínica da ES.

Já as telangiectasias, em nosso estudo, foram observadas tanto na ESl quanto na ESd, não apresentando associação estatística com nenhuma forma clínica. Análise da literatura revela que autores como STEEN e colaboradores (1988b) e TUFFANELLI (1989) salientam sua associação com a ESl, enquanto que AKESSON & WOLLHEIM (1989), estudando 100 pacientes, não encontraram predomínio de telangiectasias em nenhuma forma clínica da ES, de acordo com os resultados obtidos neste trabalho.

Os distúrbios de pigmentação, notadamente a leucomelanodermia, foram observados em todos os pacientes com ESd (predominantemente disseminados em tronco e membros) e em 1/3 dos indivíduos com ESl (de maneira localizada em regiões acometidas), enfatizando o importante comprometimento melanocítico na ES (TUFFANELLI, 1989). Nos pacientes não caucásicos com ESd e leucomelanodermia, não foi observada melhora significativa dos distúrbios de pigmentação concomitante à diminuição do espessamento cutâneo após terapêutica antifibrótica instituída.

VI.4.3 - VASCULAR

Todos os 56 pacientes estudados apresentaram fenômeno de Raynaud, de acordo com a literatura, que revela frequência de 90 a 98% nos diferentes estudos (BELCH, 1991). O fenômeno de Raynaud foi a manifestação inicial da ES em 34 pacientes (60.7%), predominantemente com ESl. A elevada prevalência de fenômeno de Raynaud nos pacientes esclerodérmicos estudados explica o fato de nenhum deles ter apresentado grau zero de acometimento vascular. Todos os pacientes apresentaram, no mínimo, microulcerações de polpas digitais em algum período da doença, enfatizando a hipótese de que o fenômeno de Raynaud na ES não é somente um vasoespasma reflexo, mas sim uma lesão vascular anatômica com diferentes graus de expressão (CAMPBELL & LeROY, 1975; KAHALEH, 1990; PEARSON, 1991). A ausência de associação estatística entre graus clínicos de acometimento vascular e formas clínicas da ES realça a importância da lesão vascular em todo paciente esclerodérmico, independente da forma clínica.

Nenhum paciente referiu ou apresentou fenômeno tromboembólico durante o estudo, de acordo com estudos da literatura, que revelam pequena incidência de tromboembolismo na ES, a despeito do encontro de baixos títulos de anticorpo anti-cardiolipina em 20 a 25% dos casos (SEIBOLD et alii, 1986; MALIA et alii, 1988).

VI.4.4 - ARTICULAÇÕES

As queixas articulares foram muito frequentes nos pacientes estudados, ocorrendo em 89.28% dos casos. A artralgia de ritmo inflamatório, frequentemente poliarticular e com rigidez matinal inferior a 30 minutos, foi a queixa articular mais comum, ocorrendo tanto na ES1 quanto na ESd. Já a artrite, predominante em punhos e pequenas articulações das mãos, ocorreu em 23.21% dos casos, associada à ESd; nestes casos, é importante estabelecer o diagnóstico diferencial entre artrite e o edema de mãos ("mão suculenta") que frequentemente se apresenta no quadro inicial da ES. Apesar da elevada incidência das queixas articulares, as deformidades atribuídas isoladamente ao acometimento articular foram muito raras no estudo; destaca-se o caso de uma paciente com ES1 e artrite de grandes e pequenas articulações, soronegativa para o fator reumatóide, que desenvolveu necrose asséptica de cabeça femoral, necessitando prótese de quadril. As contraturas articulares em flexão, atribuídas ao espessamento cutâneo associado aos encurtamentos tendíneos, foram observadas predominantemente em mãos, caracterizando a mão em garra esclerodérmica. Esta ocorreu em 62.5% dos pacientes, sendo observada na metade dos indivíduos com ES1 (predominando em pacientes com mais de 10 anos de doença) e em 85% dos pacientes com ESd (em qualquer tempo de doença).

Na radiografia de mãos, a acrosteólise (reabsorção óssea de falanges distais) foi observada em 58.93% dos pacientes, nas duas formas clínicas da ES, apresentando associação estatística com as biópsias de pele grau II e III e com o acometimento vascular graus 2 e 3, enfatizando a importância conjunta da fibrose cutânea e do acometimento vascular na gênese do processo de reabsorção óssea. Calcinose, observada clinicamente em 44.64% dos pacientes, foi visualizada em 16.07% das radiografias de mãos, somente em pacientes com ES1. Erosões ósseas não foram observadas em nenhum paciente, confirmando a baixa prevalência de manifestações articulares erosivas na ES (MEDSGER Jr., 1989). Nenhum paciente apresentou reabsorção dos côndilos mandibulares.

Análise da literatura da última década mostra poucos relatos de acometimento articular na ES, geralmente restritos a manifestações específicas (OSIAL Jr. et alii, 1981; FAM & PRITZKER, 1992; LAGANA & CANOSO, 1992). Dentre as grandes casuísticas, LALLY e colaboradores (1988) descrevem 45% de acometimento articular em seus pacientes. FERNANDES e colaboradores (1988), estudando 34 pacientes esclerodérmicos, encontraram 70.5% de poliartralgia e 20.6% de artrite em seus casos, enfatizando o comportamento erosivo menos acentuado na ES. Trabalhos mais antigos, revelando maior prevalência de alterações articulares erosivas (LOVELL & JAYSON, 1979) e sinovite (CLARKE et alii, 1971) na ES, em indivíduos soropositivos para o fator reumatóide, atualmente representariam casos de síndrome de superposição ES-artrite reumatóide.

VI.4.5 - MUSCULO ESQUELETICO

O envolvimento muscular próprio da ES é geralmente pouco expressivo (CLEMENTS et alii, 1978; MEDSGER Jr., 1989). Dos pacientes estudados, apenas 12.5% apresentaram queixa de fraqueza muscular, sem predomínio proximal ou distal, sendo que nenhum cursou com aumento de enzimas musculares durante o período de estudo. Todos os pacientes com queixas musculares apresentaram ESd de evolução grave, com extenso envolvimento cutâneo e comprometimento visceral. Nestes casos, acredita-se que a fraqueza e a atrofia musculares, com enzimas musculares normais, ainda que os pacientes não tenham sido submetidos a exame eletroneuromiográfico, seriam um produto do desuso pela cronicidade da doença, associado às contraturas articulares. Nenhum dos pacientes, com uma única exceção, estava em uso de drogas que levassem a alterações musculares, como corticosteróides em altas doses e penicilamina. Estes resultados estão em concordância com os dados da literatura (MEDSGER Jr., 1989). Os pacientes com ES e envolvimento muscular intenso atualmente têm sido considerados como síndrome de superposição ES-polimiosite ou doença mista do tecido conjuntivo (BENNETT, 1990).

VI.4.6 - ESOFAGO

O envolvimento esofágico foi a mais frequente manifestação visceral da ES nos pacientes estudados. A queixa clínica de disfagia (variando de alimentos sólidos a líquidos) foi referida por 76.78% dos pacientes, nas duas formas clínicas da ES. O esofagograma contrastado revelou-se alterado em 69.10% dos casos, predominando a lentidão da motilidade esofágica, observada tanto na ES1 quanto na ESd. Estes resultados são compatíveis com os dados da literatura, que revelam hipomotilidade esofágica significativa nas casuísticas de POIRIER & RANKIN (1972) - 54%, CORTI et alii (1986) - 62.7%, VIDAL NEIRA et alii (1988) - 78%, AKESSON & WOLLHEIM (1989) - 86% e LALLY et alii (1988) - 87%. A dilatação esofágica, associada à hipomotilidade, foi observada em 29.09% dos pacientes, predominando naqueles com ES1 de longa duração (média de duração : 17.42 anos). Como o processo de dilatação esofágica, associado a uma atonia progressiva, é um processo lento (requerendo frequentemente mais de uma década para sua instalação), é raramente observado na ESd. Hérnia hiatal e refluxo gastroesofágico foram observados em 9.09% dos pacientes, associados a distúrbios da motilidade esofágica. Quanto aos quatro pacientes com queixa clínica de disfagia e esofagograma normal, possivelmente a esofagomanometria e/ou a cintilografia esofágica revelariam alterações mais precoces da motilidade que o EED. A alta frequência de manifestações esofágicas na ES torna necessário o uso de drogas estimuladoras da motilidade, como a metoclopramida e o cisapride, na manipulação destes pacientes.

VI.4.7 - ESTOMAGO

O acometimento gástrico é pouco frequente na ES, geralmente afetando menos de 5% dos pacientes (PAPI *et alii*, 1978; COHEN *et alii*, 1980; PESSOA *et alii*, 1987; VIDAL NEIRA *et alii*, 1988), sendo muitas vezes negligenciado no acompanhamento do paciente esclerodérmico. No presente estudo, 7.27% dos pacientes apresentaram queixa clínica de "empachamento" pós-prandial, cursando com hipomotilidade gástrica e presença de um estômago rígido ao EED. Estes pacientes tinham ES de longa duração (tempo médio de doença : 20 anos), com importantes queixas esofágicas. Embora pouco frequente, o envolvimento gástrico deve ser pesquisado no seguimento do paciente esclerodérmico, notadamente nos pacientes com ES.

Síndrome dispéptica foi observada em 26.78% dos pacientes, sem predomínio de forma clínica. Endoscopia digestiva, realizada somente nos pacientes dispépticos, revelou um predomínio de gastrite (variando de superficial a erosiva), com alguns casos de esofagite. Em nenhum caso foi observado úlcera gástrica e/ou duodenal, de acordo com dados da literatura (PESSOA *et alii*, 1987; MEDSGER Jr., 1989), que atestam sua raridade. Acreditamos que o quadro de gastrite não seja manifestação clínica primária da ES, mas sim resultado de efeito colateral dos inúmeros medicamentos em uso pelos pacientes esclerodérmicos, como anti-inflamatórios não hormonais, anti-fibróticos (penicilamina, colchicina), drogas vasoativas (como a nifedipina que, por relaxar o esfíncter esofágico inferior, permite acentuação do refluxo gastroesofágico) e imunossupressores (ciclofosfamida).

VI.4.8 - INTESTINO DELGADO

O envolvimento do intestino delgado é descrito em até 40% dos pacientes esclerodérmicos (PESSOA *et alii*, 1987; STAFFORD-BRADY *et alii*, 1988; VIDAL NEIRA *et alii*, 1988). No entanto, foi manifestação rara em nossa casuística, afetando apenas dois pacientes (3.57%). Estes, com ES de longa duração, queixavam-se de diarreia e apresentavam exame de trânsito intestinal mostrando hipomotilidade e dilatação de alças intestinais. Como também apresentavam distúrbio de motilidade esofágica e gástrica, fez-se necessário o uso de droga pró-cinética (cisapride), associado a antibioticoterapia (tetraciclina, ampicilina, sulfametoxazol-trimetoprim e metronidazol, em esquema alternado), para conter o supercrescimento bacteriano nas alças estagnadas. O achado de doença inflamatória intestinal, ao exame de trânsito intestinal, numa paciente assintomática, é considerado um fato fortuito, desconhecendo-se outras associações semelhantes descritas na literatura. Apesar da pequena incidência de alterações encontradas, o exame de trânsito intestinal tem se mostrado útil no estadiamento visceral dos pacientes esclerodérmicos, notadamente nos casos com longa evolução da doença.

VI.4.9 - INTESTINO GROSSO

No presente estudo, o acometimento do intestino grosso não foi observado em nenhum dos 50 pacientes submetidos ao enema opaco, enquanto que a literatura revela envolvimento colônico em 10 a 50% dos casos (COHEN et alii, 1980; GRAZIANO et alii, 1984; STAFFORD-BRADY et alii, 1988). Queixa clínica de constipação intestinal foi referida por 16.07% dos pacientes, sem relação com a forma clínica; porém, em nenhum deles foi observado retardo de mobilidade colônica e/ou pseudodivertículos ao enema opaco. Nove pacientes apresentaram doença diverticular do cólon; destes, oito pacientes tinham mais de 50 anos de idade e ES de longa duração. Estes achados são compatíveis com a maior incidência de doença diverticular do cólon na população maior de 50 anos.

VI.4.10 - TRATO RESPIRATORIO

No presente estudo, o envolvimento pulmonar mostrou-se a segunda mais frequente manifestação visceral na ES e a principal causa de óbito. A queixa clínica de dispnéia aos esforços foi referida por 78.57% dos pacientes, confirmando a necessidade de propedêutica armada na investigação pulmonar na ES, visando diagnóstico e terapêutica precoces.

A principal manifestação pulmonar na ES foi a doença pulmonar restritiva (DPR). Radiologicamente, o infiltrado intersticial (predominante em bases pulmonares) foi observado em 35.71% dos pacientes, sem predomínio de forma clínica; este resultado está de acordo com a literatura, que descreve frequência de 20 a 53% (McCARTHY et alii, 1988; SILVER & MILLER, 1990). Já o defeito ventilatório restritivo à PFP foi observado em 53.85% dos pacientes testados, englobando todos aqueles (à exceção de dois, que não conseguiram realizar a PFP, por dispnéia) com infiltrado intersticial à radiografia de tórax. Este resultado mostrou-se mais elevado que aqueles obtidos por outras séries da literatura, como GUTTADAURIA et alii (1977) - 29%, OWENS et alii (1983) - 23%, KONIG et alii (1984) - 46% e ABRAMSON et alii (1991) - 24%. Uma possível explicação para o fato pode ser a seleção rigorosa dos pacientes incluídos no estudo, excluindo-se os casos que não preenchiam os critérios diagnósticos da ARA (RODNAN et alii, 1980) e aqueles com esclerodermia localizada, os quais frequentemente não apresentam envolvimento pulmonar. A presença de defeito ventilatório obstrutivo à PFP, observada em 13.46% dos pacientes, não correlacionou-se com a presença de infiltrado intersticial à radiografia de tórax ou com tabagismo, confirmando dados da literatura (McCARTHY et alii, 1988; SILVER & MILLER, 1990). Também não foi observada associação estatística entre defeito obstrutivo à PFP e tabagismo.

Analisando-se os pacientes com DPR, foi observada associação estatística com o sexo masculino, confirmando o pior prognóstico da ES nos homens. Importante achado também foi o de que o ECT nos pacientes com DPR costuma ser mais elevado que naqueles sem DPR (24.07 contra 16.85, em média), embora não tenha sido estabelecida associação entre DPR e forma clínica da ES. Já os critérios raça, tempo de doença, idade de início e tabagismo não se mostraram significativos no estudo dos pacientes com DPR. Três pacientes com ES1 e DPR (com fibrose pulmonar extensa) evoluíram para óbito por insuficiência respiratória, a despeito da terapêutica com penicilamina, ciclofosfamida endovenosa, vasodilatadores (nifedipina) e oxigenioterapia contínua. Todos os 23 episódios de pneumonia acompanhados durante o período de estudo ocorreram em pacientes com DPR (a maioria com infiltrado intersticial à radiografia de tórax). A evolução progressiva e a potencial gravidade da DPR nos obriga a iniciar terapêutica mais agressiva e precoce (ciclofosfamida endovenosa, penicilamina), bem como orientar o paciente afetado a adaptar seus hábitos de vida (parar de fumar, trabalhar em locais arejados, evitar locais poluídos e frios, usar oxigenioterapia contínua ou intermitente) a fim de poder controlar melhor a doença.

