

JOÃO FRANCISCO MARQUES NETO *J. Marques*

IMPORTÂNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS
DE RENINA E DO ACOMETIMENTO DE
VIAS URINÁRIAS NA LESÃO RENAL
DA ESCLEROSE SISTÊMICA.

Tese apresentada ao Concurso de Livre
Docência na Área de Reumatologia, De
partamento de Clínica Médica da Facul
dade de Ciências Médicas da Universi
dade Estadual de Campinas.

1 9 8 4

ÍNDICE

	página
I. OBJETIVOS	01
II. INTRODUÇÃO	02
- Conceito, histórico e epidemiologia	03
- Etiopatogenia	04
- Formas clínicas e acometimento visceral	12
- Nefropatia esclerodérmica	20
- O sistema renina-angiotensina na nefropatia esclerodérmica	22
- Acometimento de vias urinárias	23
- Relações anatômicas do ureter e bexiga	24
III. MATERIAL E MÉTODOS	26
IV. RESULTADOS	31
V. ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
VI. COMENTÁRIOS	49
VII. CONCLUSÕES	55
VIII. RESUMO/SUMMARY	57
IX. BIBLIOGRAFIA	63

Um trabalho como este não é, nem poderia ser, obra de uma sã pessoa, visto constituir-se em uma linha de investigação da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP durante os últimos quatro anos. Assim sendo, desejo expressar toda estima e gratidão a todos que tornaram possível a sua realização.

Ao Professor Adil Muhib Samara, companheiro de todos os momentos, cuja liderança e dinâmica orientação, imprimiram ao nosso grupo de trabalho uma filosofia de conduta reta e altamente democrática, tornando-o fraternalmente coeso, produtivo e crítico.

Às Doutoradas Lilian Tereza Lavras Costallat, Maria Domitila Menezes de Nápoli, Sandra Regina Muchinechi Fernandes, Assistentes da Disciplina de Reumatologia, cuja valiosa colaboração permitiu o estabelecimento deste protocolo e seu desenvolvimento.

Aos residentes da Disciplina de Reumatologia Manoel Barros Bértolo, Eliana Martins Spina e João Carlos Lestingi, pelo empenho e dedicação na evolução de todas as fases da metodologia utilizada.

Aos Doutores José Roberto Provenza, Fernando Sérgio Lira Neto e Rubens Bonfiglioli pelo extremo cuidado na seleção e encaminhamento de pacientes.

Ao Doutor Carlos Arturo Levi D'Ancona pela efetiva participação na avaliação urodinâmica.

Ao Doutor Luiz Alberto Magna pelo criterioso tratamento estatístico e à Sra. Luiza Araújo Farah pelo primoroso serviço de arquivo datilográfico.

Finalmente aos 42 pacientes acometidos por esclerose sistêmica, que, submetendo-se pacientemente a este estudo, propiciaram a uma melhor compreensão desta enfermidade fascinante e inexorável, contribuindo assim para a prospecção de novas perspectivas terapêuticas.

À Silvia, minha mulher, a maior razão deste
momento.

Aos meus filhos

Flávio, um raio de luz que passou
Rodolfo, a esperança de um novo amanhã
Thais, o sorriso de todos os dias
Camila, o equilíbrio da serenidade

A meus pais, que, no início, cultivaram a
esperança.

I. OBJETIVOS

1. No propósito de melhor interpretar a lesão renal na esclerose sistêmica, por considerá-la de instalação mais precoce do que a usualmente relatada, o autor se propôs a avaliar 40 pacientes sem quaisquer evidências clínicas ou laboratoriais de nefropatia, e em vários estadiamentos clínicos, mediante procedimentos mais sensíveis como a fotocintilografia e o nefrograma isotópico. O primeiro é mais adequado à avaliação morfológica e da extensão do parênquima renal captante, e o segundo mais relacionado à demonstração da função renal, através da depuração do radioisótopo.
2. Tentando verificar a importância da dosagem dos níveis plasmáticos periféricos de renina, seja como marcador do prognóstico através de uma agressão renal mais pronunciada, seja como elemento útil na classificação das formas clínicas da doença, o autor se propôs a estudar as correlações clínico-laboratoriais em 42 pacientes acometidos por esclerose sistêmica nos quais se determinaram os níveis plasmáticos periféricos de renina.
3. Através de metodologia inédita na avaliação sistematizada das condições anátomo funcionais das vias urinárias na esclerose sistêmica, o autor promoveu a investigação do fluxo urinário médio (Fmed) e máximo (Fmax), pressão vesical (Pv) e de micção (Pm), primeiro desejo miccional (Dm), .

capacidade vesical (Cv), uretrocistografia miccional (Ucm) e eletroneuromiografia do esfíncter vesical externo.

II. INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ESP) mediante seus dois principais mecanismos de agressão tecidual fibrose maciça de partes moles e lesão vascular (endarterite proliferativa), acomete indistintamente pele e vísceras.

Se o envolvimento cutâneo representa o grande elemento diagnóstico na doença, o reconhecimento da frequência e extensão da agressão visceral define invariavelmente o prognóstico e a sobrevida.

Conquanto o comprometimento dos aparelhos digestivo e cardio-respiratório seja importante na interpretação da sobrevida na esclerose sistêmica (28,29,20,37,38,47) é a demonstração da lesão renal, sem dúvida, decisiva. Esta pode se manifestar sob distintos aspectos e estadiamentos, desde proteinúria leve até insuficiência renal com ou sem hipertensão maligna (7,32,36,40,44).

Para a melhor compreensão dos objetivos pretendidos neste relato, bem como da metodologia observada, parece pertinente sumarizar os principais elementos relacionados ao conceito, patogênica e formas evolutivas da doença, enfatizando o amplo espectro da agressão visceral.

Quase todas as investigações destinadas a avaliar e interpretar o acometimento renal definem a agressão arteriolar como elemento decisivo (38,39,40,43) associada à variações nos níveis periféricos de renina (16,21), o que resultaria em um tipo de lesão renal mista (44,48,62) onde co-participariam condições anatômicas (endarterite proliferativa) e funcionais (isquemia por vasoespasmo).

CONCEITO, HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

A esclerose sistêmica (ESP) consiste em um estado inflamatório crônico do tecido conjuntivo que confere aos seus constituintes um enrijecimento difuso, seja ao nível de pele e anexos, seja ao nível visceral.

Doença multissistemática, apresenta diferentes graus de inflamação, alterações vasculares e fibrose, nem sempre caracterizando um processo de agressão progressiva.

Relatada desde Hipócrates e Galeno através de "doentes que mumificam em vida", somente a partir do século XVII passou a ser melhor individualizada como escleroderma, denominação esta atribuída a Curzo de Napoli (73).

A conceituação da ESP envolve um complexo de alterações vasculares cutâneo-viscerais, que resulta basicamente em dois tipos de alterações: fibrose maciça de tecidos moles e uma endarterite proliferativa com degeneração mixomatosa que acomete as pequenas artérias entre 150 a 500 micra de diâmetro.

Doença relativamente pouco frequente, sua incidência está diretamente ligada ao melhor conhecimento dos aspectos clínicos, principalmente nas formas onde o envolvimento visceral precede o cutâneo, ou ainda em uma interpretação mais definida do Fenômeno de Raynaud, sinal precoce que pode preceder de muito o aparecimento das primeiras manifestações da ESP (71).

Menos frequente que a artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico, é mais comum entretanto que a dermatiosite ou as angiítes necrosantes primárias.

Maior incidência entre os 30 e os 50 anos, pode , contudo, ocorrer em qualquer idade, acometendo o sexo feminino duas a seis vezes mais que o masculino. Parece não ter predisposição racial, entretanto em negros o diagnóstico é mais tardio e o prognóstico pior (73).

ETIOPATOGENIA

A esclerose sistêmica determina lesão tecidual multissistêmica de frequência e intensidade variável, diferindo de doente para doente, de aparelho para aparelho ou mesmo em um só.

A ausência de sequência evolutiva ou de uma enfermidade na agressão tissular dificulta sobremaneira a interpretação dos achados anatômicos e a proposição de seus mecanismos etiopatogênicos.

Teorias associadas a distúrbios de origem endócrina, neurovascular, infecciosa, traumática e autoimune tem sido sucessivamente propostas, sem, contudo, qualquer definição (2,14,73).