A hipertensão pulmonar (HP) foi outra manifestação frequente na ES neste estudo. A utilização do ecocardiograma com Doppler na estimativa indireta da pressão pulmonar mostrou-se instrumento não invasivo de grande utilidade. Assim, a HP foi observada em 33.92% dos pacientes, sem predomínio de forma clínica. A maioria dos pacientes com HP também apresentava DPR, de acordo com os dados que descrevem aumento progressivo de pressão pulmonar (com evolução para cor pulmonale) em indivíduos com DPR (STUPI et alii, 1986; SILVER & MILLER, 1990). De grande importância na manipulação da doença, foi o diagnóstico de HP isolada em cinco pacientes com ES1. Como estes pacientes apresentavam queixa clínica de dispnéia aos esforços, com radiografia de tórax e PFP normais, poderiam ter suas queixas subestimadas. O diagnóstico de HP ao ecocardiograma com Doppler nos fez introduzir terapêutica imunossupressora (ciclofosfamida endovenosa) associada a drogas vasoativas (nifedipina ou diltiazem), com melhora progressiva dos sintomas.

A prova de difusão de CO mostrou-se alterada em 51.72% dos pacientes testados, predominantemente em indivíduos com DP1, independente da forma clínica. Nos pacientes com hipertensão pulmonar, foram observados dois padrões distintos. Nos casos de HP associada à DPR, observou-se diminuição da difusão de CO a níveis 80% abaixo do normal. Naqueles indivíduos com HP isolada, o exame mostrou-se normal. STEEN e colaboradores (1992) relacionam a difusão de CO diminuída (preferencialmente abaixo de 50% dos valores normais) com PFP normal à evolução para HP. Somente a realização de provas seriadas de difusão de CO, no seguimento destes pacientes, poderá demonstrar se a difusão de CO diminuída é um sinal precoce de HP na ES.

VI.4.11 - CORAÇÃO

Queixa clínica foi referida por 12.5% dos pacientes, predominantemente distúrbio do ritmo cardíaco e/ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Através dos exames subsidiários, 31.82% dos pacientes apresentaram alterações, indicando a importância da realização do ECG convencional e do ecocardiograma na investigação visceral da ES.

Derrame pericárdico foi observado em 16.36% dos pacientes, sendo, à exceção de um caso, assintomático e de bom prognóstico, de acordo com os achados da literatura (GOTTDIENER et alii, 1979; SMITH et alii, 1979; JANOSIK et alii, 1989). Na única paciente com envolvimento pericárdico sintomático (pericardite crônica cursando com ICC e arritmia supraventricular polifocal) a evolução foi desfavorável, com óbito por falência cardíaca.

O acometimento miocárdico foi evidenciado em três pacientes (5.35%), todos evoluindo para óbito em até 12 semanas. Dois casos cursaram com ICC refratária à terapêutica convencional associada à arritmia supraventricular polifocal (dois pacientes) e isquemia miocárdica (um paciente). O terceiro paciente cursou com isquemia miocárdica sintomática durante quadro de insuficiência renal aguda devido à crise renal esclerodérmica. Como, no processo de formação da fibrose miocárdica na ES, está envolvido o vasoespasmismo de pequenas artérias coronárias intramurais (BULKLEY et alii, 1976; KAHAN et alii, 1988; JANOSIK et alii, 1989), torna-se indispensável a descoberta precoce dos pacientes que evoluirão para miocardioesclerose. Na fase em que existe somente o vasoespasmismo coronário (Raynaud cardíaco), o paciente poderá responder à introdução de drogas vasoativas (como a nifedipina e o diltiazem). Mas, uma vez instalada a fibrose miocárdica, haverá evolução para uma ICC refratária, com piora à introdução de digitálicos.

Arritmia cardíaca foi referida clinicamente por 7.14% dos pacientes, todos apresentando extrassístolia supraventricular ao ECG convencional. Outros 7.14% dos pacientes, assintomáticos, também apresentaram distúrbios do ritmo cardíaco ao ECG. Estes dados são compatíveis com a literatura, que mostra arritmias atriais e ventriculares em 5 a 10% dos ECG convencionais (CLEMENTS et alii, 1981; ROBERTS et alii, 1981; JANOSIK et alii, 1989).

Alterações eletrocardiográficas foram observadas em 28.58% dos pacientes, predominando aumento de câmaras cardíacas, distúrbios do ritmo e isquemia miocárdica, de acordo com as grandes casuísticas, que revelam alterações em 32 a 50% dos casos (JANOSIK et alii, 1989). Nenhum paciente com envolvimento cardíaco clínico apresentou ECG normal. No entanto, nos indivíduos sintomáticos com eventual ECG normal, o Holter pode revelar alterações em até 67% dos casos (JANOSIK et alii, 1989).

O ecocardiograma com Doppler mostrou-se um método subsidiário muito útil na monitorização da ES, apresentando-se alterado em 61.82% dos casos. Este resultado está de acordo com aqueles obtidos pelos trabalhos clássicos de SMITH et alii (1981) - 69% e GOTTDIENER et alii (1981) - 57%. De especial interesse foi a observação de distúrbios valvulares, predominantemente mitral e tricúspide, em 29% dos pacientes. A regurgitação tricúspide foi achado frequente nos pacientes com hipertensão pulmonar ao ecocardiograma com Doppler. Na válvula mitral, o achado mais frequente foi o prolapso, presente em 13.46% dos casos. COMENS e colaboradores (1989) chamam a atenção para a elevada frequência de prolapso mitral em pacientes esclerodérmicos (32%). Outros achados ecocardiográficos foram o derrame pericárdico (16.36%), a hipertrofia de câmaras cardíacas (16.36%, em concordância com as alterações eletrocardiográficas), a hipocontratilidade septal (em dois pacientes com isquemia miocárdica). A determinação indireta da pressão pulmonar pelo ecocardiograma com Doppler foi decisiva no diagnóstico da HP, levando à introdução de terapêutica imunossupressora e vasoativa mais agressiva nos pacientes afetados.

VI.4.12 - TRATO URINARIO

Considerando-se como marcadores inespecíficos de lesão renal na ES a proteinúria, a hipertensão arterial e o clearance de creatinina diminuído, foram observados 23.21% de alterações renais nos pacientes estudados, predominando a diminuição do clearance de creatinina, com nenhum caso de proteinúria maior que 0.1 g em 24 horas. Estes resultados são semelhantes aos encontrados na literatura, que revela alterações em 15 a 45% dos casos (TUFFANELLI & WINKELMANN, 1961; MEDSGER Jr. et alii, 1971; CANNON et alii, 1974). É importante destacar que houve associação estatística entre a diminuição da função renal e a hipertensão arterial. Dois pacientes (3.57%) desenvolveram crise renal esclerodérmica, de forma súbita, com evolução desfavorável em curto prazo. Eram pacientes com ESd de menos de 5 anos de duração da doença, com história de hipertensão arterial pregressa, à semelhança dos demais casos descritos (DONOHUE, 1992). Mas, ao contrário do que tem demonstrado a literatura (STEEN et alii, 1990), não houve resposta à introdução de inibidores da enzima conversora da angiotensina. A necrópsia realizada num destes pacientes revelou a presença de lesões renais crônicas (endarterite produtiva e fibroelastose) e agudas (necrose fibrinóide) em arteríolas renais.

Infecções urinárias foram frequentes durante os dois anos de estudo, afetando 17.85% dos pacientes, predominando a *Escherichia coli* como agente etiológico. A baixa da imunidade ocasionada pela gravidade da doença (nas formas difusas com envolvimento visceral) e pelo tratamento imunossupressor (ciclofosfamida endovenosa) podem ter contribuído para a gênese destas infecções.

A cintilografia renal com tecnécio 99 - DTPA, avaliando fluxo renal estático e dinâmico, mostrou-se alterada em 61.52% dos pacientes avaliados, predominando o déficit conjunto de captação e excreção do radiotraçador, características de áreas de isquemia cortical (WINOGRAD et alii, 1974). Neste trabalho, não houve associação estatística entre as alterações observadas à cintilografia renal e a hipertensão arterial ou clearance de creatinina diminuído. A importância das alterações de captação e excreção à cintilografia renal como fatores preditivos de disfunção renal serão melhor avaliadas no seguimento dos pacientes esclerodérmicos.

VI.4.13 - ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

No presente estudo, não foram observadas alterações neurológicas atribuídas à ES. Os dois únicos casos de convulsões tônico-clônicas generalizadas observados foram atribuídos à uremia em pacientes com insuficiência renal aguda refratária à terapêutica. Estes resultados confirmam a raridade das manifestações neurológicas na ES, como mostram as grandes séries da literatura, como a de FARRELL & MEDSGER Jr. (1982) - 4% (442 pacientes) e a de LEE e colaboradores (1984) - 5.6% (125 pacientes).

VI.4.14 - HISTÓRIA OBSTÉTRICA

Embora não fosse um trabalho caso-controle, este estudo revelou uma história obstétrica, antes do início da ES, semelhante à da população normal, em discordância com trabalhos anteriores, que referem diminuição da fertilidade previamente ao início da doença (SILMAN & BLACK, 1988; ENGLERT et alii, 1992). Dentre as pacientes avaliadas, 76.6% delas apresentaram uma média de 3.58 gestações/paciente. Apenas 25.58% das gestações ocorreram após iniciada a ES, com a observação de um único aborto, indicando boa evolução da gravidez nas mulheres esclerodérmicas. Estudo multicêntrico nacional (MARQUES NETO et alii, 1989 b) observou elevada frequência de abortos, especialmente nas pacientes com ESd. Analisando-se a história obstétrica quanto à forma clínica, não se observou diferença significativa entre a forma limitada e a forma difusa. Já com referência à menopausa, foi observada predominantemente nas mulheres com ES1, porque as pacientes com ESd nem sempre conseguem atingir a idade de menopausa.

VI.4.15 - ASSOCIAÇÃO COM NEOPLASIA

A associação de ES e neoplasia foi observada em apenas um paciente (1.78%) neste estudo, em concordância com as grandes séries da literatura, que revelam a baixa frequência de 3 a 7% (FARMER *et alii*, 1960; TUFFANELLI & WINKELMANN, 1961; DUNCAN & WINKELMANN, 1979; ROUMM & MEDSGER Jr., 1985). Este caso, descrito previamente (SAMPAIO-BARROS *et alii*, 1992), de um linfoma não-Hodgkin de alto grau de malignidade numa paciente com ES1 de longa duração, anticorpo anti-Scl 70 positivo, tratada previamente com penicilamina e ciclofosfamida endovenosa, suscita a suspeita do papel do uso de imunossupressores na gênese da neoplasia. No entanto, em 10 anos de utilização de ciclofosfamida endovenosa na ES com comprometimento visceral, este foi o único caso de neoplasia observado. Dentre outros casos de neoplasia associada à ES observados na UNICAMP, citamos carcinoma broncogênico, neoplasia de reto e mieloma múltiplo (MARQUES NETO *et alii*, 1981).

VI.4.16 - OBITOS

Durante os dois anos de duração deste estudo, 12.5% dos pacientes evoluíram para óbito, todos devido ao comprometimento visceral da ES (pulmões - 3 casos; coração - 2 casos; rins - 2 casos). As necrópsias, realizadas em dois destes pacientes, confirmaram o extenso acometimento visceral na ES. Análise dos dados da literatura confirma o envolvimento visceral como a principal causa de óbito na ES. MARQUES NETO e colaboradores (1986), revisando as causas de óbito de 21 pacientes esclerodermicos, descreveram 6 casos de insuficiência renal, 2 casos de doença cardíaca e um de doença pulmonar. LALLY e colaboradores (1988), estudando 91 pacientes, referiram 17 mortes, sendo 14 devidas à ES (cardiorespiratório - 8; renal - 6). BARNETT e colaboradores (1988), acompanhando a evolução de 177 pacientes durante 30 anos, referiram 86 mortes, sendo 42 (49%) devidas a ES (rins - 16; pulmões - 10; coração - 8; TGI - 8). STEEN e colaboradores (1988b), analisando 397 pacientes, referiram diferentes causas de óbito nas formas clínicas da ES: na forma limitada, predominou a hipertensão pulmonar (38%) e o acometimento do TGI (19%); e, na forma difusa, o envolvimento de coração (fibrose miocárdica), pulmões (fibrose intersticial) e rins (crise renal) conjuntamente representaram 45% dos óbitos, seguidos pelo comprometimento do TGI (18%). A eficácia terapêutica nestes pacientes está diretamente ligada à precocidade do diagnóstico do acometimento visceral, anterior ao estabelecimento de fibrose extensa e lesões vasculares anatómicas. Um outro fator de mau prognóstico na ES observado neste estudo foi o sexo masculino; três dos nove pacientes avaliados faleceram durante o período de estudo. A maior mortalidade no sexo masculino na ES é confirmada por outros autores (MEDSGER Jr. *et alii*, 1971; ROWELL, 1976; BARNETT, 1978). Outros fatores, como a raça negra e a maior extensão do comprometimento cutâneo, referidos como fatores de prognóstico desfavorável por alguns autores (MEDSGER Jr. *et alii*, 1971; GIORDANO *et alii*, 1986; BARNETT *et alii*, 1988) não se mostraram estatisticamente significativos neste estudo.

VI.5 - ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

As alterações hematológicas na ES são geralmente limitadas a uma anemia leve (DOYLE et alii, 1985). Por conseguinte, no presente estudo, as alterações hematológicas próprias da ES limitaram-se a quatro casos de anemia leve. Os raros casos de leucopenia foram relacionados ao uso de ciclofosfamida endovenosa, não sendo observado nenhum caso de plaquetopenia ou anemia hemolítica.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) manteve-se sempre elevada em todos os pacientes com ESd, compatível com a maior gravidade e extensão da doença nestes pacientes. Neste estudo, confirmou-se a observação que, em pacientes com ES "pura", os níveis de complemento (total, C3, C4) são normais e a pesquisa de fator reumatóide e células LE resulta negativa.

VI.5.1 - FATOR ANTINUCLEAR (FAN)

No presente estudo, o método de imunofluorescência indireta usando como substrato as células HEp-2 mostrou-se bastante sensível, com uma positividade de 82.14%, sem predomínio de um padrão específico. Foram observados os padrões pontilhado, nucleolar, homogêneo e centromérico, isolados ou combinados. A exceção do padrão centromérico, característico do ACA e da ES1, os demais padrões mostraram-se positivos nas duas formas clínicas da ES. A análise das grandes séries da literatura revela variável positividade do FAN, a saber: CATOGGIO et alii (1983) - 95% (75 pacientes); GIORDANO et alii (1986) - 100% (90 pacientes); BARNETT et alii (1983) - 100% (70 pacientes); STEEN et alii (1988b) - 64% (397 pacientes); AKESSON & WOLLHEIM (1989) - 64% (100 pacientes). Estas séries também mostraram diferentes padrões de FAN na ES. A exceção do trabalho de STEEN e colaboradores (1988b), onde houve franco predomínio do padrão pontilhado.

VI.5.2 - ANTI-Scl 70 (ANTI-TOPOISOMERASE I)

No presente estudo, o anticorpo anti-Scl 70 foi encontrado em 25% do total de pacientes avaliados. Sua frequência é compatível com aquela observada na literatura, que varia de 8 a 56% dos pacientes (CATOGGIO *et alii*, 1983; STEEN *et alii*, 1988b; WEINER *et alii*, 1988; JOHANET *et alii*, 1989; REIMER, 1990; PARODI *et alii*, 1991). Foi observado predominantemente na ESd (40% dos casos), mas também foi encontrado na ES1 (16.66%). Este fato confirma a observação de que, embora tido inicialmente como marcador da forma difusa, o anti-Scl 70 pode ser encontrado em variado número de pacientes com a forma limitada (REIMER, 1990). Também não foi observada a presença de anti-Scl 70 e ACA num mesmo paciente, reforçando a hipótese de que os dois auto-anticorpos representam diferentes espectros da ES (STEEN *et alii*, 1988b).

Neste trabalho, não foi encontrada diferença estatística quanto a sexo, raça, tempo de doença e idade de início, comparando-se pacientes anti-Scl 70 positivos e negativos, conforme tendência verificada na literatura (STEEN *et alii*, 1988b; REIMER, 1990). O anti-Scl 70 esteve associado a envolvimento cutâneo mais extenso (houve correlação estatística com ECT > 20) e intenso (associação com biópsia de pele graus II e III), bem como com a presença de reabsorção de falanges distais à radiografia de mãos. Análise das grandes casuísticas da literatura confirma a associação com maior envolvimento cutâneo (STEEN *et alii*, 1988b; WEINER *et alii*, 1988; PARODI *et alii*, 1991) e ulcerações de polpas digitais (JARZABEK-CHORZELSKA *et alii*, 1986; STEEN *et alii*, 1988b; PARODI *et alii*, 1991). Quanto ao envolvimento visceral, este estudo não verificou associação estatística entre anti-Scl 70 positivo e hipomotilidade esofágica, doença pulmonar restritiva, hipertensão pulmonar, distúrbio do ritmo cardíaco, diminuição da função renal e cintilografia renal alterada. É importante ressaltar que nenhum paciente com distúrbio do ritmo cardíaco apresentou anti-Scl 70 positivo, ao contrário de alguns estudos da literatura (STEEN *et alii*, 1988b; WEINER *et alii*, 1988; PARODI *et alii*, 1991), que descrevem associação entre acometimento cardíaco na ES e anti-Scl 70. Mas é o envolvimento pulmonar, notadamente a fibrose intersticial, a manifestação visceral mais associada à presença do anti-Scl 70 (CATOGGIO *et alii*, 1983; JARZABEK-CHORZELSKA *et alii*, 1986; STEEN *et alii*, 1988b; WEINER *et alii*, 1988; REIMER, 1990; PARODI *et alii*, 1991). WEINER e colaboradores (1988) chamam a atenção para a associação do anti-Scl 70 e neoplasia. No único caso de ES e neoplasia descrito neste trabalho, a paciente apresentava anticorpo anti-Scl 70 positivo. Embora não fosse observada associação entre anti-Scl 70 e envolvimento visceral nos 56 pacientes estudados, estes indivíduos devem ser acompanhados atentamente na evolução da ES.

VI.5.3 - ANTICORPO ANTI-CENTROMERO (ACA)

Neste estudo, o ACA foi encontrado em 17.85% dos pacientes, sendo todos com ESI, confirmando a alta especificidade para ESI descrita na literatura (FRITZLER et alii, 1980; CATOGGIO et alii, 1983; TUMA, 1985; STEEN et alii, 1988b; WEINER et alii, 1988; MARQUES NETO et alii, 1989 a; REIMER, 1990). A utilização da imunofluorescência indireta usando como substrato células HEP-2 é necessária para a pesquisa do ACA, já que este não pode ser observado quando o substrato é o fígado de camundongo. Este trabalho confirma esta observação, no sentido de que nenhum paciente ACA positivo apresentou positividade do FAN quando utilizado fígado de camundongo como substrato, conforme já descrito anteriormente no Brasil por TUMA (1985).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre sexo, raça, idade de início e tempo de doença, comparando-se pacientes ACA positivos e negativos. É importante ressaltar que nenhum paciente do sexo masculino avaliado neste estudo apresentou ACA positivo. Já as grandes séries da literatura relatam associação do ACA com o sexo feminino (STEEN et alii, 1988b; WEINER et alii, 1988) e com maior duração da doença (CATOGGIO et alii, 1983; STEEN et alii, 1988b; WEINER et alii, 1988).

O ACA esteve associado a acometimento cutâneo mais leve (houve correlação estatística com ECT ≤ 20), calcinose e telangiectasia (tendência), de acordo com dados amplamente estabelecidos na literatura (FRITZLER et alii, 1980; CATOGGIO et alii, 1983; TUMA, 1985; JARZABEK-CHORZELSKA et alii, 1986; STEEN et alii, 1988 b; WEINER et alii, 1988; REIMER, 1990; PARODI et alii, 1991). Quanto ao comprometimento visceral, não foi observada associação estatística entre ACA e hipomotilidade esofágica, doença pulmonar restritiva, hipertensão pulmonar, distúrbio do ritmo cardíaco, diminuição da função renal e cintilografia renal alterada. CATOGGIO e colaboradores (1983) descreveram menor frequência de doença pulmonar restritiva, cardíaca e renal nos pacientes ACA positivos, dado confirmado posteriormente por STEEN e colaboradores (1988b).

VI.5.4 - OUTROS AUTO-ANTICORPOS

A inclusão no estudo somente de pacientes com ES "pura", sem outras doenças auto-imunes associadas, justifica possivelmente a não detecção de anticorpos anti-Sm e anti-La positivos. A necessidade de exclusão dos pacientes com DMTC obrigou a eliminação de todos os pacientes com anti-RNP em títulos maiores que 1/1000. Foram encontrados quatro pacientes com anti-Ro positivo. Todos apresentavam a forma difusa e eram caucasóides, sem predomínio de envolvimento visceral; o pequeno número de pacientes não permitiu uma análise estatística adequada. Mas o seguimento destes pacientes anti-Ro positivos torna-se necessário, já que foi descrita rápida progressão do espessamento cutâneo e mau prognóstico visceral (notadamente pulmonar) nestes pacientes (BELL et alii, 1989; PARODI et alii, 1991).

CONCLUSOES

VII - CONCLUSÕES

1) Os pacientes acometidos pela forma limitada (ESl) cursaram predominantemente com ECT $\leq$ 20 e calcinose. Aqueles acometidos pela forma difusa (ESd) apresentaram ECT $>$ 20 e maior frequência de contraturas articulares e distúrbios de pigmentação. Não houve diferença estatística quanto às manifestações viscerais nas duas formas clínicas da ES. As principais manifestações viscerais sintomáticas foram esofágicas (distúrbio de motilidade) e pulmonares (doença pulmonar restritiva e/ou hipertensão pulmonar).

2) Quanto às manifestações laboratoriais, o anticorpo anti-centrômero somente foi encontrado na ESl, estando associado ao ECT $\leq$ 20, à calcinose e às telangiectasias. O anti-Scl 70 esteve presente nas duas formas clínicas da ES, estando associado ao ECT $>$ 20. Não houve associação estatística entre os auto-anticorpos e as manifestações viscerais da ES.

3) Quanto ao prognóstico, durante o período de estudo, apresentaram pior evolução os pacientes do sexo masculino e aqueles com manifestações viscerais (doença pulmonar restritiva, acometimento cardíaco sintomático e crise renal).

RESUMO

VIII - RESUMO

Foram analisados prospectivamente 56 pacientes com diagnóstico de esclerose sistêmica (ES), acompanhados entre 1991 e 1992 no ambulatório de Reumatologia da FCM-UNICAMP, mediante protocolo estabelecido. Os pacientes foram subdivididos nas formas clínicas limitada (ESl) e difusa (ESd), segundo critérios de LeRoy e colaboradores (1988) e analisados quanto às variáveis demográficas, manifestações clínicas e laboratoriais. A avaliação clínica dos diversos aparelhos incluía a determinação do escore cutâneo total (ECT), biópsia de pele padronizada, radiografia de mãos e punhos, exame contrastado de esôfago, estômago e duodeno, trânsito intestinal, enema opaco, radiografia de tórax, prova de função pulmonar, prova de difusão de CO, ECG convencional, ecocardiograma com Doppler (avaliando hipertensão pulmonar), clearance de creatinina e cintilografia renal com tecnécio 99-DTPA. A avaliação laboratorial incluía a pesquisa do FAN (por imunofluorescência indireta usando células HEP-2), anti-Scl 70, anti-centrômero, anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, complemento (total e frações), fator reumatóide e células LE.

Do ponto de vista epidemiológico, as variáveis sexo, idade de início e raça não demonstraram comportamentos diferentes nas duas formas clínicas da ES. As pacientes do sexo feminino apresentaram idade de início mais precoce que os indivíduos do sexo masculino, independente da forma clínica, iniciando a doença no período fértil.

Com relação às manifestações clínicas, os pacientes com ESl cursaram com $ECT \leq 20$ e calcinose, enquanto que aqueles com ESd apresentaram predominantemente $ECT > 20$, contraturas articulares e distúrbios de pigmentação. Não houve diferença estatística quanto às manifestações viscerais nas duas formas clínicas. Independente da forma clínica, as manifestações viscerais mais frequentes foram a hipomotilidade esofágica (69.1%), a doença pulmonar restritiva (53.57%, com predomínio no sexo masculino), a hipertensão pulmonar (33.92%, com alguns casos de HP primária na ESl), distúrbios valvulares ao ecocardiograma (29.09%), cintilografia renal alterada (28.57%), derrame pericárdico (16.36%, geralmente assintomático) e distúrbios do ritmo cardíaco (14.28%).

Com relação às alterações laboratoriais, o anticorpo anti-Scl 70 mostrou-se positivo em 25% dos pacientes, sem predomínio de forma clínica, estando associado ao $ECT > 20$. O anticorpo anti-centrômero esteve positivo em 17.85% dos pacientes, todos com ESl, estando associado ao $ECT \leq 20$, à calcinose e à telangiectasia. Não houve predomínio de anti-Scl 70 ou ACA em relação às manifestações viscerais da ES.

Os fatores prognósticos de evolução desfavorável na ES foram o sexo masculino e as manifestações viscerais (doença pulmonar restritiva, acometimento cardíaco sintomático e crise renal).

SUMMARY

IX - SUMMARY

The author performed a prospective analysis of 56 patients with systemic sclerosis (SSc), attended at the Rheumatology Clinic at the State University of Campinas, according to a previous protocol. The patients were subdivided in limited (lSSc) and diffuse (dSSc) forms, according LeRoy and colleagues (1988) and analysed regarding demographic variables, clinic and laboratory manifestations. The clinic evaluations included the total skin score (TSS), standardized skin biopsy, hands and wrists radiography, roentgenographic examination of esophagus, stomach, small and large intestine, chest x-ray, pulmonary function test, diffusing capacity of carbon monoxide, conventional electrocardiogram, Doppler ecocardiography (evaluating pulmonary hypertension), creatine clearance and renal cintilography (tecnecium 99-DTPA). Laboratory evaluation included the search of antinuclear antibody (ANA, using indirect immunofluorescency with HEP-2 cells), anti-Scl 70, anti-centromere antibody (ACA), anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro and anti-La.

From the demographic view point, the variables sex, race and age at onset didn't demonstrate different behaviour in the two clinic forms of SSc. Female patients showed earlier age at onset than male, independent of the clinic form, in the childbearing ages.

Regarding clinic manifestations, the lSSc patients showed TSS $\leq$ 20 and calcinosis, and the dSSc patients showed TSS $>$ 20, articular contractures and pigmentation disturbances. There wasn't statistical difference regarding visceral manifestations in the two forms of SSc. Independent of the clinic form, the visceral manifestations most frequently found were esophageal hipomotility (69.1%), restrictive pulmonary disease (53.57%), pulmonary hypertension (33.92%, with five cases of primary PH in the lSSc patients), valvular disturbances at the ecocardiography (29.09%), altered renal cintilography (28.57%), pericardial effusions (16.36%, frequently asymptomatic) and cardiac rhytm disturbances (14.28%).

Regarding laboratory manifestations, ANA presented different patterns in the two clinic forms. Anti-Scl 70 antibody was positive in 25% of the patients, without predominance in the dSSc, associated with TSS $>$ 20. ACA was positive in 17.85% of the patients, all of them with lSSc, associated with TSS $\leq$ 20, calcinosis and telangiectasias.

The factors associated with worst prognosis in this study were the male sex and the visceral manifestations (restrictive pulmonary disease, symptomatic heart disease and renal crisis).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

X - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

* As referências bibliográficas seguiram as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

- ABRAMSON, M.J.; BARNETT, A.J.; LITTLEJOHN, G.O.; SMITH, M.M. & HALL, S. : Lung function abnormalities and decline of spirometry in scleroderma : an overrated danger ? *Postgrad. J. Med.*, **87** : 632-637, 1991.
- AKESSON, A. & WOLLHEIM, F.A. : Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis : A comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br. J. Rheumatol.*, **28**: 281-286, 1989.
- ALARCON, G.S.; McCARTY, G.A.; LANYON, P.; PHILLIPS, R.M.; ACTON, R.T. & BARGER, B.O. : Scleroderma : DR antigens, autoantibodies and clinical manifestations. *Clin. Exp. Rheumatol.*, **5** : 317-321, 1987.
- ALARCON-SEGOVIA, D. & CARDIEL, M.H. : Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease : study of 593 patients. *J. Rheumatol.*, **16** : 326-334, 1989.
- ALEXANDER, E.L.; FIRESTEIN, G.S.; WEISS, J.L.; HEUSER, R.R.; LEITL, G.; WAGNER Jr., H.N.; BRINKER, J.A.; CIUFFO, A.A. & BECKER, L.C. : Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann. Intern. Med.*, **105**: 661-668, 1986.
- AL-SABBAGH, M.R.; STEEN, V.D.; ZEE, B.C.; NALESNIK, M.; TROSTLE, D.C.; BEDETTI, C.D. & MEDSGER Jr., T.A. : Pulmonary arterial histology and morphometry in systemic sclerosis : A case-control autopsy study. *J. Rheumatol.*, **16** : 1038-1042, 1989.
- ALTMAN, R.D.; MEDSGER Jr., T.A.; BLOCH, D.A. & MICHEL, B.A. : Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.*, **34** : 403-413, 1991.
- AMSTALDEN, E.M.I. : Alterações histopatológicas da pele na esclerose sistêmica : estudo quantitativo e qualitativo. Tese de Doutorado apresentada à FCM-UNICAMP, 1992.
- ANDRADE, L.E.C.; GABRIEL Jr., A.; ASSAD, R.L.; FERRARI, A.J.L. & ATRA, E. : Panoramic nailfold capillaroscopy : A new reading method and normal range. *Semin. Arthritis Rheum.*, **20** : 21-31, 1990.
- ANSELL, B.M.; NASSEH, G.A. & BYWATERS, E.G.L. : Scleroderma in childhood. *Ann. Rheum. Dis.*, **35** : 189-197, 1976.