Entretanto, pode-se afirmar que a lesão tecidual se baseia na interação de três elementos: fibrose maciça dos tecidos moles, lesão vascular caracterizada por endarterite proliferativa e efeitos de isquemia, provavelmente mediados por mecanismos de auto-agressão ainda não inteiramente identificados.

Parece existir uma predisposição genética, em razão de ter sido descrita distribuição familiar em alguns casos, bem como demonstração de anticorpos antinucleares positivos em 56% de familiares próximos assintomáticos (73).

Antígenos de histocompatibilidade tipo HLA-B27, HLA-B8, HLA-A9 foram demonstrados mais frequentemente em esclerodérmicos (28%) que na população geral, sem contudo poder-se definir até o momento qualquer correlação entre sua determinação e as diferentes formas de apresentação clínica. Recentemente a determinação do HLA DR5 (53%) parece sugerir bases imunológicas para a etiopatogenia da doença (69).

O número de fibroblastos geralmente se mantém normal ou ligeiramente aumentado, e à ultramicroscopia apresentam evidências sugestivas de distúrbios metabólicos intrínsecos resultando em ativa fibrinogênese. A demonstração de au

mento de atividade da protocólágeno-prolinahidroxilase, enzima que catalisa a conversão de prolina peptídica em hidroxiprolina no protocólágeno na pele esclerodérmica, se constitui em indicação funcional de hiperplasia de fibras colágenas e alterações na substância fundamental (74).

Fibroblastos de pacientes esclerodérmicos, mantidos em cultura sintetizam glicosaminoglicans, principalmente ácido hialurônico, hidroxiprolina, e colágeno solúvel. Estes resultados são superponíveis aos obtidos através da dosagem desses elementos na urina, como marcadores de atividade da esclerose sistêmica em seus diferentes períodos evolutivos (74).

Essas observações permitem supor a maior participação de alterações funcionais ao nível do fibroblasto, que ativado por vias ainda não definidas, seria o responsável por acúmulo excessivo de colágeno solúvel, com ligações intermoleculares de aldimina, padrão este, que, quando encontrado na pele de adultos, sugere a ocorrência de colágeno recém-sintetizado.

A hipóxia tissular, determinada por diferentes graus de endarterite proliferativa altera o metabolismo aeróbico da glicose, resultando em excessiva produção de ácido láctico, que reconhecidamente é um ativador da prolilhidroxilase (14). Entretanto a isquemia, apesar de sua ação estimulante na biossíntese do colágeno, não pode ser responsabilizada, pelo excessivo acúmulo na esclerodermia.

Proliferação endotelial fibromucínosa dos pequenos vasos na pele e vísceras representa o denominador comum da lesão vascular, com redução do calibre e número de capilares, edema de células endoteliais, espessamento da túnica média com degeneração hialina ou fibrinóide, levando a obliteração insidiosa do leito vascular (74).

A proliferação da íntima se faz de modo concêntrico em uma matriz mucóide, cujo substrato anatômico à imunofluorescência e à ultramicroscopia revela achados que permitem definir a participação de elementos do sistema de coagulação, formação de microtrombos, elementos plasmáticos infiltrados através de lesão do endotélio e depósitos de imunoglobulinas (67).

A microscopia eletrônica revela na íntima espessada a presença de células com características de musculatura lisa (células miointimais ou mioendoteliais) com alterações na superfície do retículo endoplasmático que equivalem às encontradas em culturas de células musculares lisas de reconhecidas propriedades fibrogênicas. Considera-se que essas células mioendoteliais migram da camada média para a íntima por poros ou lesões da lâmina elástica interna, ativadas por um fator macromolecular, resultante da adesividade plaquetária (2,14).

Também os endoteliócitos se revelam anatomicamente alterados, com pregas no retículo endoplasmático, polirribossomos livres e outras alterações que sugerem mecanismos de

de síntese local. O edema de endoteliócitos contribui significativamente para a oclusão gradual da luz vascular, somando-se ao comportamento fibroblasto-símile do próprio endoteliócito e da célula mioendotelial para explicar o espessamento gradual da íntima (2,8).

Microtrombos arteriais, constituídos principalmente por fibrina e o encontro à imunofluorescência de fator VIII antigênico e fibrinogênio, como outros constituintes da endarterite proliferativa, sugerem o envolvimento também da cascata da coagulação na lesão vascular, facilitando a difusão de elementos plasmáticos através da íntima (2,9).

Os resultados obtidos através da imunofluorescência na esclerodermia, principalmente ao nível do rim, por ser este o modelo da agressão vascular na doença têm sido contraditórios. Imunoglobulinas e frações do complemento tem sido demonstrados na parede arteriolar, entretanto de modo inconsistente e por vezes sem confirmação (42).

Parece, portanto, que o espessamento da íntima, conquanto possa ser deflagrado por mecanismos imunológicos, resulta basicamente da interação de três elementos: lesão do endotélio, condições locais do tecido conjuntivo e ação fibroblasto-símile dos endoteliócitos e células mioendoteliais (Esquemas 1 e 2).

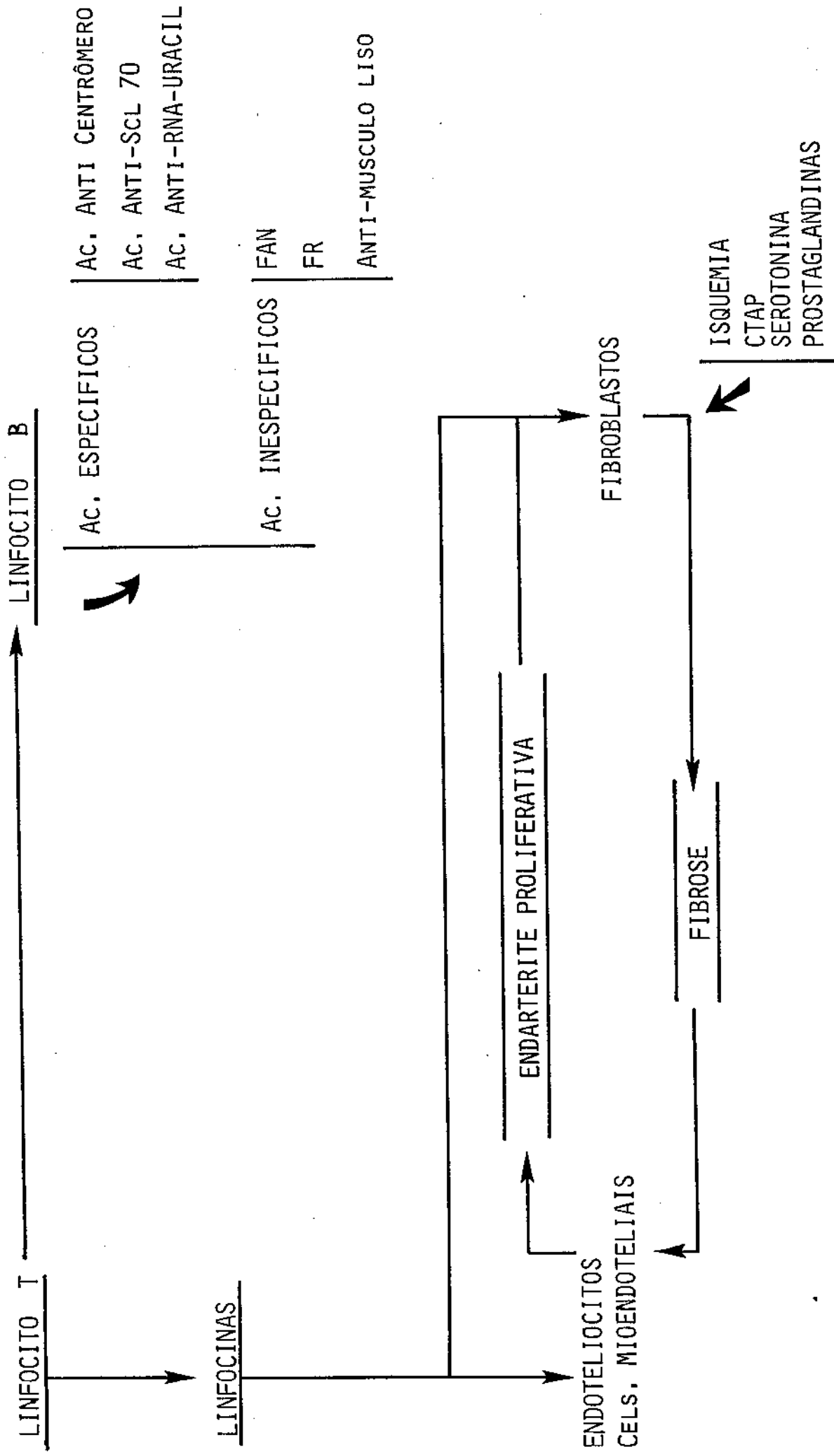
Células mononucleares parecem ter uma ação moduladora da função do tecido conjuntivo, uma vez que sobrenadan

tes de culturas de células mononucleares estimuladas ou não por fitohemaglutinina diminuem a proliferação de fibroblastos em cultura (90%), e paralelamente estimula, a síntese de prostaglandina E₂ (67).