- ARBEITSGRUPPE DER ADF : Klinik der progressiven systemischen sklerodermie (PSS) : Multizentrische untersuchungen an 194 patienten. **Der Hautarzt**, 37 : 320-324, 1986.
- ASBOE-HANSEN, G. : Epidemiology of systemic sclerosis in Denmark. In BLACK, C.M. & MYERS, A.R. (Eds.) : **Systemic sclerosis (scleroderma)**. New York, Gower, 1985, p. 78.
- BARNETT, A.J. : Scleroderma (progressive systemic sclerosis) : Progress and course based on a personal series of 118 cases. **Med. J. Aust.**, 2 : 129-134, 1978.
- BARNETT, A.J. : Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma) in Australia. In BLACK, C.M. & MYERS, A.R. (Eds.) : **Systemic sclerosis (scleroderma)**. New York, Gower, 1985, pp. 82-83.
- BARNETT, A.J.; MILLER, M.H. & LITTLEJOHN, G.O. : A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983) : The value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. **J. Rheumatol.**, 15 : 276-283, 1988.
- BARNETT, A.J.; TAIT, B.D.; BARNETT, M.A. & TOH, B.H. : T lymphocyte subset abnormalities and HLA antigens in scleroderma. **Clin. Exp. Immunol.**, 76 : 24-29, 1989.
- BARON, M.; FEIGLIN, D.; HYLAND, R.; UROWITZ, M.B. & SCHIFF, B. : Gallium lung scans in progressive systemic sclerosis. **Arthritis Rheum.**, 26 : 967-974, 1983.
- BARON, M. & ARZOUMANIAN, A. : Radionuclide esophageal transit studies in progressive systemic sclerosis : An analysis of longitudinal data. **J. Rheumatol.**, 18 : 1837-1840, 1991.
- BATTLE, W.M.; SNAPE Jr., W.J.; WRIGHT, S.; SULLIVAN, M.A.; COHEN, S.; MEYERS, A. & TUTHILL, R. : Abnormal colonic motility in progressive systemic sclerosis. **Ann. Intern. Med.**, 94 : 749-752, 1981.
- BEIGUELMAN, B. : Curso práctico de bioestadística. **Rev. Bras. Genética**, 135-152, 1988.
- BELCH, J.J.F.; ZOMA, A.; RICHARDS, I.; FORBES, C.D. & STURROCK, R.D. : Vascular damage and factor VIII related antigen in the rheumatic diseases. **Rheumatol. Int.**, 7 : 107-111, 1987.
- BELCH, J.J.F.; LAND, D.; PARK, R.H.R.; McKILLOP, J.H. & McKENZIE, J.F. : Decreased esophageal blood flow in patients with Raynaud's phenomenon. **Br. J. Rheumatol.**, 27 : 426-430, 1988.

- BELCH, J.J.F. : Raynaud's phenomenon : its relevance to scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 50 : 839-845, 1991.
- BELCULFINE, L.R.M.; MARQUES NETO, J.F.; NAPOLI, M.D.M.; MARINI, R. & SAMARA, A.M. : Esclerodermia na infância : estudo de vinte casos. *Rev. Bras. Reumatol.*, 28 : 6-12, 1989.
- BELL, S.; KRIEG, T. & MEURER, M. : Antibodies to Ro/SSA detected by ELISA : correlation with clinical features in systemic scleroderma. *Br. J. Dermatol.*, 121 : 35-41, 1989.
- BENEDEK, T.G. & RODNAN, G.P. : The early history and nomenclature of scleroderma and of its differentiation from sclerema neonatorum and scleroedema. *Semin. Arthritis Rheum.*, 12 : 52-67, 1982.
- BENNETT, R.; BLUESTONE, R.; HOLT, P.J.L. & BYWATERS, E.G.L. : Survival in scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 30 : 581-588, 1971.
- BENNETT, R.M. : Scleroderma overlap syndromes. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 16 : 185-198, 1990.
- BERTH-JONES, J.; COATES, P.A.A.; GRAHAM-BROWN, R.A.C. & BURNS, D.A. : Neurological complications of systemic sclerosis - A report of three cases and review of the literature. *Clin. Exp. Dermatology*, 15 : 91-94, 1990.
- BETSCHLER, J.W. : Induratio telae cellulosa (Scleroderma). *Ann. Klin. Anstalt Univ. Breslau*, 1 : 209-210, 1832.
- BIELEFELD, P. : Sclérodermie généralisée et affections malignes: Une revue de la littérature. *Rev. Med. Interne*, 12 : 350-354, 1991.
- BIRNBAUM, N.S.; RODNAN, G.P.; RABIN, B.S. & BASSION, S. : Histocompatibility antigens in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *J. Rheumatol.*, 4 : 425-428, 1977.
- BJERKE, R.D.; TASHKIN, D.P.; CLEMENTS, P.J.; CHOPRA, S.K.; GONG Jr., H. & BEIN, M. : Small airways in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am. J. Med.*, 66 : 201-209, 1979.
- BLACK, C.M.; WELSH, K.I.; MADDISON, P.J.; JAYSON, M.I.V & BERNSTEIN, R.M. : HLA antigens, autoantibodies and clinical subsets in scleroderma. *Br. J. Rheumatol.*, 23 : 267-271, 1984.
- BLACK, C.M. & STEVENS W.M. : Scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 15 : 193-212, 1989.

- BOSMANSKY, K.; ZITNAN, D.; URBANEK, T. & SVEC, U. : Incidence of diffuse disorders of the connective tissue with special reference to systemic lupus erythematosus in a selected district in the years 1961-69. *Fysiatr. Reumatol. Vestn.*, 49 : 267-272, 1971.
- BOTSTEIN, G.R. & LeROY, E.C. : Primary heart disease in systemic sclerosis (scleroderma) : Advances in clinical and pathologic features, pathogenesis, and new therapeutic approaches. *Am. Heart J.*, 102 : 913-919, 1981.
- BOYELDIEU, D.; ROUQUETTE-GALLY, A.M.; LAUGIER, A. & ABUAF, N. : Anticorps anti-centromère, CREST et cancer. *Presse Med.*, 16 : 1924-1925, 1987.
- BRIGGS, D.C.; WELSH, K.I.; PEREIRA, R.S. & BLACK, C.M. : A strong association between null alleles at the C4A locus in the major histocompatibility complex and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 29 : 1274-1277, 1986.
- BRIGGS, D.C.; VAUGHAN, R.W.; WELSH, K.I.; MYERS, A.; DU BOIS, R.M. & BLACK, C.M. : Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet*, 338 : 661-662, 1991.
- BULKLEY, B.H.; RIDOLFI, R.L.; SALYER, W.R. & HUTCHINS, G.M. : Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis : a cause of cardiac dysfunction. *Circulation*, 53 : 483-490, 1976.
- CAMPBELL, P.M. & LeROY, E.C. : Pathogenesis of systemic sclerosis : A vascular hypothesis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 4 : 351-368, 1975.
- CANNON, P.J.; HASSAR, M.; CASE, D.B.; CASARELLA, W.J.; SOMMERS, S.C. & LeROY, E.C. : The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine*, 54 : 1-46, 1974.
- CARETTE, S.; LACOURCIERE, Y.; LAVOIE, S. & HALLE, P. : Radionuclide esophageal transit in progressive systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 12 : 478-481, 1985.
- CARPENTIER, P.H. & MARICQ, H.R. : Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 16 : 75-91, 1990.
- CARR, R.; HEISEL, E.B. & STEVENSON, T.D. : CRST-syndrome : a benign variant of scleroderma. *Arch. Dermatol.*, 92 : 519-525, 1985.
- CASSIDY, J.T.; SULLIVAN, D.B.; DABICH, L. & PETTY, R.E. : Scleroderma in children. *Arthritis Rheum.*, 20 (Suppl. 2) : 351-354, 1977.

- CATOGGIO, L.J.; BERNSTEIN, R.M.; BLACK, C.M.; HUGHES, G.R.V. & MADDISON, P.J. : Serological markers in progressive systemic sclerosis : Clinical correlations. **Ann. Rheum. Dis.**, 42 : 23-27, 1983.
- CHIOU, A.W.H.; LIN, J.K. & WANG, F.M. : Anorectal abnormalities in progressive systemic sclerosis. **Dis. Colon Rectum**, 32 : 417-421, 1989.
- CLAMAN, H.N. : On scleroderma : mast cells, endothelial cells and fibroblasts. **JAMA**, 262 : 1206-1209, 1989.
- CLAMAN, H.N. : Mast cells and fibrosis : The relevance to scleroderma. **Rheum. Dis. Clin. N. Am.**, 16 : 141-151, 1990.
- CLARKE, J.A.; WINKELMANN, R.K.; McDUFFIE, F.C. & WARD, L.E. : Synovial tissue changes and rheumatoid factor in scleroderma. **Mayo Clin. Proc.**, 46 : 97-103, 1971.
- CLEMENTS, P.J.; FURST, D.E.; CAMPION, D.S.; BOHAN, A.; HARRIS, R.; LEVY, J. & PAULUS, H.E. : Muscle disease in progressive systemic sclerosis : Diagnostic and therapeutic considerations. **Arthritis Rheum.**, 21 : 62-71, 1978.
- CLEMENTS, P.J.; FURST, D.E.; CABEEN, W.; TASHKIN, D.; PAULUS, H.E. & ROBERTS, N. : The relationship of arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). **Am. J. Med.**, 71 : 38-46, 1981.
- CLEMENTS, P.J.; LACHENBRUCH, P.A.; NG, S.C.; SIMMONS, M.; STERZ, M. & FURST, D.E. : Skin score : a semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. **Arthritis Rheum.**, 33 : 1256-1263, 1990.
- COHEN, S.; LAUFER, I.; SNAPE Jr., W.J.; SHIAU, Y.; LEVINE, G.M. & JIMENEZ, S. : The gastrointestinal manifestations of scleroderma : Pathogenesis and management (Clinical Conference). **Gastroenterology**, 79 : 155-166, 1980.
- COIMBRA, A.M.V. : Valor propedêutico dos aspectos clínico-laboratoriais e dos índices radiológicos no estudo da osteoporose. Tese de Doutorado apresentada à FCM-UNICAMP, 1991.
- COMENS, S.M.; ALPERT, M.A.; SHARP, G.C.; PRESSLY, T.A.; KELLY, D.L.; HAZELWOOD, S.E. & MUKERJI, V. : Frequency of mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. **Am. J. Cardiol.**, 63 : 369-370, 1989.

- CORTI, R.E.; OUTEDA, J.L. & CORTI, R.N. : Esofagopatia esclerodérmica : nuestra experiencia. *Prensa Méd. Argent.*, 73 : 154-158, 1986.
- COSTALLAT, L.T.L. : Contribuição ao estudo do lupus eritematoso sistêmico : Análise de 272 casos (1973-1992). Tese de Livre-Docência apresentada a FCM-UNICAMP, 1992.
- CROMBRUGGHE, B.; VUORIO, T. & KARSENTY, G. : Control of type I collagen genes in scleroderma and normal fibroblasts. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 16 : 109-123, 1990.
- CRUZ, M.; MEJIA, G.; LAVALLE, C.; CORTES, J.J. & REYES, P.A.; Antinuclear antibodies in scleroderma, mixed connective tissue disease and primary Raynaud's phenomenon. *Clin. Rheumatol.*, 7 : 80-86, 1988.
- CURZIO, C. : Discussioni Anatomico-Pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl'Incurabili. Napoli, Giovanni di Simone, 1753.
- CZIRJAK, L.; BOKK, A.; CSONTOS, G.; LORINCZ, G. & SZEGEDI, G. : Clinical findings in 61 patients with progressive systemic sclerosis. *Acta Derm. Venereol.*, 69 : 533-536, 1989.
- DALZIEL, J.A. & WILCOX, G.K. : Progressive systemic sclerosis in the elderly. *Postgrad. Med. J.*, 55 : 192-193, 1979.
- D'ANGELO, W.A.; FRIES, J.F.; MASI, A.T. & SHULMAN, L.E. : Pathologic observations in systemic sclerosis. *Am. J. Med.*, 46 : 428-440, 1969.
- DANSIN, E.; WALLAERT, B.; REMY-JARDIN, M.; PEREZ, T.; HATRON, P.Y. & REMY, J. : Etude de la tomodensitométrie thoracique de haute résolution et du lavage broncho-alvéolaire. *Rev. Mal. Resp.*, 8 : 551-558, 1991.
- DAVIDSON, A.; RUSSELL, C. & LITTLEJOHN, G.O. : Assessment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. *J. Rheumatol.*, 12 : 472-477, 1985.
- DEGIANNIS, D.; SEIBOLD, J.R.; CZARNECKI, M.; RASKOVA, J. & RASKA Jr., K. : Soluble interleukin-2 receptors in patients with systemic sclerosis : Clinical and laboratory correlations. *Arthritis Rheum.*, 33 : 375-380, 1990.
- DE TAKATS, G. & FOWLER, E.F. : Raynaud's phenomenon. *JAMA*, 179 : 99-106, 1962.
- DONOHUE, J.F. : Scleroderma and the kidney (Nephrology forum). *Kidney Int.*, 41 : 462-477, 1992.

- DOUVAS, A.S.; ACHTEN, M. & TAN, E.M. : Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. *J. Biol. Chem.*, 254 : 10514-10522, 1979.
- DOYLE, J.A.; CONNELLY, S.M. & HOAGLAND, H.C. : Hematologic disease in scleroderma syndrome. *Acta Derm. Venereol.*, 65 : 521-525, 1985.
- DUNCAN, S.C. & WINKELMANN, R.K. : Cancer and scleroderma. *Arch. Dermatol.*, 115 : 950-955, 1979.
- EASON, R.J.; TAN, P.L. & GOW, P.J. : Progressive systemic sclerosis in Auckland : a ten year review with emphasis on prognostic features. *Aust. N. Z. J. Med.*, 11 : 657-662, 1981.
- EDELSON, J.D.; HYLAND, R.H.; RAMSDEN, M.; CHAMBERLAIN, D.W.; KORTAN, P.; MEINDOK, H.O.; KLEIN, M.H.; BRAUDE, A.C.; LEE, P. & REBUCK, A.S. : Lung inflammation in scleroderma : clinical, radiographic, physiologic and cytopathological features. *J. Rheumatol.*, 12 : 957-963, 1985.
- EHRMANN, S. : Ueber die Beziehung der Sklerodermie Zu den Autotoxischen erythemen. *Uebn Med. Wochr.*, 53 : 1097-1159, 1903.
- ELLIS, W.W.; BAER, A.N.; ROBERTSON, R.M.; PINCUS, T. & KRONENBERG, M.W. : Left ventricular dysfunction induced by cold exposure in patients with systemic sclerosis. *Am. J. Med.*, 80 : 385-392, 1986.
- EMERIT, I.; MOUSSET, E. & FEINGOLD, J. : Chromosomal breakage and scleroderma : studies in family members. *J. Lab. Clin. Med.*, 88 : 81-86, 1976.
- EMMANUEL, G.; SAROJA, D.; GOPINATHAN, K.; GHARPURE, A. & STUCKEY, J. : Environmental factors and the diffusing capacity of the lung in progressive systemic sclerosis. *Chest*, 69 : 304-307, 1976.
- ENGLERT, H.; BRENNAN, P.; McNEIL, D.; BLACK, C. & SILMAN, A.J. : Reproductive function prior to disease onset in women with scleroderma. *J. Rheumatol.*, 19 : 1575-1579, 1992.
- EPSTEIN, R.J. : Topoisomerases in human disease. *Lancet*, 1 : 521-524, 1988.
- ESTEY, E.; LIEBERMAN, A.; PINTO, R.; MELTZER, M. & RANSOHOFF, J. : Cerebral arteritis in scleroderma. *Stroke*, 10 : 595-597, 1979.
- FAM, A.G. & PRITZKER, K.P.H. : Acute calcific periartthritis in scleroderma. *J. Rheumatol.*, 19 : 1580-1585, 1992.