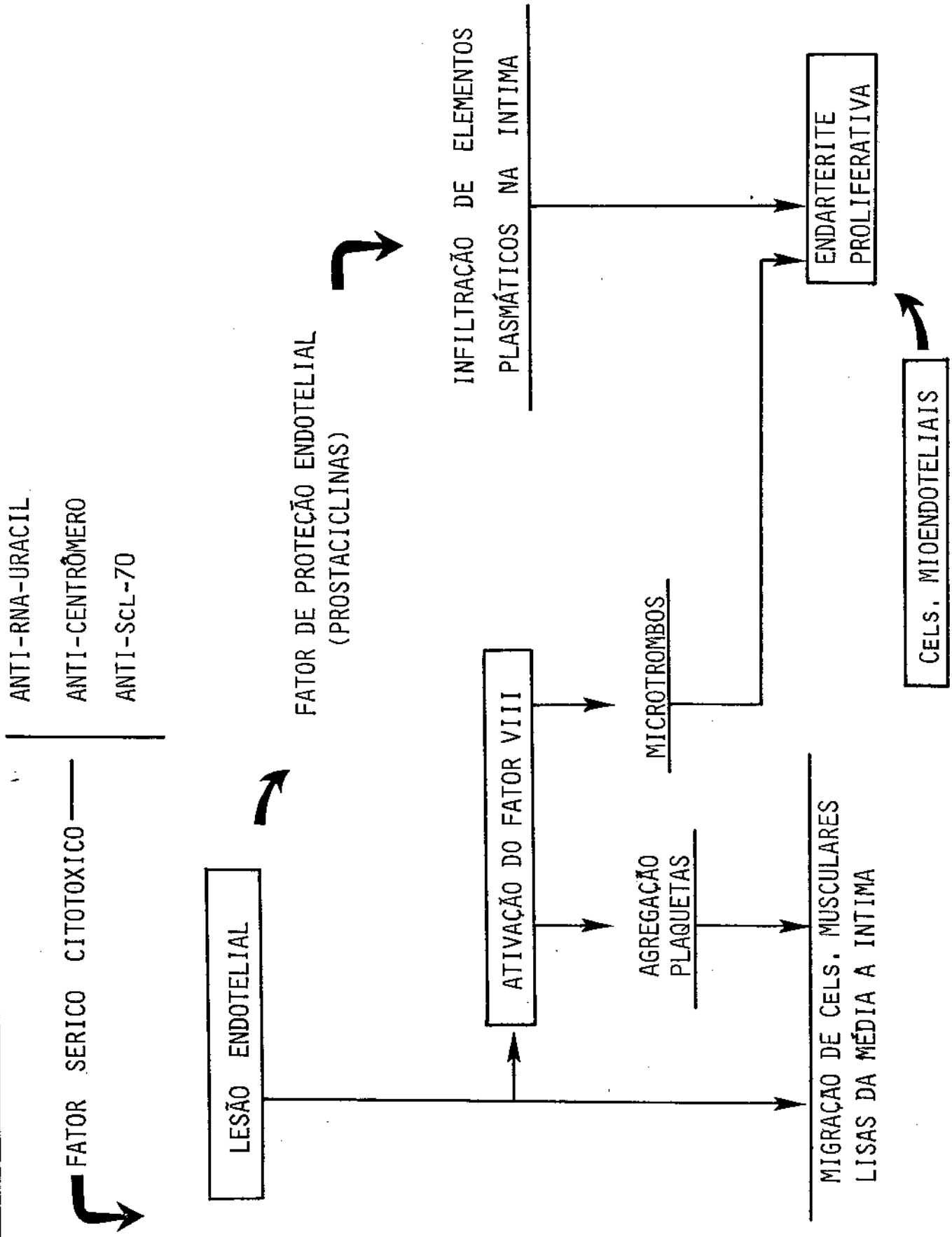
Também a viabilidade da linhagem de linfócitos T tem se demonstrado reduzida sem que o mesmo ocorra com os linfócitos B, estando os primeiros presentes como principais constituintes do infiltrado inflamatório perivascular que se verifica na lesão cutânea ou na dos diferentes aparelhos e sistemas (66,67).

Mesmo assim, clinicamente há evidências que permitem sugerir a participação efetiva da imunidade celular na esclerodermia, apesar de experimentalmente os linfócitos T se demonstrarem atuando sobre fibroblastos e células endoteliais (9).

Alterações na função de linfócitos T igualmente se presumem através de sua interferência na regulação dos linfócitos B, gerando alterações imunológicas relacionadas à identificação de diferentes tipos de anticorpos, alguns tidos como específicos (Scl-70, anti-centrômero e anti-RNA-uracil) e outros de caráter totalmente inespecífico. Fator reumatóide tem sido demonstrado (25%) em pacientes cujo acometimento articular, geralmente poliartrite, inicia o cortejo sintomático. Fatores antinucleares tem sido demonstrados (40-90%), entretanto, em níveis bastante inferiores aos observados no lúpus eritematoso sistêmico (2,8).



ESQUEMA 2 - ETIOPATOGENIA DA LESÃO VASCULAR NA ESP



Atualmente o estudo combinado de tipagem de linfócitos e cultura de fibroblastos, desenvolvido na Disciplina de Reumatologia da UNICAMP, tem revelado resultados que fazem supor a participação efetiva da imunidade celular na patogênese da ESP (67).

FORMAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de esclerodermia depende essencialmente do reconhecimento de suas diferentes formas clínicas.

As formas regionais ou focais, geralmente restritas à pele e mais evidentes em crianças e adultos jovens, constituindo-se em variantes usualmente benígnas, podem, entretanto, em algumas vezes evoluir para a sistêmica (70,71, 73).

I. Formas Focais ou Regionais:

a. Cutânea - a.1. Morfêia: em placas

morfêia gutata

nodular subcutânea

generalizada

atrôfica superficial primária

(atrofoderma de Pasini-Pierini)

a.2. Linear : com hemiatrofia de extremidades

com melorreostose

"en-coup-de-sabre"

com ou sem hemiatrofia facial

b. Viscerais - pulmonar, cardíaca, renal ou gastrointestinal

II. Formas Sistêmicas:

- a. Esclerose sistêmica tipo inflamatório (de acometimento predominantemente vascular)
- b. Esclerose sistêmica do tipo esclerosante (de acometimento predominantemente fibrosante)
- c. Síndromes de superposição (esclerodermatomiosite, lupoderma, forma reumatóide) e doença mista do tecido conjuntivo (Doença de Sharp)

III. Esclerodermia induzida por drogas:

- cloreto de polivinil
- tricloroetileno
- bleomicina
- pentazocina
- sílica

IV. Fasciite eosinofílica (Doença de Schulman)

V. Formas inusitadas:

- induzidas por enxertos de medula em anemia aplástica
- induzida por estímulos vibratórios (Doença dos madeireiros do Canadá)
- doença do soro

A ocorrência de alterações esclerosantes e vasculares em qualquer fase clínica da enfermidade, relacionada ao curso evolutivo e prognóstico, e também ao grupo etário, permite uma classificação geral das formas difusas em dois grupu

pos: inflamatório ou predominantemente vascular e esclerosante ou predominantemente fibrosante (C.R.E.S.T.= calcinose , Raynaud, envolvimento esofágico, esclerodactilia e telangiectasias). O primeiro, geralmente mais precoce, apresenta intensas alterações vasculares ao nível da pele e vísceras, de tal modo a definir evolução extremamente rápida sem permitir por vezes a expressão de esclerose cutânea. Nesta situação , o mau prognóstico e a sobrevida curta e acidentada, tem sua explicação no substrato histopatológico, onde às alterações fibrosantes incipientes, se associam alterações inflamatórias vasculares bastante intensas, levando a vasoespasmos e necrose parietal. Já na forma esclerosante, de incidência mais tardia, a evolução é lenta e arrastada. O aspecto histopatológico predominante, fibrose maciça dos tecidos moles, associa-se também a alterações vasculares, contudo bem menos intensas, de caráter proliferativo ao invés de necrosante, obstruindo progressiva e insidiosamente o leito vascular.

O diagnóstico de esclerodermia é quase eminentemente clínico, baseado na associação de fenómeno de Raynaud e esclerose cutânea, e mais fácil, quando já existe acometimento visceral. A avaliação radiológica de extremidades mostra as imagens características de calcificações de partes moles e acrosteólise.

A histopatologia da pele revela os aspectos clássicos de atrofia por laminação do epitélio, hiperchromia dos melanócitos, achatamento de papilas dérmicas, escassez de va

sos e anexos, fibrose do derma papilar e profundo; retração de ilhotas adiposas para o derma, e infiltrado linfo-plasmocitário perivascular (74).

As alterações cutâneas se constituem no principal critério diagnóstico da ESP, firmando mediante histopatologia da pele das extremidades.

Lisa, brilhante, firmemente aderida aos planos profundos, com alterações discrômicas, a pele pode definir três estadiamentos evolutivos.

A fase inicial, exsudativa, apresenta um aspecto céreo e infiltrativo da pele, edema em luva de extremidades (mão suculenta) associada à poliartralgia ou poliartrite assimétrica, cabendo como diagnósticos diferenciais nesta fase o eritema pênneo, as algoneurodistrofias, amiloidose cutânea, paniculites e hanseníase reacional.

Progressivamente dor e inflamação evoluem para enrijecimento da pele, limitação funcional por fibrose cutânea e dos anexos, alterações na cor da pele que passa a assumir tons acobreados lembrando a doença de Addison, por alterações no metabolismo dos melanócitos. Áreas de hiperpigmentação se alternam à despigmentação vitiligosímile, configurando um aspecto rajado ou moteado da pele - é a leucomelanodermia. Nesta fase, dita indurativa, ocorre também diminuição da sudorese, alopecia focal, hipoestesia, retificação dos relevos cutâneos, mais acentuadamente na face, que se torna inexpres-

siva, com dificuldade à mímica, pregueamento perilabial, acntuação do sulco nasogeniano, afilamento do nariz, telangiectasias e aderência palpebral.

A terceira fase, mutilante, apresenta a predominância da incapacidade funcional, sobretudo de extremidades, que assumem a conformação "em garra" pela intensificação da esclerose da pele e anexos.

Radiologicamente, demonstram-se aumento da densidade de óptica de partes moles, calcinose, reabsorção concêntrica das falanges distais (acrostéólise), caracterizando as mutilações que agravam a incapacidade e estigmatizam o esclerodérmico. Neste período evolutivo mais se agravam as lesões vasculares, manifestas por úlceras de difícil cicatrização e acometimento visceral, geralmente difuso.

Dentre todos os segmentos do trato gastrointestinal, o mais acometido é o esôfago (33), também apresentando três fases evolutivas demonstradas radiologicamente - discinesia, ectasia e retificação das paredes esofágicas (80-90%).

Disfagia, pirose, desconforto retroesternal, esofagites de refluxo, podem preceder ou acompanhar o acometimento da pele. As alterações de peristaltismo, guardando relação direta com a intensidade do fenômeno de Raynaud (76), decorrem de atrofia da musculatura lisa, fibrose maciça da submucosa e alterações vasculares. Podem ser documentadas, antes mesmo da definição radiológica, mediante eletroesofagoma-

nometria, procedimento diagnóstico e evolutivo altamente sensível, que chega a revelar disfunções do esfíncter esofágico distal, hipotônico na maioria dos esclerodérmicos. Nas fases mais avançadas são comuns complicações como estenose do cardia ou hérnia de hiato (35,41).

Hipomotilidade, drenagem linfática e fluxo arterial diminuídos, modificações da flora intestinal são condições que predispoem à síndromes disabsortivas, o que justifica na ESP a ocorrência de cortejo clínico paradoxal, caracterizado por alternância de diarreia e obstipação.

A aceleração do trânsito intestinal parece estar menos ligada à esteatorréia, e mais à não conjugação de sais biliares pela flora bacteriana e à ação bioquímica desses microorganismos sobre ácidos graxos não absorvidos, produzindo subprodutos que irritam a mucosa (75).

A laminação da musculatura lisa propicia ao aparecimento de pseudodivertículos de cólo, podendo evoluir para pneumatose cística intestinal (50).

Alterações hepáticas são raras, podendo-se eventualmente observar icterícia do tipo obstrutivo, decorrente de obliteração de dutos biliares (54).

Pleuras, vasos e parênquima pulmonar são atingidos isolada ou difusamente, sendo a fibrose intersticial focal ou difusa, a lesão mais característica (25 a 90%). Geralmente de caráter simétrico, de início periférico, predominantemente

mente nas bases, gradualmente atinge aos lobos superiores. Os septos alveolares se obliteram por espessamento colágeno, apresentando infiltrado mononuclear resultando em áreas de microatelectasias, enfizema local e degeneração cística. O substrato radiológico é o "pulmão em favo-de-mel" característico da fibrose intersticial, originalmente descrito na ESP, quando se acentua por proliferação colágena e bronquiectasias nas bases (72).

Os capilares, tortuosos, apresentam redução progressiva do leito vascular por degeneração hialina e endarterite proliferativa, propiciando ao síndrome de hipertensão pulmonar (73).

Sinais e sintomas sugestivos de doença cardiovascular, como dispnéia, dor precordial, sopros, cardiomegalias, insuficiência cardíaca e alterações eletrocardiográficas, são comuns na esclerose sistêmica (20 a 85%). A frequência aumenta com o tempo de doença e o grau de acometimento pulmonar ou renal a ponto de se definirem duas formas de acometimento cardíaco: uma primária, outra decorrente de hipertensão nefrôgena ou definida por cor pulmonale, geralmente de reconhecimento tardio (77).

Miocardiofibrose primária, relacionada ou não à oclusão de pequenas e médias artérias coronarianas, apresenta-se com distribuição multifocal, semelhante à que caracteriza a da musculatura esquelética. Áreas de edema mucóide, com dissociação de fibras musculares, infiltrado interfibri-

lar linfoplasmocitário intersticial e necrose fibrinóide ,
constituem associação que pode caracterizar a cardiopatia es
clerodérmica.

Este acometimento pode se estender ao pericárdio e
endocárdio, ocorrendo eventualmente lesões valvares ou coro-
narianas, geralmente observadas apenas em necrópsias, não
parecendo pois, influir na gravidade ou evolução da insufici-
ência cardíaca (78).

A alternância de fibrose e necrose fibrinóide ao
nível do miocárdio pode decorrer de uma instabilidade vasomo-
tora, sugestiva de um "Raynaud miocárdico". Este tipo de lesão
ocorre quando o miocárdio se reperfunde após uma interrupção
transitória do fluxo sanguíneo. À microscopia pode-se identi-
ficar esta lesão, mediante o achado de bandas citoplasmáti-
cas transversais eosinofílicas já reproduzidas experimentalmen-
te por doses excessivas de catecolaminas, ou ainda observadas
após cirurgias com circulação extracorpórea (79).

Espessamento pericárdico é relativamente comum (20%)
entretanto bem mais frequente em necrópsia (75%), ou quando
detectado à ecocardiografia (60%). Raramente resulta em tam-
ponamento pericárdico, em geral clinicamente inexpressivo e
associado a nefropatia (80).