- FARMER, R.G.; GIFFORD, R.W. & HINES, E.A. : Prognostic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma. *Circulation*, 21: 1088-1095, 1960.
- FARRELL, D.A. & MEDSGER Jr., T.A. : Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis. *Am. J. Med.*, 73 : 57-62, 1982.
- FERNANDES, S.R.M.; MARQUES NETO, J.F.; FINETTI, R.M.I. & SAMARA, A.M. : Manifestações osteoarticulares na esclerose sistêmica. *Rev. Bras. Reumatol.*, 28 : 65-69, 1988.
- FISHMAN, S.J. & RUSSO, G.G. : The toxic pseudosclerodermas. *Int. J. Dermatol.*, 30 : 837-842, 1991.
- FITZGERALD, O.; HESS, E.; O'CONNOR, G. & SPENCER-GREEN, G. : Prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am. J. Med.*, 84 : 718-726, 1988.
- FLORES, R.H.; STEVENS, M.B. & ARNETT, F.C. : Familial occurrence of progressive systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 11 : 321-323, 1984.
- FOLLANSBEE, W.P.; CURTISS, E.I.; MEDSGER Jr., T.A.; OWENS, G.R.; STEEN, V.D. & RODNAN, G.P. : Myocardial function and perfusion in the CREST variant of progressive systemic sclerosis. *Am. J. Med.*, 77 : 489-496, 1984 a.
- FOLLANSBEE, W.P.; CURTISS, E.I.; MEDSGER Jr., T.A.; ; STEEN, V.D.; URETSKY, B.F.; OWENS, G.R. & RODNAN, G.P. : Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N. Engl. J. Med.*, 310 : 142-148, 1984 b.
- FOLLANSBEE, W.P.; CURTISS, E.I.; RAHKO, P.S.; MEDSGER Jr., T.A.; LAVINE, S.J.; OWENS, G.R. & STEEN, V.D. : The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma) : study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am. J. Med.*, 79 : 183-192, 1985.
- FOLLANSBEE, W.P.; MILLER, T.L.; CURTISS, E.I.; ORIE, J.E.; BERNSTEIN, R.L.; KIERNAN, J.M. & MEDSGER Jr., T.A. : A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J. Rheumatol.*, 17 : 656-662, 1990.
- FRENI-TITULAER, L.W.J.; KELLEY, D.B.; GROW, A.G.; MCKINLEY, T.W.; ARNETT, F.C. & HOCHBERG, M.C. : Connective tissue disease in southeastern Georgia : a case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, 130 : 404-409, 1989.

- FRITZLER, M.J.; KINSELLA, T.D. & GARBUTT, E. : The CREST syndrome : a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. **Am. J. Med.**, **68** : 520-526, 1980.
- FURST, D.E.; DAVIS, J.A.; CLEMENTS, P.J.; CHOPRA, S.K.; THEOFILOPOULOS, A.N. & CHIA, D. : Abnormalities of pulmonary vascular dynamics and inflammation in early progressive systemic sclerosis. **Arthritis Rheum.**, **24** : 1403-1408, 1981.
- GABRIELLI, A.; MONTRONI, M.; RUPOLI, S.; CANIGLIA, M.L.; DE LUSTRO, F. & DANIELI, G. : A retrospective study of antibodies against basement membrane antigens (type IV collagen and laminin) in patients with primary and secondary Raynaud's phenomenon. **Arthritis Rheum.**, **31** : 1432-1436, 1988.
- GARTY, B.Z.; ATHREYA, B.H.; WILMOTT, R.; SCARPA, N.; DOUGHTY, R. & DOUGLAS, S.D. : Pulmonary functions in children with progressive systemic sclerosis. **Pediatrics**, **88** : 1161-1167, 1991.
- GAVRAS, H.; GAVRAS, I.; CANNON, P.J.; BRUNNER, H.R. & LARAGH, J.H. : Is elevated plasma renin activity of prognostic importance in systemic sclerosis ? **Arch. Intern. Med.**, **137** : 1554-1558, 1977.
- GENTH, E.; MIERAU, R.; GENETZKY, P.; VON MUHLEN, C.A.; KAUFMANN, S.; VON WILMOWSKY, H.; MEURER, M.; KRIEG, T.; POLLMANN, H.J. & HARTL, P.W. : Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies. **Arthritis Rheum.**, **33** : 657-665, 1990.
- GERBRACHT, D.D.; STEEN, V.D.; ZIEGLER, G.L.; MEDSGER Jr., T.A. & RODNAN, G.P. : Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. **Arthritis Rheum.**, **28** : 87-92, 1985.
- GIFFORD Jr., R.W. & HINES Jr., E.A. : Raynaud's disease among young women and girls. **Circulation**, **16** : 1012-1021, 1957.
- GIORDANO, M.; VALENTINI, G.; VATTI, M.; TIRRI, G.; GUALDIERI, L. & LUPOLI, S. : Epidemiology of systemic sclerosis in Italy. **Connective Tissue Disease**, **3** : 16, 1984.
- GIORDANO, M.; VALENTINI, G.; LUPOLI, S. & GIORDANO, A. : Pregnancy and systemic sclerosis. **Arthritis Rheum.**, **28** : 237-238, 1985.
- GIORDANO, M.; VALENTINI, G.; MIGLIARESI, S.; PICCILLO, N. & VATTI, M. : Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. **J. Rheumatol.**, **13** : 911-916, 1986.

- GOETZ, R.H. : Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. **Clin. Proc.**, 4 : 337-392, 1945.
- GOLDENBERG, J.; PINTO-PESSOA, A.; ODETE-HILARIO, M.; ATRA, E. & NASPITZ, C. : La esclérodemie infantile - A propos de onze cas. **Rev. Rhum.**, 60 : 131-136, 1993.
- GOLDMAN, J.A. : Anticentromere antibody in patients without CREST and scleroderma : association with active digital vasculitis, rheumatic and connective tissue disease. **Ann. Rheum. Dis.**, 48 : 771-775, 1989.
- GOODFIELD, M.J.D. & MILLARD, L.G. : Systemic sclerosis in association with multiple primary pulmonary malignancy : a marker of internal malignancy ? **Postgrad. Med. J.**, 64 : 886-888, 1988.
- GOTTDIENER, J.S.; MOUTSOPOULOS, H.M. & DECKER, J.L. : Echocardiographic identification of cardiac abnormality in scleroderma and related disorders. **Am. J. Med.**, 66 : 391-398, 1979.
- GRAZIANO, A.; HOJMAN, R.; CORTI, R.E. & FRAISE, A.M. : El colon en la esclerosis sistémica progresiva. **Prensa Méd. Argent.**, 71 : 120-124, 1984.
- GREENWALD, G.I.; TASHKIN, D.P.; GONG, H.; SIMMONS, M.; DUANN, S.; FURST, D.E. & CLEMENTS, P.J. : Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. **Am. J. Med.**, 83 : 83-92, 1987.
- GUTTADAURIA, M.; ELLMAN, H.; EMMANUEL, G.; KAPLAN, D. & DIAMOND, H. : Pulmonary function in scleroderma. **Arthritis Rheum**, 20 : 1071-1079, 1977.
- HAMEL-ROY, J.; DEVROEDE, G.; ARHAN, P.; TETREAULT, L.; DURANCEAU, A. & MENARD, H.A. : Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma. **Gastroenterology**, 88: 1-7, 1985.
- HARPER, F.E.; MARICQ, H.R.; TURNER, R.E.; LIDMAN, R.W. & LeROY, E.C. : A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue diseases. **Am. J. Med.**, 72 : 883-888, 1982.
- HARRISON, N.K.; MYERS, A.R.; CORRIN, B.; SOOSAY, G.; DEWAR, A.; BLACK, C.M.; DU BOIS, R.M. & TURNER-WARWICK, M. : Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 144 : 706-713, 1991.

- HAUSTEIN, U.F.; ZIEGLER, V.; SZCHUNKE, E.; et alii : Progressive systemic sclerosis with silicosis in the German Democratic Republic. In BLACK, C. M. & MYERS, A. R. (Eds.) : **Systemic sclerosis (scleroderma)**. New York, Gower, 1985, pp 138-142.
- HAWRYLKO, E.; SPERTUS, A.; MELE, C.A.; OSTER, N. & FRIERI, M. : Increased interleukin-2 production in response to human type I collagen stimulation in patients with systemic sclerosis. **Arthritis Rheum.**, **34** : 580-587, 1991.
- HILDEBRAND, O. : Beitrag zur Lehre von der Sklerodermie. **Monatsschr. Prakt. Dermatol.**, **5** : 202-208, 1886.
- HUFFSTUTTER, J.E.; DE LUSTRO, F.A. & LeROY, E.C. : Cellular immunity to collagen and laminin in scleroderma. **Arthritis Rheum.**, **28** : 775-780, 1985.
- HUGHES, R.; GELSTHORP, K.; DOUGHTY, R.W.; ROWELL, N.; ROSENTHAL, F.D. & SNEDDON, I.B. : The association of HLA-B 8 with visceral disease in systemic sclerosis. **Clin. Exp. Immunol.**, **31** : 351-356, 1978.
- HUNT, T.K. : Disorders of wound healing. **World J. Surg.**, **4** : 271-277, 1980.
- JAMES, T.N. : De subitaneis mortibus. VII. Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease. **Circulation**, **50** : 844-856, 1974.
- JANOSIK, D.L.; OSBORN, T.G.; MOORE, T.L.; SHAH, D.G.; KENNEY, R.G. & ZUCKNER, J. : Heart disease in systemic sclerosis. **Semin. Arthritis Rheum.**, **19** : 191-200, 1989.
- JARZABEK-CHORZELSKA, M.; BLASZCZYK, M.; JABLONSKA, S.; CHORZELSKI, T.; KUMAR, V. & BEUTNER, E.H. : Scl 70 antibody - A specific marker of systemic sclerosis. **Clin. Lab. Invest.**, **115** : 393-401, 1986.
- JOHANET, C.; AGOSTINI, M.M.; VAYSSAIRAT, M. & ABUAF, N. : Autoanticorps anti-Scl-70 et anti-centromère : Marqueurs biologiques de 2 variétés différentes de sclérodermie systémique. **Presse Med.**, **18** : 207-211, 1989.
- JOHNSON, D.A.; DRANE, W.E.; CURRAN, J.; CATTANU Jr., E.L.; CIARLEGLIO, C.; KHAN, A.; COTELINGAM, J. & BENJAMIN, S.B. : Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis : A complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration ? **Arch. Intern. Med.**, **149** : 589-593, 1989.
- KAHALEH, M.B.; OSBORN, I. & LeROY, E.C. : Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and in Raynaud's phenomenon. **Ann. Intern. Med.**, **94** : 482-484, 1981.

- KAHALEH, M.B. & LeROY, E.C. : Presence of interleukin-2 in scleroderma : correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. **Ann. Intern. Med.**, 110 : 446-450, 1989.
- KAHALEH, M.B. : Vascular disease in scleroderma. **Rheum. Dis. Clin. N. Am.**, 16 : 53-73, 1990.
- KAHAN, A.; NITENBERG, A.; FOULT, J.; AMOR, B.; MENKES, C.J. & DEVAUX, J. : Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease. **Arthritis Rheum.**, 28 : 637-646, 1985.
- KAHAN, A.; DEVAUX, J.Y.; AMOR, B.; MENKES, C.J.; WEBER, S.; NITENBERG, A.; VENOT, A.; GUERIN, F.; DEGEORGES, M. & ROUCAYROL, J.C. : Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, 314 : 1397-1402, 1986.
- KAHAN, A.; AMOR, B. & MENKES, C.J. : Physiopathogénie de la myocardiopathie sclérodermique. **Presse Med.**, 17 : 2269-2270, 1988.
- KALLENBERG, C.G.M.; VAN DER VOORT-BEELLEN, J.M.; D'AMARO, J. & THE, T.H. : Increased frequency of B8/DR 3 in scleroderma and association of the haplotype with impaired cellular immune response. **Clin. Exp. Immunol.**, 43 : 478-485, 1981.
- KALLENBERG, C.G.M.; WOUDA, A.A.; HOET, M.A. & VAN VEN ROOIJ, W.J. : Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon : a six years follow-up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. **Ann. Rheum. Dis.**, 47 : 634-641, 1988.
- KALLENBERG, C.G.M. : Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. **Rheum. Dis. Clin. N. Am.**, 16 : 11-30, 1990.
- KASEP, G.I. & ALARCON-SEGOVIA, D. : Preliminary epidemiologic data on progressive systemic sclerosis. In BLACK, C. M. & MYERS, A.R. (Eds.) : **Systemic sclerosis (scleroderma)**. New York, Gower, 1985, pp 70-71.
- KASHIWAZAKI, S.; KONDO, H. & TAKASHIMA, N. : Clinical subsets of systemic sclerosis (PSS). XVII Congresso ILAR de Reumatologia, Rio de Janeiro - BRASIL, 1989, p 153 (Abstracts).
- KATZKA, D.A.; REYNOLDS, J.C.; SAUL, S.H.; PLOTKIN, A.; LANG, C.A.; OUYANG, A.; JIMENEZ, S. & COHEN, S. : Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. **Am. J. Med.**, 82 : 46-52, 1987.