O quadro eletrocardiográfico é inespecífico - pode
ser transitório e incluir baixa voltagem e alterações no seg-
mento ST. Outras vezes, ocorrem arritmias como fibrilação au

ricular, extrassístoles ventriculares, ou defeitos de condução com bloqueio de ramo esquerdo, ou sobrecarga direita na hipertensão pulmonar (80).

Os distúrbios de condução, disritmias e alterações eletrocardiográficas sugestivas de coronariopatia isquêmica, hipertrofia auricular e ventricular direita, ocorrem nas fases mais tardias, e em alguns pacientes a associação de cor pulmonale a esses achados pode se constituir em causa de óbito (78).

NEFROPATIA ESCLERODÉRMICA

As primeiras lesões renais se instalam progressivamente nas porções proximais das artérias interlobulares e das arteríolas aferentes, caracterizando-se por degeneração mucóide concêntrica da íntima, bem como necrose fibrinóide da média (2,31,59). A membrana basal e outras estruturas glomerulares são atingidas mais tardiamente, podendo ser identificados à imunofluorescência depósitos de fibrinogênio e imunoglobulinas, principalmente do tipo IgM (45).

Na ESP o estudo da função renal não apresenta alterações significantes, a não ser nos estádios terminais, quando subitamente se instala insuficiência renal em tudo semelhante à da hipertensão maligna. A lesão renal demonstrada em necrópsias na ausência de qualquer evidência clínica ou laboratorial de envolvimento renal, no curso clínico da doença, sugere agressão tecidual desde o início da moléstia (1,3,6 ,

8,9). Isto porque a lesão vascular é de caráter mais proliferativo que inflamatório ou necrosante, induzindo à isquemia de instalação insidiosa, que justifica parcialmente um estado de latência. Nessa fase não há alterações estruturais importantes na parede vascular, entretanto, a arteriografia pode demonstrar vasos tortuosos e espásticos e eventualmente estenose da artéria renal (12,13,17).

À medida que essas lesões se tornam difusas passam a determinar infartos corticais múltiplos que não chegam a alterar substancialmente as dimensões do rim (5,15).

Os ureteres e bexiga também se apresentam hipocinéticos, em decorrência da fibrose parietal, facilitando a proliferação bacteriana e infecções recorrentes.

A hipertensão arterial é de ocorrência tardia e de instalação abrupta. Vencida a fase de latência, surgem como primeiros sinais de lesão renal proteínúria e hematúria discretas que assim podem perdurar por tempo indeterminado, ou evoluir rapidamente para insuficiência renal, cursando com hipertensão arterial grave (9,10,11).

A patogenia do envolvimento renal na ESP permanece ainda obscura, principalmente no que se refere às repentinas transformações da fase de latência para franca insuficiência renal. A agressão renal parece resultar da interação de lesões anatômicas e funcionais, caracterizadas respectivamente por alterações parietais nas artérias arciformes e inter-

lobulares (2,3,12,14), bem como redução do fluxo renal cortical, fluxo plasmático renal, taxa de filtração glomerular(15, 17,18) e aumento dos níveis periféricos de renina (16) sobretudo nos que evoluem para hipertensão arterial.

O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NA NEFROPATIA ESCLERODÉRMICA

A hipertensão arterial observada na esclerose sistêmica parece ser de natureza reno-vascular, sobretudo nos pacientes onde a eclosão da insuficiência renal se acompanha de elevação dos níveis plasmáticos periféricos de renina (19, 21). Igualmente a resposta terapêutica dramática induzida pelos bloqueadores de conversão do sistema renina-angiotensina ou pela nefrectomia bilateral (5,7,15) parecem confirmar a participação da renina na patogenia da nefropatia esclerodérmica.

Entretanto a participação do sistema renina-angiotensina em fases anteriores à da nefropatia instalada ainda está por ser melhor definida, sendo os relatos da literatura inconclusivos no sentido de relacionar alterações nos níveis periféricos de renina e distúrbios funcionais ao nível da microcirculação (20,21).

A atividade da renina correlaciona-se com a excreção urinária de sódio, uma vez que a retenção deste e a conseqüente expansão do volume plasmático inibem sua liberação. Por outro lado, dieta hipossódica ou redução do volume plasmático podem sensibilizar a dosagem, revelando estados hiperreninêmicos (20,21).

Em estudos retrospectivos elevação de níveis plasmáticos de renina antecede de curtos períodos a instalação da deterioração da função renal, podendo, portanto, apresentar valor prognóstico na esclerose sistêmica (22).

A redução crítica do fluxo arteriolar renal como na nefropatia esclerodérmica através da endarterite proliferativa, pode resultar em hiperreninemia, daí advindo vasoespasmos difusos, que agrava substancialmente a lesão vascular. É uma lesão mecânica - a endarterite proliferativa - especula-se a associação de uma lesão funcional renina-dependente.

ACOMETIMENTO DE VIAS URINÁRIAS

Uma condição que ainda não está suficientemente conhecida é a participação do acometimento das vias urinárias inferiores: ureteres, bexiga, esfíncter vesicoureteral e uretra.

Embora não sejam comuns referências a este tipo de agressão, ressalte-se que, rotineiramente, os estudos necropsícos não revêm as vias urinárias inferiores tão frequentemente quanto os rins (40,46,49). Infecções urinárias recidivantes, em pacientes esclerodérmicos, sem acometimento renal próprio da doença, têm sido rotineiramente relacionados à presumível hipomotilidade dos ureteres, resultante da fibrose parietal, em tudo semelhante ao que ocorre no esôfago (33, 34, 35, 41, 47, 50, 51, 53, 58). Estas infecções potencialmente poderiam se relacionar ao pior prognóstico da doença, agra-

vando os mecanismos de lesão renal (54,55,56,57,60,61) na esclerose sistêmica.

Para melhor compreensão da patogenia da esclerose sistêmica ao nível de vias urinárias, vale ressaltar algumas condições anatômicas associadas.

RELAÇÕES ANATÔMICAS DO URETER E BEXIGA

O ureter do adulto mede cerca de 30cm de comprimento, tem a forma de um "S", e possui 3 áreas de constricção :

- a. junção ureteropélvica
- b. cruzamento do ureter com os vasos ilíacos
- c. junção vesicoureteral

Sua parede é formada por epitélio de células de transição, sob o qual se localizam tecido conjuntivo frouxo e tecido elástico (lâmina própria). Nas externas, nota-se uma mistura de fibras musculares lisas espirais e longitudinais, sem disposição em camadas definidas. A adventícia, mais externa, compõe-se de tecido conjuntivo fibroso.

A bexiga é órgão oco, de natureza muscular, tendo uma capacidade de 350 a 450ml no adulto; os ureteres nela penetram por trás e por baixo em direção oblíqua, desembocando no trígono vesical. O colo vesical não é um esfíncter circular verdadeiro, mas um espessamento formado por fibras musculares, entrelaçadas e convergentes do músculo detrusor no seu trajeto em direção distal para formar a musculatura lisa da uretra.

A mucosa da bexiga é formada por epitélio de transição e a sub-mucosa, bem desenvolvida, é composta por tecido conjuntivo e elástico. No extremo da submucosa está o detrusor, constituído de uma mistura de fibras musculares lisas, dispostas sem ordem determinada, em direções longitudinal, circular e espiral.

Sob condições normais, a junção ureterovesical permite a entrada da urina na bexiga, mas impede que ela regurgite para o ureter, em especial por ocasião da micção. Dessa maneira, o rim fica protegido da elevada pressão exercida na bexiga e da contaminação por urina vesical infectada. Quando essa válvula se torna inoperante, embora possa ter início um certo grau de hidronefrose, as possibilidades de desenvolver infecção urinária aumentam significativamente e, sendo a partir daí, a pielonefrite nas formas aguda ou crônica, decorrente do refluxo vesicoureteral.

Relatos isolados tem demonstrado na esclerose sistêmica, acometimento da bexiga, caracterizada por fibrose da submucosa e também de ureteres, entretanto sem qualquer sistematização ou prospecção (63,64,65). Distensão vesical com aumento do volume residual, obstrução ureteral com hidronefrose e pielonefrite crônica (63), fibrose e obstrução da uretra (64) e cistoscopia evidenciando, hiperemia e vasculite vesical (65) foram descrições fortuitas e relacionadas com a hipocinesia dos ureteres e bexiga.

III. MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 40 pacientes com ESP, 36 do sexo feminino, quatro do masculino, todos caucasóides, idade variando entre 15 e 57 anos e tempo de doença entre 1 e 16 anos (Tabela I).

Nenhum apresentava qualquer sinal clínico ou laboratorial (urina tipo I e "clearance" de creatinina) de envolvimento renal.

Todos foram agrupados segundo o grau de envolvimento cutâneo e vascular e avaliados mediante fotocintilografia renal, com gluco-heptanato de Tc^{99m} , e pelo nefrograma isotópico com I^{131} - hipuran. Em oito dos pacientes que demonstraram alterações na função renal pelo nefrograma isotópico, fez-se biópsia renal percutânea.

O estado cutâneo foi classificado mediante critérios histopatológicos (42), através de biópsia de pele da face posterior da segunda falange proximal direita, como se segue:

Grau 0 : normal.

Grau I : epiderme normal; aumento de fibras colágenas do derma; vasos sanguíneos e anexos dérmicos normais; infiltrado inflamatório linfoplasmocitário pobre ou ausente.

Grau II : epiderme normal, às vezes com aumento da melanina; fibrose estável das fibras colágenas do derma, que mostram alteração na disposição, arranjo e orientação; escassez e hipotrofia de anexos dérmicos, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário presente e exuberante.

Grau III : epiderme atrófica, usualmente com aumento de melanina; sólida fibrose e hialinização das fibras colágenas do derma ; ausência ou considerável atrofia dos vasos sanguíneos e anexos dérmicos; ilhotas de tecido adiposo no derma superficial; infiltrado inflamatório pobre.

O acometimento vascular foi analisado segundo a presença e intensidade do fenômeno de Raynaud (42), em três estágios:

Grau I : somente fenômeno de Raynaud.

Grau II : fenômeno de Raynaud e microulceração de polpa digital.

Grau III : fenômeno de Raynaud e reabsorção óssea concêntrica (acrostéólise) com ou sem microulcerações de polpa digital.

Os mesmos 40 pacientes e mais dois outros classificados na forma inflamatória, foram investigados mediante a

dosagem dos níveis plasmáticos periféricos de renina, através de radioimunoensaio em técnica semelhante à utilizada por GRAVAS et al. (20) em 1977. Cada um foi avaliado sob dieta geral padronizada e hipossódica, em decúbito dorsal e após quatro horas em posição ortostática.

Dentre os 42, em 18, todos do sexo feminino, procedeu-se à avaliação urodinâmica da bexiga e ureteres caracterizada por: uretrocistografia miccional, cistometria, eletro-neuromiografia do esfíncter externo, fluxometria e pesquisa da sensibilidade vesical exteroceptiva, bem como do reflexo bulbo cavernoso (23,24,25,26,27).

A sensibilidade exteroceptiva vesical foi pesquisada pela introdução do soro gelado e quente na bexiga. Em seguida foi estudado o reflexo bulbocavernoso por meio de compressão do clitóris e verificando-se a contração do esfíncter anal. Antes de efetuar a avaliação urodinâmica, foi solicitado que esvaziassem a bexiga, anotando-se o resíduo pós-miccional.

Foram utilizados dois cateteres, um de calibre nº 10F para infusão de soro fisiológico, e o outro de nº 4F que foi conectado ao transdutor de pressão (Life Tech Model 1850 X) e este ao registrador (Life Tech Model Urolab 1102).

Os exames foram realizados com as pacientes em posição de litotomia, modificada. Durante a cistometria, a infusão de soro foi rápida (acima de 100ml/minuto) e foi soli-

citado às pacientes que realizassem manobra de tosse, com a finalidade de sensibilizar o exame para diagnosticar instabilidade vesical. Ressalte-se que no enchimento vesical rápido a capacidade registrada é 2/3 da capacidade com enchimento vesical lento. Considere-se como instabilidade vesical a contração involuntária do detrusor maior que 15cm de H₂O (23) .

Na realização da cistometria foram considerados os seguintes parâmetros: (24,26)

- primeiro desejo miccional - normal de 150 a 220ml
- capacidade vesical máxima - normal de 350 a 400ml
- pressão vesical - normal de 5 a 15cm H₂O
- pressão de micção - normal até 50cm H₂O

No registro da pressão de micção foi retirado o cateter nº 10F, permanecendo o cateter nº 4F o que não altera o ato miccional.

A eletroneuromiografia do esfíncter externo foi realizada através de eletrodos de agulha que foram posicionados lateralmente ao meato uretral, com a finalidade de atingir o esfíncter externo. Este procedimento é realizado para avaliar-se a integridade da inervação do esfíncter externo (27).

Nos casos normais ocorre diminuição ou aumento da atividade elétrica do esfíncter externo, relativa as contra

ções ou relaxamento voluntário. Com o enchimento vesical observa-se também um aumento de atividade elétrica.

A fluxometria foi realizada com um transdutor (Life Tech Modelo/1951). Consideraram-se como valores normais ao homem, para o fluxo máximo cifras acima de 15,1cc/seg e para o fluxo médio acima de 14,4cc/seg (3), enquanto na mulher considera-se para o fluxo máximo valores acima de 20cc/seg.

A cistometria foi realizada conjuntamente com a eletroneuromiografia, enquanto a pressão de micção foi medida concomitantemente à fluxometria.

TABELA I. ACOMETIMENTO RENAL NA ESCLEROSE SISTÊMICA
Caracterização da casuística (FCM-UNICAMP)

<u>SEXO</u>	Feminino : 36	
	Masculino : 4	<u>RAÇA</u> : Branca
<u>GRUPO ETÁRIO</u> :	15 a 20 anos	2
	21 a 30 anos	11
	31 a 40 anos	5
	41 a 50 anos	18
	51 a 60 anos	4
<u>TEMPO DE DOENÇA</u> :	até 1 ano	3
	2 a 5 anos	18
	6 a 10 anos	10
	11 a 20 anos	9

IV. RESULTADOS

A avaliação do estado cutâneo demonstrou três pacientes classificados no grau I, 13 no II e os restantes no III. Quanto ao estado vascular, dois apresentavam apenas fenômeno de Raynaud, 17 se classificaram no grau II e os restantes no III (Tabelas II e III).

A fotocintilografia evidenciou rins de forma e dimensões normais em 24 pacientes e imagens sugestivas de captação reduzida ou heterogênea nos 16 restantes, testemunhando a ocorrência de lesão renal com substrato anatômico (Tabelas V e VI).

O nefrograma isotópico demonstrou-se normal em 16 pacientes evidenciando retenção do isótopo nos 24 restantes (Tabelas V e VI). Os valores de variação da radioatividade em ambos os rins são apresentados na Tabela IV, demonstrando em minutos diminuição da função renal por retardo do fluxo renal em 24 pacientes.

Nas Tabelas V e VI os diferentes graus de envolvimento cutâneo e vascular são correlacionados com os resultados da fotocintilografia do nefrograma isotópico, demonstrando-se um paralelismo entre esses parâmetros. Os pacientes classificados no estadiamento cutâneo e vascular grau III foram os que demonstraram as alterações mais ilustrativas.

Os valores da fotocintilografia comparados aos do nefrograma isotópico (Tabelas V, VI e VII) revelam a maior sensibilidade deste mesmo método de avaliação precoce.

Nos pacientes submetidos a biópsia renal demonstrase, nas artérias interlobulares, proliferação concêntrica da íntima e degeneração mucóide (Tabela XII).

Nas Tabelas VIII e IX encontram-se sumarizados os resultados obtidos na avaliação dos níveis plasmáticos periféricos de renina. Estes demonstraram-se dentro dos limites normais em 16 pacientes (38,7%) e elevados em 26 (61,3%).

Os gráficos resumizam os principais resultados da avaliação urodinâmica em 18 pacientes acometidos por esclerose sistêmica (Fig. I, II, III).

Todas as pacientes apresentaram um resíduo menor que 30ml. O reflexo bulbocavernoso e a sensibilidade exteroceptiva vesical encontravam-se presentes em 18.