- KLEIN, H.A.; WALD, A.; GRAHAM, T.O.; CAMPBELL, W.L. & STEEN, V.D. : Comparative studies of esophageal function in systemic sclerosis. **Gastroenterology**, 102 : 1551-1556, 1992.
- KLEMPERER, P.; POLLACK, A.D. & BAHER, G. : Diffuse collagen disease : Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. **JAMA**, 119 : 331-355, 1942.
- KONDO, H.; YOSHII, M.; KASHIWAZAKI, S. & KASHIWAGI, N. : Histocompatibility antigens in progressive systemic sclerosis. In BLACK, C. M. & MYERS, A.R. (Eds.) : **Systemic sclerosis (scleroderma)**. New York, Gower, 1985, pp 97-102.
- KONIG, G.; LUDERSCHMIDT, C.; HAMMER, C.; ADELMANN-GRILL, B. C.; BRAUN-FALCO, O. & FRUHMANN, G. : Lung involvement in scleroderma. **Chest**, 85 : 318-324, 1984.
- KORNREICH, H.K.; KING, K.K.; BERNSTEIN, B.H.; SINGSEN, B.H. & HANSON, V. : Scleroderma in childhood. **Arthritis Rheum.**, 20 (suppl. 2) : 343-350, 1977.
- KOSAKA, Y.; AKIZUKI, M.; YOSHIDA, S.; MIMORI, T. & HOMMA, M. : Large cystic lesions of the upper lobes of the lungs in two patients with CREST syndrome. **Arthritis Rheum.**, 27 : 935-938, 1984.
- KOSTIS, J.B.; SEIBOLD, J.R.; TURKEVICH, D.; MASI, A.T.; GRAU, R.G.; MEDSGER Jr., T.A.; STEEN, V.D.; CLEMENTS, P.J.; SZYDLO, L. & D'ANGELO, W.A. : Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. **Am. J. Med.**, 84: 1007-1015, 1988.
- KOVALCHIK, M.T.; GUGGENHEIM, S.J.; SILVERMAN, M.H.; ROBERTSON, J.S. & STEIGERWALD, J.C. : The kidney in progressive systemic sclerosis : A prospective study. **Ann. Intern. Med.**, 89 : 881-887, 1978.
- KRISHNAMURTHY, V.; et alii : Progressive systemic sclerosis in south India. **J. Assoc. Physicians India**, 39 : 254-257, 1991.
- KUMAR, A.; et alii : Clinical and laboratory profile of systemic sclerosis in northern India. **J. Assoc. Physicians India**, 38 : 765-768, 1990.
- LAGANA, A. & CANOSO, J.J. : Subcutaneous bursitis in scleroderma. **J. Rheumatol.**, 19 : 1586-1590, 1992.
- LALLY, E.V.; JIMENEZ, S.A. & KAPLAN, S.R. : Progressive systemic sclerosis : mode of presentation, rapidly progressive disease course and mortality based on an analysis of 91 patients. **Semin. Arthritis Rheum.**, 18 : 1-13, 1988.

- LARREGUE, M.; CANUEL, C.; BAZEX, J.; BRESSIEUX, J.M.; RAMDENE, P. & LAIDET, B. : Sclérodermie systemique de l'enfant : A propos de 5 observations. Revue de la littérature. Ann. Dermatol. Venereol., 110 : 317-326, 1983.
- LEE, J.E. & HAYNES, J.M. : Carotid arteritis and cerebral infarction due to scleroderma. Neurology, 17 : 18-22, 1967.
- LEE, P.; ALDERDICE, C.; WILKINSON, S.; KEYSTONE, E.C.; UROWITZ, M.B. & GLADMAN, D.D. : Malignancy in progressive systemic sclerosis - Association with breast carcinoma. J. Rheumatol., 10 : 665-666, 1983.
- LEE, P.; BRUNI, J. & SUKENIK, S. : Neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). J. Rheumatol., 11 : 480-483, 1984.
- LeROY, E.C.; BLACK, C.; FLEISCHMAJER, R.; JABLONSKA, S.; KRIEG, T.; MEDSGER Jr., T.A.; ROWELL, N. & WOLLHEIM, F. : Scleroderma (systemic sclerosis) : Classification, subsets and pathogenesis. J. Rheumatol., 15 : 202-205, 1988.
- LeROY, E.C. : Pulmonary hypertension : the Bete Noire of the diffuse connective tissue diseases. Am. J. Med., 90: 539-540, 1991.
- LeROY, E.C. : A brief overview of the pathogenesis of scleroderma (systemic sclerosis). Ann. Rheum. Dis., 51: 286-288, 1992.
- LIE, J.T. : Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis (scleroderma) - A case report. Angiology, 40 : 764-767, 1989.
- LOVELL, C.R. & JAYSON, M.I.V. : Joint involvement in systemic sclerosis. Scand. J. Rheumatology, 8 : 154-160, 1979.
- LUDERSCHMIDT, C.; SCHOLZ, S.; MEHLHAFF, E.; KONIG, G. & ALBERT, E. : Association of progressive systemic scleroderma to several HLA-B and HLA-DR alleles. Arch. Dermatol., 123 : 1188-1191, 1987.
- LYNCH, C.J.; SINGH, G.; WHITESIDE, T.L.; RODNAN, G.P.; MEDSGER Jr., T.A. & RABIN, B.S. : Histocompatibility antigens in progressive systemic sclerosis (PSS scleroderma). J. Clin. Immunol., 2 : 314-318, 1982.
- MADDERN, G.J.; HOROWITZ, M.; JAMIESON, G.G.; CHATTERTON, B.E.; COLLINS, P.J. & ROBERTS-THOMSON, P. : Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. Gastroenterology, 87 : 922-926, 1984.

- MADDISON, P.J.; SKINNER, R.P.; PEREIRA, R.S.; BLACK, C.M.; ANSELL, B.M.; JAYSON, M.I.V.; ROWELL, N.R. & WELSH, K.I. : Antinuclear antibodies in the relatives and spouses of patients with systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 45: 793-799, 1986.
- MAIONE, S.; VALENTINI, G.; GIUNTA, A.; MIGLIARESI, S.; ITRI, F.; PICCILLO, U.; TIRRI, G. & CONDORELLI, M. : Evaluation of cardiac structures and function in systemic sclerosis by Doppler echocardiography. *Cardiology*, 79: 165-171, 1991.
- MALIA, R.G.; GREAVES, M.; ROWLANDS, L.M.; LAWRENCE, A.C.K.; HUME, A.; ROWELL, N.R.; MOULT, J.; HOLT, C.M.; LINDSEY, N. & HUGHES, P. : Anticardiolipin antibodies in systemic sclerosis : Immunological and clinical associations. *Clin. Exp. Immunol.*, 73 : 456-460, 1988.
- MARICQ, H.R.; WEINRICH, M.C.; KEIL, J.E. & LeROY, E.C. : Prevalence of Raynaud's phenomenon in the general population. *J. Chronic Dis.*, 39 : 423-427, 1986.
- MARICQ, H.R.; WEINRICH, M.C.; KEIL, J.E.; SMITH, E.A.; HARPER, F.E.; NUSSBAUM, A.I.; LeROY, E.C.; McGREGOR, A.R.; DIAT, F. & ROSAL, E.J. : Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.*, 32 : 998-1006, 1989.
- MARQUES NETO, J.F. : Esclerose sistematizada progressiva. In GAMARSKI, J. (Ed.) : *Temas de Medicina : Atualização diagnóstica e terapêutica.* São Paulo, Labofarma, 1978.
- MARQUES NETO, J.F.; PROVENZA, J.R. & SAMARA, A.M. : Esclerose sistêmica progressiva e neoplasias. *Rev. Bras. Reumatol.*, 21 : 97-100, 1981.
- MARQUES NETO, J.F.; LIRA NETO, F.S. & SAMARA, A.M. : Relações esfinterianas na esclerose sistêmica. *Rev. Bras. Reumatol.*, 22 : 199-206, 1982.
- MARQUES NETO, J.F. & SAMARA, A.M. : Esclerodermia. In SAMARA, A.M. (Ed.) : *Reumatologia.* São Paulo, Sarvier, 1985, pp 258-296.
- MARQUES NETO, J.F. : Importância dos níveis séricos de renina e do acometimento de vias urinárias na lesão renal da esclerose sistêmica. *Rev. Bras. Reumatol.*, 26 : 61-74, 1986.
- MARQUES NETO, J.F.; BERTOLO, M.B. & SAMARA, A.M. : Causas de morte na esclerose sistêmica. *Rev. Bras. Reumatol.*, 26 : 81-86, 1986.

- MARQUES NETO, J.F.; INNOCENCIO, R.M.; SAMPAIO, G.C.; GABRIEL Jr., A.; SAMARA, A.M. & COSTALLAT, L.T.L. : The anticentromere antibody and carbon monoxide diffusing capacity in PSS. *Rev. Bras. Reumatol.*, 29 : 147-150, 1989 a.
- MARQUES NETO, J.F.; PAPI, J.A.; RIBEIRO, J.J.N.; COIMBRA, F.A.; FREITAS, G.G.; COSSERMELLI, W.; BRENOL, J.C.T.; LEITE, N.H.; ATRA, E. & SAMARA, A.M. : Pregnancy in systemic sclerosis. XVII Congresso ILAR de Reumatologia, Rio de Janeiro - BRASIL, 1989 b, p 290 (Abstracts).
- MARTINEZ-CORDERO, E. : Antinuclear antibodies associated with pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Chest*, 96 : 960-961, 1989.
- MASI, A.T.; RODNAN, G.P.; MEDSGER Jr., T.A.; ALTMAN, R.D.; D'ANGELO, W.A.; FRIES, J.F.; LeROY, E.C.; KISNER, A.B.; MacKENZIE, A.H.; McSHANE, D.J.; MYERS, A.R. & SHARP, G.C. : Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.*, 23 : 581-590, 1980.
- MASI, A.T. : Clinical-epidemiological perspective of systemic sclerosis (scleroderma). In JAYSON, M.I.V. & BLACK, C.M. (Eds.) : **Systemic sclerosis : scleroderma**. New York, John Wiley & Sons Ltd., 1988 a, pp 7-31.
- MASI, A.T. : Classification of systemic sclerosis (scleroderma) : Relationship of cutaneous subgroups in early disease to outcome and serologic reactivity. *J. Rheumatol.*, 15 : 894-898, 1988 b.
- MATSUI, S. : Uber die Pathologie und pathogenese von Sklerodermia universalis. *Mitt. Med. Fakult. Kaiserl. Univ. Tokyo*, 31 : 55-116, 1924.
- MAUCH, C. & KRIEG, T. : Fibroblast-matrix interactions and their role in the pathogenesis of fibrosis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 16 : 93-107, 1990.
- MCCARTHY, D.S.; BARAGAR, F.D.; DHINGRA, S.; SIGURDSON, M.; SUTHERLAND, J.B.; RIGBY, M. & MARTIN, L. : The lungs in systemic sclerosis (scleroderma) : A review and new information. *Semin. Arthritis Rheum.*, 17 : 271-283, 1988.
- MCGREGOR, A.R.; WATSON, A.; YUNIS, E.; PANDEY, J.P.; TAKEHARA, K.; TIDWELL, J.T.; RUGGIERI, A.; SILVER, R.M.; LeROY, E.C. & MARICQ, H.R. : Familial clustering of scleroderma spectrum disease. *Am. J. Med.*, 84 : 1023-1032, 1988.

- McNEILAGE, L.J.; YOUNGCHAIYUD, U. & WHITTINGHAM, S. : Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. **Arthritis Rheum.**, 32 : 54-60, 1989.
- McWHORTER, J.E. & LeROY, E.C. : Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). **Am. J. Med.**, 57 : 566-575, 1974.
- MEDSGER Jr., T.A. & MASI, A.T. : Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). **Ann. Intern. Med.**, 74 : 714-721, 1971.
- MEDSGER Jr., T.A.; MASI, A.T.; RODNAN, G.P.; BENEDEK, T.G. & ROBINSON, H. : Survival with systemic sclerosis (scleroderma) : A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. **Ann. Intern. Med.**, 75 : 369-376, 1971.
- MEDSGER Jr., T.A. & MASI, A.T. : Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma) among male United States veterans. **J. Chronic Dis.**, 31 : 73-85, 1978.
- MEDSGER Jr., T.A. : Systemic sclerosis and malignancy : are they related ? **J. Rheumatol.**, 12 : 1041-1043, 1985.
- MEDSGER Jr., T.A. : Systemic sclerosis (scleroderma), eosinophilic fasciitis and calcinosis. In McCARTY, D.J. (Ed.) : **Arthritis and Allied Conditions**. 10th edition, Philadelphia, Lea & Febiger, 1989, pp 1118-1165.
- MEDSGER Jr., T.A. : Treatment of systemic sclerosis. **Ann. Rheum. Dis.**, 50 : 877-886, 1991.
- MILLER, K.S.; SMITH, E.A.; KINSELLA, M.; SCHABEL, S.I. & SILVER, R.M. : Lung disease associated with progressive systemic sclerosis : assessment of interlobar variations by bronchoalveolar lavage and comparison with noninvasive evaluation of disease activity. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 141 : 301-306, 1990.
- MOLLENHAUER, E.; SCHMIDT, R.; HEINRICHS, M. & RITTNER, C. : Scleroderma : possible significance of silent alleles at the C4 B alleles. **Arthritis Rheum.**, 27 : 711-712, 1984.
- MOORE, H.C. & SHEEHAN, H.L. : The kidney of scleroderma. **Lancet**, 1 : 68-70, 1952.
- NEEDLEMAN, B.W.; WIGLEY, F.M. & STAIR, R.W. : Interleukin-1, IL-2, IL-4, IL-6, tumor necrosis factor alfa, and interferon gama levels in sera from patients with scleroderma. **Arthritis Rheum.**, 35 : 67-72, 1992.

- NG, S.C. & TAN, W.C. : Bilateral spontaneous pneumothorax in systemic sclerosis - Report of two cases. *J. Rheumatol.*, 17 : 689-691, 1990.
- NIINIKOSKI, J.; HUNT, T.K. & DUNPHY, J.E. : Oxygen supply in healing tissue. *Am. J. Surg.*, 123 : 247-252, 1979.
- NOBREGA, J.A.M.; ATRA, E.; GOLDENBERG, J. & NOBREGA, J.L. : Esclerose sistêmica : estudo eletromiográfico. *Rev. Bras. Reumatol.*, 20 : 52-56, 1980.
- ODDIS, C.V.; EISENBEIS Jr., C.H.; REIDBORD, H.E.; STEEN, V.D. & MEDSGER Jr., T.A. : Vasculitis in systemic sclerosis : Association with Sjogren's syndrome and the CREST syndrome variant. *J. Rheumatol.*, 14 : 942-948, 1987.
- O'LEARY, P.A. & NOMLAND, R. : A clinical study of one hundred and three cases of scleroderma. *Am. J. Med. Sci.*, 180 : 95-112, 1930.
- OLSEN, N. & NIELSEN, S.L. : Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females. *Scand. J. Clin. Invest.*, 37 : 761-764, 1978.
- OSIAL Jr., T.A.; AVAKIAN, A.; SASSOUNI, V.; AGARWAL, A.; MEDSGER Jr., T.A. & RODNAN, G.P. : Resorption of the mandible condyles and coronoid processes in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.*, 24 : 729-733, 1981.
- OWENS, G.R.; FINO, G.J.; HERBERT, D.L.; STEEN, V.D.; MEDSGER Jr., T.A.; PENNOCK, B.E.; COTTRELL, J.J.; RODNAN, G.P. & ROGERS, R.M. : Pulmonary function in progressive systemic sclerosis : comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest.*, 84 : 546-550, 1983.
- OWENS, G.R.; PARADIS, I.L.; GRYZAN, S.; MEDSGER Jr., T.A.; FOLLANSBEE, W.; KLEIN, H.A. & DAUBER, J.H. : Roles of inflammation in the lung disease of systemic sclerosis : comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 107 : 253-260, 1986.
- OWENS, G.R. & FOLLANSBEE, W.P. : Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest*, 91 : 118-127, 1987.
- PANICHEEWA, S.; et alii : Diffuse systemic sclerosis and related diseases in Thailand. *Clin. Rheumatol.*, 10 : 124-129, 1991.
- PAPI, J.A.; GROHMANN, P.H.; ANDRADE, S.R.V.; PIMENTEL, M.L.; TUMA, M.F.F.; MELO, G.P. & NIREMBERG, I. : Esclerose sistêmica e comprometimento gástrico : apresentação de caso. *Rev. Bras. Med.*, 35 : 164-168, 1978.