Por meio da cistometria verificou-se que o primeiro desejo miccional variou de 70 à 250ml, com mediana de 120 ml e a capacidade vesical variou de 200 à 600 ml, com mediana de 300ml. O registro da pressão vesical foi de 3 à 30cmH₂O, sendo a mediana 15cm H₂O. Já a pressão de micção observada foi de 20 à 80 H₂O e a mediana 35cm H₂O.

Através da eletroneuromiografia do esfíncter externo, a contração voluntária foi observada dentro dos níveis de normalidade em todas as pacientes.

Pela fluxometria, observou-se uma variação do fluxo máximo de 5 à 28cc/seg. com mediana 18cc/seg. Por outro la

do o fluxo médio variou de 2,5 a 21cc/seg. com mediana de 11cc/seg.

Não se verificou em nenhuma das pacientes a ocorrência de refluxo vesicoureteral à uretrocistografia miccional.

TABELA II. ESCLEROSE SISTÊMICA: CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA.
Estadiamento da agressão cutânea-vascular em 40 pacientes (FCM-UNICAMP)

	<u>estado cutâneo</u>	<u>estado vascular</u>	<u>forma clínica</u>
J.G.G.	III	III	inflamatória
J.C.P.	III	II	CREST
S.M.	III	III	inflamatória
H.F.G.	II	II	CREST
O.B.	III	III	inflamatória
M.M.L.	II	II	CREST
J.S.P.	II	II	inflamatória
M.D.S.	II	III	inflamatória
E.M.S.	III	III	CREST
E.K.	III	II	CREST
M.D.	III	II	CREST
M.C.N.	III	III	CREST
T.M.	II	II	inflamatória
I.R.O.	III	III	inflamatória
M.R.T.	III	III	inflamatória
A.S.P.	II	II	inflamatória
L.B.	II	II	inflamatória
M.G.A.O.	III	III	inflamatória
M.E.A.	II	III	inflamatória
A.V.	II	II	CREST
M.A.	III	III	inflamatória
J.C.O.	II	III	inflamatória
C.A.S.	I	I	inflamatória
M.A.V.	II	I	inflamatória
N.N.B.	I	II	inflamatória
G.B.P.	I	III	inflamatória
D.V.F.	II	III	inflamatória
L.B.M.	II	II	CREST
O.M.T.	III	II	CREST
M.A.F.	III	III	CREST
M.A.T.	III	III	CREST
S.V.G.	III	III	CREST
D.V.	III	III	CREST
A.C.D.	III	II	CREST
B.G.	III	II	CREST
S.F.	III	II	CREST
E.S.F.	III	II	CREST
E.C.T.	III	II	CREST
M.L.T.	III	II	CREST
M.A.R.R.	III	III	CREST

TABELA III. ACOMETIMENTO RENAL NA ESCLEROSE SISTÊMICA
 Estadiamento de agressão cutânea e vascular em
 40 pacientes (FCM-UNICAMP)

<u>Estado Cutâneo</u>		<u>Estado Vascular</u>	
<u>Grau</u>	<u>Pac.</u>	<u>Grau</u>	<u>Pac.</u>
I	3	I	2
II	13	II	17
III	24	III	21

TABELA IV. ACOMETIMENTO RENAL NA ESCLEROSE SISTÊMICA
 Nefrograma isotópico (^{131}I - Hipurán) (FCM-UNICAMP)

<u>RIM DIREITO</u>				<u>RIM ESQUERDO</u>			
T.máx.	Pac.	t.1/2	Pac.	T.máx.	Pac.	t.1/2	Pac.
1 - 3	12	5-10	20	1 - 3	12	5-10	24
4 - 6	16	11-15	8	4 - 6	16	11-15	4
7 - 9	8	16-20	0	7 - 9	8	16-20	0
10-12	4	21-25	12	10-12	4	21-25	12

T.máx. e t.1/2 expressos em minutos em 40 pacientes.

TABELA V. ESCLEROSE SISTÊMICA: ACOMETIMENTO RENAL E LESÃO CUTÂNEA EM 40 PACIENTES (FCM-UNICAMP)

Estado cutâneo	<u>Fotocintilografia</u>		<u>Nefrograma isotópico</u>	
	Normal	Reduzida	Normal	Retenção isot.
Grau I	3	0	3	0
Grau II	13	0	5	8
Grau III	8	16	8	16

TABELA VI. ESCLEROSE SISTÊMICA: ACOMETIMENTO RENAL E LESÃO VASCULAR EM 40 PACIENTES (FCM-UNICAMP)

Estado vascular	<u>Fotocintilografia</u>		<u>Nefrograma isotópico</u>	
	Normal	Reduzida	Normal	Retenção isot.
Grau I	2	0	1	1
Grau II	13	4	10	7
Grau III	9	12	5	16

TABELA VII. FOTOCINTILOGRAFIA E NEFROGRAMA ISOTÓPICO
 Valor propedêutico na esclerose sistêmica em 40
 pacientes (FCM-UNICAMP)

Método Cintilográfico	Resultados	
	Normais	Alterados
Fotocintilografia	24	16
Nefrograma isotópico	16	24

TABELA VIII. ESCLEROSE SISTÊMICA: RENINA PLASMÁTICA EM 42
PACIENTES (FCM-UNICAMP)

Normal	16
Elevada	26

Método: Radioimunoensaio

Limites de normalidade para:

a. dieta geral: decúbito dorsal - $0,5^{\pm} 0,2$ ng/ml/h
 após 4 hs em pé - $1,9^{\pm} 0,7$ ng/ml/h

b. dieta hipossódica: decúbito dorsal - $2,1^{\pm} 0,6$ ng/ml/h
 após 4 hs em pé - $4,9^{\pm} 1$ ng/ml/h

TABELA IX. ESCLEROSE SISTÊMICA: RENINA E FORMAS CLÍNICAS EM 42 PACIENTES (FCM-UNICAMP)

<u>RENINA PLASMÁTICA</u>		<u>CREST</u>	<u>INFLAMATÓRIA</u>
Normal	16	13	3
Elevada	26	8	18

TABELA X. ESCLEROSE SISTÊMICA: RENINA E ACOMETIMENTO RENAL EM 42 PACIENTES (FCM-UNICAMP)

<u>RENINA PLASMÁTICA</u>		<u>NEFROGRAMA ISOTÓPICO (Tc^{99m} - gluconato)</u>	
		<u>Normal</u>	<u>Hipocaptação</u>
Normal	16	12	4
Elevada	26	7	19