- PAPI, J.A. : Esclerose sistêmica progressiva. In SEDA, H. (Ed.) : **Reumatologia**. Rio de Janeiro, Editora Cultura Médica, 1982, pp. 904-991.
- PARODI, A.; PUIATTI, P. & REBORA, A. : Serological profiles as prognostic clues for progressive systemic scleroderma : The Italian experience. **Dermatologica**, 183 : 15-20, 1991.
- PATHAK, R. & GABOR, A.J. : Scleroderma and central nervous system vasculitis. **Stroke**, 22 : 410-413, 1991.
- PEARSON, J.D. : The endothelium : its role in scleroderma. **Ann. Rheum. Dis.**, 50 : 866-871, 1991.
- PEREIRA, S.; BLACK, C.; WELSH, K.; ANSELL, B.; JAYSON, M.; MADDISON, P. & ROWELL, N. : Autoantibodies and immunogenetics in 30 patients with systemic sclerosis and their families. **J. Rheumatol.**, 14 : 760-765, 1987.
- PESSOA, A.L.D.P.; MENEZES, M.F.C. & FREITAS, G.G. : Alterações digestivas da esclerose sistêmica progressiva : Revisão da literatura. **Arq. Bras. Med.**, 2 : 113-117, 1987.
- PETERS-GOLDEN, M.; WISE, R.A.; HOCHBERG, M.C.; STEVENS, M.B. & WIGLEY, F.M. : Carbon monoxide diffusing capacity as predictor of outcome in systemic sclerosis. **Am. J. Med.**, 77 : 1027-1034, 1984 a.
- PETERS-GOLDEN, M.; WISE, R.A.; SCHNEIDER, F.; HOCHBERG, M.C.; STEVENS, M.B. & WIGLEY, F.M. : Clinical and demographic predictors of loss of pulmonary function tests in systemic sclerosis. **Medicine**, 63 : 221-231, 1984 b.
- PETERS-GOLDEN, M.; WISE, R.A.; HOCHBERG, M.C.; STEVENS, M.B. & WIGLEY, F.M. : Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. **J. Rheumatol.**, 12 : 1136-1139, 1985.
- POIRIER, T.J. & RANKIN, G.B. : Gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma on a review of 364 cases. **Am. J. Gastroenterol.**, 58 : 30-44, 1972.
- PORTER, J.M.; RIVERS, S.P.; ANDERSON, C.J. & BAUR, G.M. : Evaluation and management of patients with Raynaud's syndrome. **Am. J. Surg.**, 142 : 183-189, 1981.
- POSTLETHWAITE, A.E. : Early immune events in scleroderma. **Rheum. Dis. Clin. N. Am.**, 16 : 125-139, 1990.
- REIMER, G. : Autoantibodies against nuclear, nucleolar and mitochondrial antigens in systemic sclerosis (scleroderma). **Rheum. Dis. Clin. N. Am.**, 16 : 169-183, 1990.

- REVEILLE, J.D.; DURBAN, E.; GOLDSTEIN, R.; MOREDA, R. & ARNETT, F.C. : Racial differences in the frequencies of scleroderma-related autoantibodies. *Arthritis Rheum.*, 35: 216-218, 1992.
- ROBERTS, N.K. & CABEEN, W.R. : Atrioventricular nodal function in progressive systemic sclerosis : electrophysiological and morphological findings. *Br. Heart J.*, 44 : 529-533, 1980.
- ROBERTS, N.K.; CABEEN, W.R.; MOSS, J.; CLEMENTS, P.J. & FURST, D.E. : The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Ann. Intern. Med.*, 94 : 38-40, 1981.
- RODNAN, G.P. & BENEDEK, T.G. : An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann. Rheum. Dis.*, 57 : 305-319, 1962.
- RODNAN, G.P. & FENNEL, R.H. : Progressive systemic sclerosis sine scleroderma. *JAMA*, 180 : 665-670, 1962.
- RODNAN, G.P. & MEDSGER Jr., T.A. : The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 57: 81-93, 1968.
- ROHRMANN Jr., C.A.; RICCI, M.T.; KRISHNAMURTHY, S. & SCHUFFLER, M.D. : Radiologic and histologic differentiation of neuromuscular disorders of the gastrointestinal tract : visceral myopathies, visceral neuropathies and progressive systemic sclerosis. *AJR*, 143 : 933-941, 1981.
- ROLANDER, M. & WOLFFE, D.A. : Non parametrical statistical methods. New York, John Wiley & Sons, 1973.
- ROSSI, G.A.; BITTERMAN, P.B.; RENNARDI, S.I.; FERRANS, V.J. & CRYSTAL, R.G. : Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 131 : 612-617, 1985.
- ROUMM, A.D. & MEDSGER Jr., T.A. : Cancer and systemic sclerosis : an epidemiologic study. *Arthritis Rheum.*, 28 : 1336-1340, 1985.
- ROWELL, N.R. : The prognosis of systemic sclerosis. *Br. J. Dermatol.*, 95 : 57-60, 1976.
- SAMPAIO-BARROS, P.D.; LIETE, T.M.; MARQUES NETO, J.F.; FERNANDES, S.R.M. & SAMARA, A.M. : Associação de esclerose sistêmica e linfoma. *Rev. Bras. Reumatol.*, 32 : 209-212, 1992.

- SCHADY, W.; SHEARD, A.; HASSELL, A.; HOLT, L.; JAYSON, M.I.V. & KLIMIUK, P. : Peripheral nerve dysfunction in scleroderma. **Q. J. Med.**, 80 : 661-675, 1991.
- SCHNEIDER, P.D.; WISE, R.A.; HOCHBERG, M.C. & WIGLEY, F.M. : Serial pulmonary function in systemic sclerosis. **Am. J. Med.**, 73 : 385-394, 1982.
- SCHUCK, J.W.; OETGEN, W.J. & TESAR, J.T. : Pulmonary vascular response during Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. **Am. J. Med.**, 78 : 221-227, 1985.
- SCHURAWITZKI, H.; STIGLBAUER, R.; GRANINGER, W.; HEROLD, C.; POLZLEITNER, D.; BURGHUBER, O.C. & TSCHOLAKOFF, D. : Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high resolution CT versus radiography. **Radiology**, 176 : 755-759, 1990.
- SEGEL, M.C.; CAMPBELL, W.L.; MEDSGER Jr., T.A. & ROUMM, A.D. : Systemic sclerosis (scleroderma) and esophageal adenocarcinoma : Is increased patient screening necessary? **Gastroenterology**, 89 : 485-488, 1985.
- SEIBOLD, J.R. & HARRIS, J.N. : Plasma beta-tromboglobulin in the differential diagnosis of Raynaud's phenomenon. **J. Rheumatol.**, 12 : 99-103, 1985.
- SEIBOLD, J.R.; KNIGHT, P.J. & PETER, J.B. : Anticardiolipin antibodies in systemic sclerosis. **Arthritis Rheum.**, 29 : 1052-1053, 1986.
- SEIBOLD, J.R.; GIORNO, R.C. & CLAMAN, H.N. : Dermal mast cell degranulation in systemic sclerosis. **Arthritis Rheum.**, 33 : 1702-1709, 1990.
- SEIFERT, M.H.; STEIGERWALD, J.C. & CLIFF, M.M. : Bone resorption of the mandible in progressive systemic sclerosis. **Arthritis Rheum.**, 18 : 507-511, 1975.
- SELA, O. & SCHOENFELD, Y. : Cancer in autoimmune diseases. **Semin. Arthritis Rheum.**, 18 : 77-87, 1988.
- SEQUEIRA, W. : Pneumatosis cystoides intestinalis in systemic sclerosis and other diseases. **Semin. Arthritis Rheum.**, 19 : 269-277, 1990.
- SERUP, J. & HAGDRUP, H.K. : Age at menopause of females with systemic sclerosis. **Acta Derm. Venereol.**, 63 : 71-73, 1983.
- SHARP, G.C. : Diagnostic criteria for classification of MCTD. In KASUKAWA, R. & SHARP, G.C. (Eds.) : **Mixed connective tissue diseases and anti-nuclear antibodies.** Amsterdam, Elsevier, 1987, pp 23-32.

- SHELDON, W.B.; LURIE, D.P.; MARICQ, H.R.; KAHALEH, M.B.; DE LUSTRO, F.A.; GIBOFSKY, A. & LeROY, E.C. : Three siblings with scleroderma (systemic sclerosis) and two with Raynaud's phenomenon from a single kindred. *Arthritis Rheum.*, 24 : 668-676, 1981.
- SHINKAI, H. : Epidemiology of progressive systemic sclerosis in Japan. In BLACK, C. M. & MYERS, A.R. (Eds.) : *Systemic sclerosis (scleroderma)*. New York, Gower, 1985, p 78.
- SILMAN, A.J. & BLACK, C.M. : Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset : a controlled study. *Ann. Rheum. Dis.*, 47 : 441-444, 1988.
- SILMAN, A.J.; JANNINI, S.; SYMMONS, D. & BACON, P. : An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br. J. Rheumatol.*, 27 : 286-290, 1988.
- SILMAN, A.J.; HOWARD, Y.; HICKLIN, A.J. & BLACK, C.M. : Geographical clustering of scleroderma in South and West London. *Br. J. Rheumatol.*, 29 : 92-96, 1990.
- SILMAN, A.J. : Scleroderma and survival. *Ann. Rheum. Dis.*, 50 : 267-269, 1991 a.
- SILMAN, A.J. : Epidemiology of scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 50 : 846-853, 1991 b.
- SILVER, R.M. & MILLER, K.S. : Lung involvement in systemic sclerosis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 16 : 199-216, 1990.
- SILVER, R.M.; MILLER, K.S.; KINSELLA, M.B.; SMITH, E.A. & SCHABEL, S.I. : Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am. J. Med.*, 88 : 470-476, 1990.
- SILVER, R.M. : Clinical aspects of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann. Rheum. Dis.*, 50 : 854-861, 1991.
- SILVERSMITH, J.L.; STEEN, V.D.; MEDSGER Jr., T.A. & FALANGA, V. : Cutaneous hypoxia in patients with systemic sclerosis. *Arch. Dermatol.*, 124 : 1379-1382, 1988.
- SMITH, J.W.; CLEMENTS, P.J.; LEVISMAN, J.; FURST, D. & ROSS, M. : Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS) : correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am. J. Med.*, 66 : 28-33, 1979.
- SOMORIN, A.O. & MORDI, V.I.N. : Connective tissue disease in Nigeria with emphasis on scleroderma. *Centr. Afr. J. Med.*, 26 : 59-63, 1980.

- SOPPI, E.; LEHTONEN, A. & TOIVANEN, A. : Familial progressive systemic sclerosis (scleroderma) : immunological analysis of two patients and six siblings from a single kindred. *Clin. Exp. Immunol.*, 50: 275-282, 1982.
- SPRINGER, T.A. : Adhesion receptors of the immune system. *Nature*, 346 : 425-434, 1990.
- STAFFORD-BRADY, F.J.; KAHN, H.J.; ROS, T.M. & RUSSELL, M.L. : Advanced scleroderma bowel : complications and management. *J. Rheumatol.*, 15 : 869-874, 1988.
- STEEN, V.D.; MEDSGER Jr., T.A. & RODNAN, G.P. : D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann. Intern. Med.*, 97 : 652-659, 1982.
- STEEN, V.D.; MEDSGER Jr., T.A.; OSIAL Jr., T.A.; ZIEGLER, G.L.; SHAPIRO, A.P. & RODNAN, G.P. : Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am. J. Med.*, 76 : 779-786, 1984.
- STEEN, V.D.; CONTE, C.; SANTORO, D.; CARTERLINE, G.L.Z.; ODDIS, C.V. & MEDSGER Jr., T.A. : Twenty-year incidence survey of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.*, 31: S 57, 1988 a.
- STEEN, V.D.; POWELL, D.L. & MEDSGER Jr., T.A. : Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 31 : 196-203, 1988 b.
- STEEN, V.D.; CONTE, C.; DAY, N.; RAMSEY-GOLDMAN, R. & MEDSGER Jr., T.A. : Pregnancy in women with scleroderma. *Arthritis Rheum.*, 32 : 151-157, 1989.
- STEEN, V.D. & MEDSGER Jr., T.A. : Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 16 : 1-10, 1990.
- STEEN, V.D.; COSTANTINO, J.P.; SHAPIRO, A.P. & MEDSGER Jr., T.A. : Outcome of renal crisis in systemic sclerosis : Relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann. Intern. Med.*, 113 : 352-357, 1990.
- STEEN, V.D.; GRAHAM, G.; CONTE, C.; OWENS, G. & MEDSGER Jr., T.A. : Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 35 : 765-770, 1992.
- STENTOFT, P.; HENDEL, L. & AGGESTRUP, S. : Esophageal manometry and pH-probe monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in patients with progressive systemic sclerosis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 22 : 499-504, 1987.

- STEVENSON, J.G. : Comparison of several noninvasive methods for estimation of pulmonary artery pressure. **J. Am. Soc. Echo., 2** : 157-171, 1989.
- STUPI, A.M.; STEEN, V.D.; OWENS, G.R.; BARNES, E.L.; RODNAN, G.P. & MEDSGER Jr., T.A. : Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. **Arthritis Rheum., 29** : 515-524, 1986.
- SUAREZ-ALMAZOR, M.E.; CATOGGIO, L.J.; MALDONADO-COCCO, J.A.; CUTICCA, R. & GARCIA-MORTEO, O. : Juvenile progressive systemic sclerosis : clinical and serologic findings. **Arthritis Rheum., 28** : 699-702, 1985.
- TAKEHARA, K.; MOROI, Y. & ISHIBASHI, Y. : Antinuclear antibodies in the relatives of patients with systemic sclerosis. **Br. J. Dermatol., 112** : 23-33, 1985.
- TALBOTT, J.H. & BARROCAS, M. : Carcinoma of the lung in progressive systemic sclerosis : a tabular review of the literature and a detailed report of the roentgenographic changes in two cases. **Semin. Arthritis Rheum., 9** : 191-216, 1980.
- TAN, E.M.; RODNAN, G.P.; GARCIA, I.; MOROI, Y.; FRITZLER, M.J. & PEEBLES, C. : Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis : anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. **Arthritis Rheum., 23** : 617-625, 1980.
- TEASDALL, R.D.; FRAYHA, R.A. & SCHULMAN, L.E. : Cranial nerve involvement in systemic sclerosis (scleroderma) : a report of 10 cases. **Medicine, 59** : 149-159, 1980.
- TODESCO, S.; GATTA, A.; GLORIOSO, S.; CHIOIN, R.; PESERICO, A.; ZUIN, R. & MERKEL, C. : Cardiac involvement in progressive systemic sclerosis. **Acta Cardiol., 34** : 311-322, 1979.
- TORRES, M.A. & FURST, D.E. : Treatment of generalized systemic sclerosis. **Rheum. Dis. Clin. N. Am., 16** : 217-241, 1990.
- TRAUB, Y.M.; SHAPIRO, A.P.; RODNAN, G.P.; MEDSGER Jr., T.A.; McDONALD, R.H.; STEEN, V.D.; OSIAL Jr., T.A. & TOLCHIN, S.F. : Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis : review of a 25 year experience with 68 cases. **Medicine, 62** : 335-352, 1983.
- TROSTLE, D.C.; BEDETTI, C.D.; STEEN, V.D.; AL-SABBAGH, M.R.; ZEE, B. & MEDSGER Jr., T.A. : Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis : A case-control autopsy study. **Arthritis Rheum., 31** : 393-400, 1988.

- TUFFANELLI, D.L. & WINKELMANN, R.K. : Systemic sclerosis : A clinical study of 727 cases. *Arch. Dermatol.*, 84 : 359-371, 1961.
- TUFFANELLI, D.L. : Systemic scleroderma. *Med. Clin. N. Am.*, 73 : 1167-1180, 1989.
- TUMA, M.F.F. : Marcadores sorológicos na esclerose sistêmica: correlação com as formas clínicas. Tese de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1985.
- UMEHARA, H.; KUMAGAI, S.; ISHIDA, H.; SUGINOSHITA, T.; MAEDA, M. & IMURA, H. : Enhanced production of interleukin-2 in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 31 : 401-407, 1988.
- UNGERER, R.G.; TASHKIN, D.P.; FURST, D.E.; CLEMENTS, P.J.; GONG Jr., H.; BEIN, M.; SMITH, J.W.; ROBERTS, N. & CABEEN, W. : Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am. J. Med.*, 75 : 65-74, 1983.
- VALENT, L.J. & ELIAS, A.N. : Familial scleroderma in a kindred with high incidence of autoimmune disease : correlation with HLA-A 1/B 8 haplotype. *Arch. Dermatol.*, 123 : 1438-1440, 1987.
- VERTZMAN, L.; PAOLA, D.; LEDERMAN, R.; LEITE, N.; RUBINSTEIN, J. & DUARTE, F. : Esclerose sistêmica progressiva. In SEDA, H. (Ed.) : *Reumatologia*. Rio de Janeiro, Editora Cultura Médica, 1971, pp. 504-536.
- VIDAL-NEIRA, L.F.; PISCOYA-ARBANIL, J.; ROLANDO-CASTANEDA, T.; AITA-ARROYO, G.; FRIAS-CORONADO, V. & GARCIA-CALDERON, J.H. : Compromiso digestivo en esclerosis sistémica progresiva. *Arq. Gastroenterol.*, 25 : 8-22, 1988.
- VON NOTTHAFT, A. : Neue Arbeiten und Ansichten über Sklerodermie. *Zbl. Allg. Path.*, 9 : 870-960, 1898.
- WALLAERT, B.; HATRON, P.; GROBOIS, J.; TONNEL, A.B.; DEVULDER, B. & VOISIN, C. : Subclinical pulmonary involvement in collagen vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage : relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 133 : 574-580, 1986.
- WARRICK, J.H.; BHALLA, M.; SCHABEL, S.I. & SILVER, R.M. : High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheumatol.*, 18 : 1520-1526, 1991.

- WEINER, E.S.; EARNshaw, W.C.; SENEcal, J.L.; BORDWELL, B.; JOHNSON, P. & ROTHFIELD, N.F. : Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I: A study of 355 patients. *Arthritis Rheum.*, 31 : 378-385, 1988.
- WEISS, S.; STEAD, E.; WARREN, J. & BAILEY, O. : Scleroderma heart disease, with a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. *Arch. Intern. Med.*, 71, 749-776, 1943.
- WESTPHAL, C.F.D. : Zwei Falle von Schlerodermie. *Ckarit. Annallen*, 3 : 341-360, 1876.
- WHITEHEAD, W.E.; TAITELBAUM, G.; WIGLEY, F.M. & SCHUSTER, M.M. : Rectosigmoid motility and myoelectric activity in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology*, 96 : 428-432, 1989.
- WIGLEY, F.M.; WISE, R.A.; MILLER, R.; NEEDLEMAN, B.W. & SPENCE, R.J. : Anticentromere antibody as a predictor of digital ischemic loss in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 35 : 686-693, 1992.
- WINOGRAD, J.; SCHIMMEL, D.H. & PALUBINSKAS, A.J. : The spotted nephrogram of renal scleroderma. *AJR*, 126 : 734-738, 1976.
- WINTERBAUER, R.H. : Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactily and subcutaneous calcinosis : A syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 114 : 361-383, 1964.
- WOLFF, D.J.; NEEDLEMAN, B.W.; WASSERMAN, S.S. & SCHWARTZ, S. : Spontaneous and clastogen induced chromosomal breakage in scleroderma. *J. Rheumatol.*, 18 : 837-840, 1991.
- WYNN, J.; FINEBERG, N.; METZER, L.; CORTADA, X.; ARMSTRONG, W.; DILLON, J.C. & KINNEY, E.L. : Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features. *Am. Heart J.*, 110 : 123-127, 1989.

ANEXOS

XI - ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO ESCLEROSE SISTEMICA

- 01 - PACIENTE _____ HC _____
- 02 - SEXO () 0- MASCULINO () 1- FEMININO
- 03 - RAÇA () 0- CAUCASOIDE () 1- NAO CAUCASOIDE
- 04 - IDADE (ANOS) _____ DN _____
- 05 - IDADE DE INICIO (ANOS) _____
- 06 - TEMPO DE DOENÇA (ANOS) _____
- 07 - HISTORIA FAMILIAL () 0- NAO () 1- SIM
- 08 - FATOR AMBIENTAL () 0- NAO () 1- SIM
- 09 - FORMA CLINICA () 0- LIMITADA () 1- DIFUSA
- 10 - SINTOMAS INICIAIS () 0- FEBRE/EMAGRECIMENTO/ADINAMIA
 () 1- FENOMENO DE RAYNAUD
 () 2- ARTRALGIA INFLAMATORIA / ARTRITE
 () 3- ESPESSEAMENTO CUTANEO
 () 4- VISCERAL
- 11 - ACOMETIMENTO CUTANEO (EXTENSAO) () 0- ESCLERODACTILIA
 () 1- ATE PUNHOS
 () 2- ATE COTOVELO
 () 3- ATE OMBROS
 () 4- TRONCO
- 12 - ESCORE CUTANEO TOTAL (ECT) _____
- 13 - CALCINOSE () 0- NAO () 1- SIM
- 14 - TELANGIECTASIA () 0- NAO () 1- SIM
- 15 - LEUCOMELANODERMIA () 0- NAO () 1- LOCALIZADA () 2- DIFUSA
- 16 - BIOPSIA DE PELE () 0- GRAU 0 () 1- GRAU I
 () 2- GRAU II () 3- GRAU III
- 17 - VASCULAR () 0- AUSENTE
 () 1- MICROULCERACOES POLPAS DIGITAIS
 () 2- REABSORCAO FALANGES DISTAIS
 () 3- NECROSE EXTENSA / AMPUTACAO
- 18 - FENOMENO DE RAYNAUD () 0- NAO () 1- SIM
- 19 - FENOMENOS TROMBOEMBOLICOS () 0- NAO () 1- SIM
- 20 - ARTICULAR () 0- SEM QUEIXAS
 () 1- ARTRALGIA INFLAMATORIA
 () 2- ARTRITE
- 21 - MAO EM GARRA () 0- NAO () 1- SIM
- 22 - RAO-X DE MAOS () . MISSING () 0- NORMAL
 () 1- CALCINOSE () 2- EROSOES
 () 3- ACROSTEOLISE () 4- OUTROS
- 23 - FRAQUEZA MUSCULAR () 0- AUSENTE () 1- PRESENTE
- 24 - ENZIMAS MUSCULARES () 0- NORMAIS () 1- ELEVADAS
- 25 - DISFAGIA () 0- SEM QUEIXA () 1- ALIMENTOS SOLIDOS
 () 2- ALIMENTOS PASTOSOS () 3- ALIMENTOS LIQUIDOS
- 26 - SINDROME DISPEPTICA () 0- NAO () 1- SIM
- 27 - SINDROME DE MA ABSORCAO () 0- NAO () 1- SIM
- 28 - HABITO INTESTINAL () 0- NORMAL
 () 1- CONSTIPACAO
 () 2- DIARREIA

29 -	ESOFAGOGRAMA	() . MISSING	
		() 0- NORMAL	
		() 1- RETARDO	ESVAZIAMENTO
		() 2- RETARDO + DILATAÇÃO	
		() 3- REFLUXO	GASTROESOFAGICO
		() 4- OUTROS	
30 -	ESTOMAGO (EED)	() . MISSING	
		() 0- NORMAL	
		() 1- HERNIA HIATAL	
		() 2- RETARDO	ESVAZIAMENTO
		() 3- OUTROS	
31 -	TRANSITO INTESTINAL	() . MISSING	
		() 0- NORMAL	
		() 1- RETARDO	ESVAZIAMENTO
		() 2- RETARDO + DILATAÇÃO	
		() 3- OUTROS	
32 -	ENEMA OPACO	() . MISSING	
		() 0- NORMAL	
		() 1- RETARDO	ESVAZIAMENTO
		() 2- PSEUDODIVERTICULO	
		() 3- PNEUMATOSE CISTICA INTESTINAL	
		() 4- OUTROS	
33 -	DISPNEIA AOS ESFORÇOS	() 0- NAO	() 1- SIM
34 -	TABAGISMO	() 0- NAO	() 1- SIM
35 -	PULMOES	() 0- SEM QUEIXAS	() 1- PLEURITE
		() 2- DOENÇA PULMONAR RESTRITIVA	
		() 3- HIPERTENSÃO PULMONAR	
		() 4- OUTROS	
36 -	RAIO-X DE TORAX	() . MISSING	() 0- NORMAL
		() 1- DERRAME PLEURAL	() 2- CARDIOMEGALIA
		() 3- INFILTRADO INTERSTICIAL PULMONAR	
		() 4- OUTROS	
37 -	PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR	() . MISSING	() 0- NAO CONSEGUIU
		() 1- NORMAL	() 2- DEF. OBSTRUTIVO
		() 3- DEF. RESTRITIVO	
38 -	DIFUSÃO CO	() . MISSING	() 0- NAO CONSEGUIU
		() 1- NORMAL	() 2- DIMINUIDA
39 -	CORAÇÃO	() 0- SEM QUEIXAS	() 1- PERICARDITE
		() 2- MIOCARDITE	() 3- ISQUEMIA
		() 4- ARRITMIA	() 5- OUTROS
40 -	ELETROCARDIOGRAMA	() . MISSING	() 0- NORMAL
		() 1- HIPERTROFIA CAMARAS	() 2- ISQUEMIA
		() 3- DISTURBIO DO RITMO	() 4- OUTROS
41 -	ECOCARDIOGRAMA	() . MISSING	
		() 0- NORMAL	
		() 1- DERRAME PERICARDICO	
		() 2- HIPERTROFIA DE CAMARAS	
		() 3- HIPOCONTRATILIDADE MIOCARDICA	
		() 4- DISTURBIO VALVULAR	
		() 5- HIPERTENSÃO PULMONAR	
		() 6- OUTROS	
42 -	RINS	() 0- SEM QUEIXAS	() 1- OLIGURIA
		() 2- IRC	() 3- CRISE RENAL
		() 4- OUTROS	

- 43 - HIPERTENSAO () 0- AUSENTE
ARTERIAL () 1- PRESENTE
- 44 - URINA TIPO I () 0- NORMAL () 1- LEUCOCITURIA
() 2- HEMATURIA () 3- PROTEINURIA
() 4- OUTROS _____
- 45 - PROTEINURIA () 0- AUSENTE
DE 24 HORAS () 1- PRESENTE
- 46 - CLEARANCE () 0- NORMAL
CREATININA () 1- DIMINUIDO
- 47 - CINTILOGRAFIA () . MISSING
RENAL () 0- NORMAL
() 1- DEFICIT CAPTAÇÃO
() 2- DEFICIT EXCREÇÃO
() 3- DEFICIT CAPTAÇÃO E EXCREÇÃO
- 48 - NEUROLOGICO () 0- SEM QUEIXAS
() 1- NEUROPATIA PERIFERICA
() 2- NEUROPATIA CRANIANA
() 3- CONVULSOES
() 4- AVC
() 5- OUTROS _____
- 49 - GESTAÇÕES _____
- 50 - PARTOS _____
- 51 - ABORTOS _____
- 52 - NATIMORTOS _____
- 53 - HEMOGRAMA () 0- NORMAL
() 1- ANEMIA (< 10.5 g/dl)
() 2- LEUCOPENIA (< 4.000/mm3)
() 3- PLAQUETOPENIA (< 100.000/mm3)
() 4- OUTROS _____
- 54 - VHS () 0- < 20mm () 1- > 20mm
- 55 - COMPLEMENTO () 0- NORMAL () 1- CH 50 BAIXO
() 2- C3 BAIXO () 3- C4 BAIXO
- 56 - FATOR REUMATOIDE () 0- NEGATIVO () 1- POSITIVO
- 57 - CELULAS LE () 0- NEGATIVO () 1- POSITIVO
- 58 - FAN (PADRAO) () 0- NEGATIVO
() 1- HOMOGENEO
() 2- PONTILHADO
() 3- NUCLEOLAR
() 4- PONTILHADO / HOMOGENEO
() 5- PONTILHADO / NUCLEOLAR
() 6- NUCLEOLAR / HOMOGENEO
() 7- CENTROMERICO
- 59 - ANTI-RNP () 0- NEGATIVO () 1- POSITIVO
- 60 - ANTI-Sm () 0- NEGATIVO () 1- POSITIVO
- 61 - ANTI-Ro () 0- NEGATIVO () 1- POSITIVO
- 62 - ANTI-La () 0- NEGATIVO () 1- POSITIVO
- 63 - ANTI-CENTROMERO () 0- NEGATIVO () 1- POSITIVO
- 64 - ANTI Scl-70 () 0- NEGATIVO () 1- POSITIVO
- 65 - OBITO () 0- NAO () 1- INFECCAO
() 2- HAS/AVC () 3- CORAÇÃO
() 4- PULMAO () 5- RINS
() 6- OUTROS _____

ANEXO 2

ESCLEROSE SISTEMICA

ESCORE CUTANEO TOTAL

DIREITO

ESQUERDO

0 1 2 3 4

DEDOS MAOS

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

MAOS

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

ANTEBRAÇOS

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

BRAÇOS

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

OMBROS

0 1 2 3 4

FACE

0 1 2 3 4

PESCOÇO

0 1 2 3 4

TORAX

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

SEIOS

0 1 2 3 4

ABDOMEN

0 1 2 3 4

DORSAL

0 1 2 3 4

LOMBAR

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

COXAS

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

PERNAS

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

PES

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

DEDOS PES

0 1 2 3 4

TOTAL _____

DATA _____