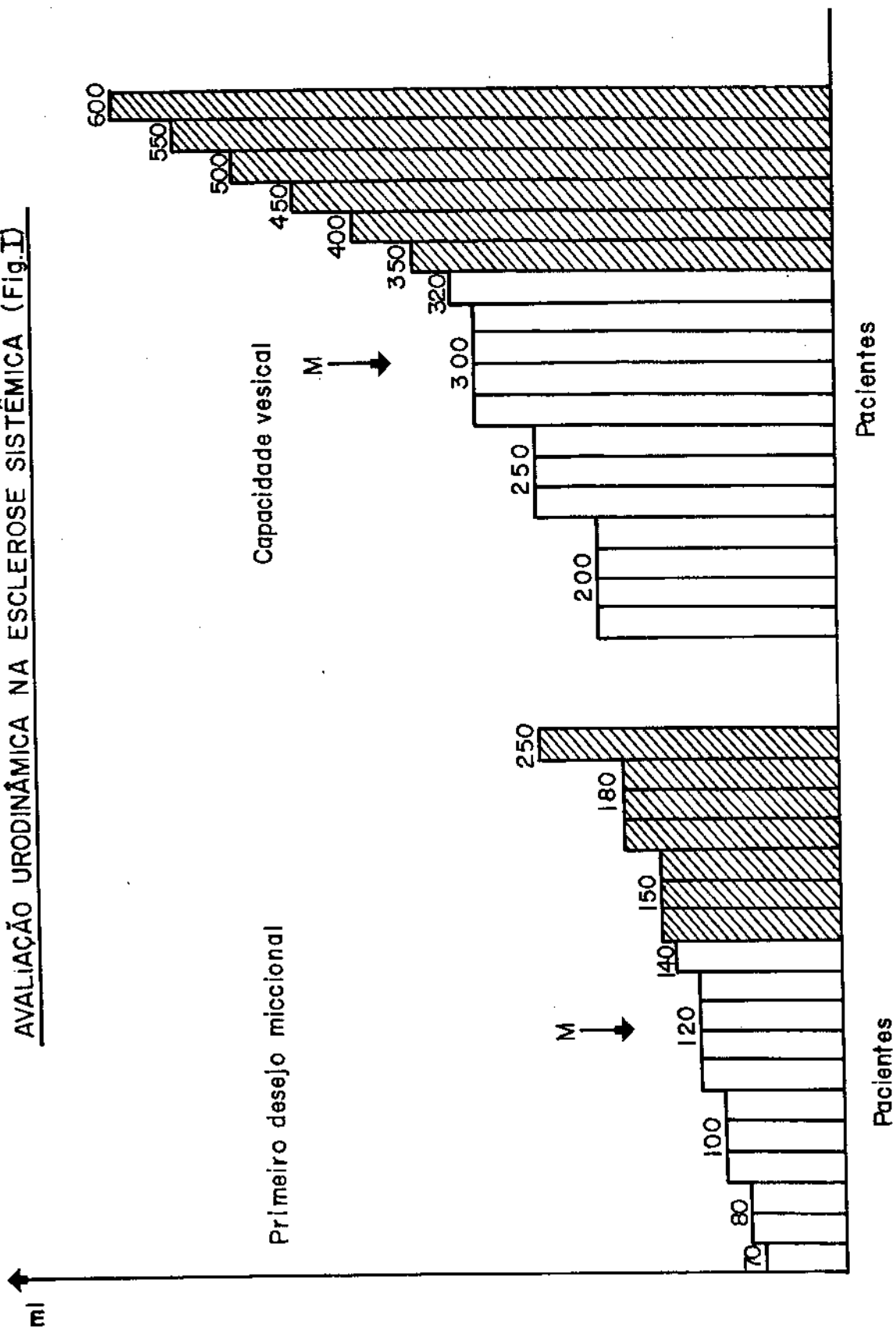
TABELA XI. NÍVEIS PLASMÁTICOS PERIFÉRICOS DE RENINA NA ESCLE-ROSE SISTÊMICA (FCM-UNICAMP)

Níveis de Renina (42 pacientes)ng/ml/h			
Dieta Geral		Dieta hipossódica	
Decúbito dorsal	Após 4hs em pé	Decúbito dorsal	Após 4hs em pé
0,94	2,70	3,42	5,77
2,04	4,06	4,81	7,89
3,30	3,40	3,98	6,41
1,29	3,70	2,98	7,44
0,60	2,40	2,50	5,50
2,74	5,20	8,90	9,92
4,82	6,40	8,70	10,10
4,16	6,75	9,40	13,00
2,46	5,60	3,90	8,84
4,89	6,85	9,70	27,00
0,46	2,81	2,70	5,84
4,31	6,80	8,63	12,00
0,20	2,50	2,48	6,00
0,60	2,75	4,10	6,90
4,60	6,74	7,10	15,20
0,54	2,40	3,00	5,90
3,20	4,70	4,98	7,81
4,50	6,30	9,10	13,40
4,83	6,50	8,24	10,00
0,71	2,30	2,74	5,76
5,53	6,84	10,14	16,40
0,63	2,24	2,91	5,63
4,41	6,75	8,73	12,63
3,43	3,98	4,87	7,36
3,74	6,20	8,14	10,02
0,67	2,81	2,09	5,48
3,37	5,32	8,00	11,76
2,94	5,01	4,00	8,75
0,53	2,67	3,00	5,87
3,40	4,01	4,93	8,04
0,71	2,80	2,71	5,90
4,71	6,84	10,06	14,81
5,51	6,92	9,87	12,43
0,64	2,73	2,75	5,84
2,87	6,01	4,30	7,91
0,51	2,01	2,51	4,96
2,59	6,04	7,61	9,34
0,32	2,9	2,40	4,83
0,71	1,94	2,64	5,8
0,68	2,01	2,78	5,76
3,91	5,42	6,03	12,40
2,87	4,33	5,73	9,61

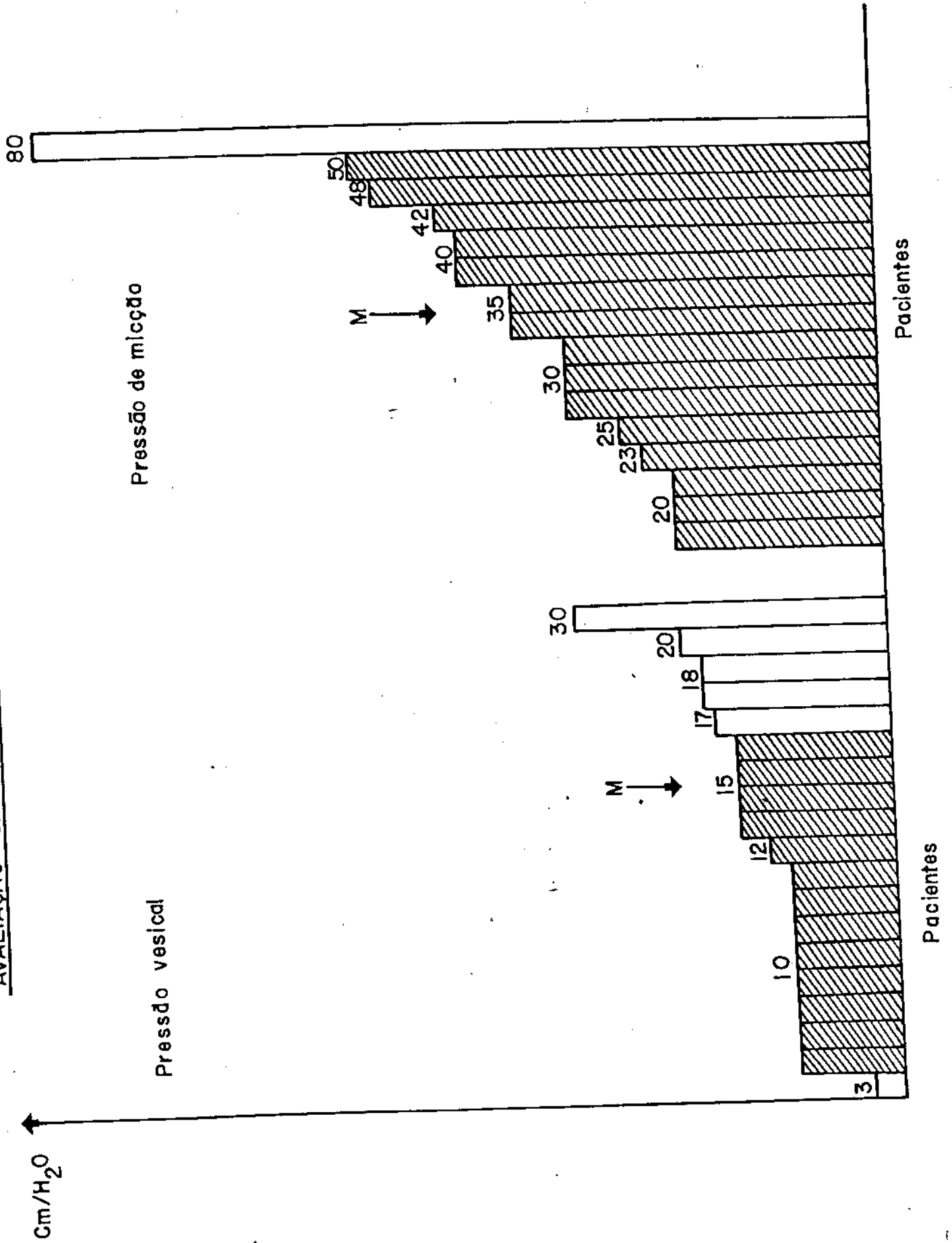
TABELA XII. RESULTADOS DA BIÓPSIA RENAL EM OITO PACIENTES COM
ESP, SEM EVIDÊNCIAS CLÍNICAS OU LABORATORIAIS DE
LESÃO RENAL (FCM-UNICAMP)

<u>Alteração histopatológica</u>	<u>nº de pacientes</u>
degeneração mucóide da íntima	8
degeneração hialina da íntima	8
endarterite proliferativa clássica	6
necrose fibrinóide da íntima	4
alterações glomerulares	3

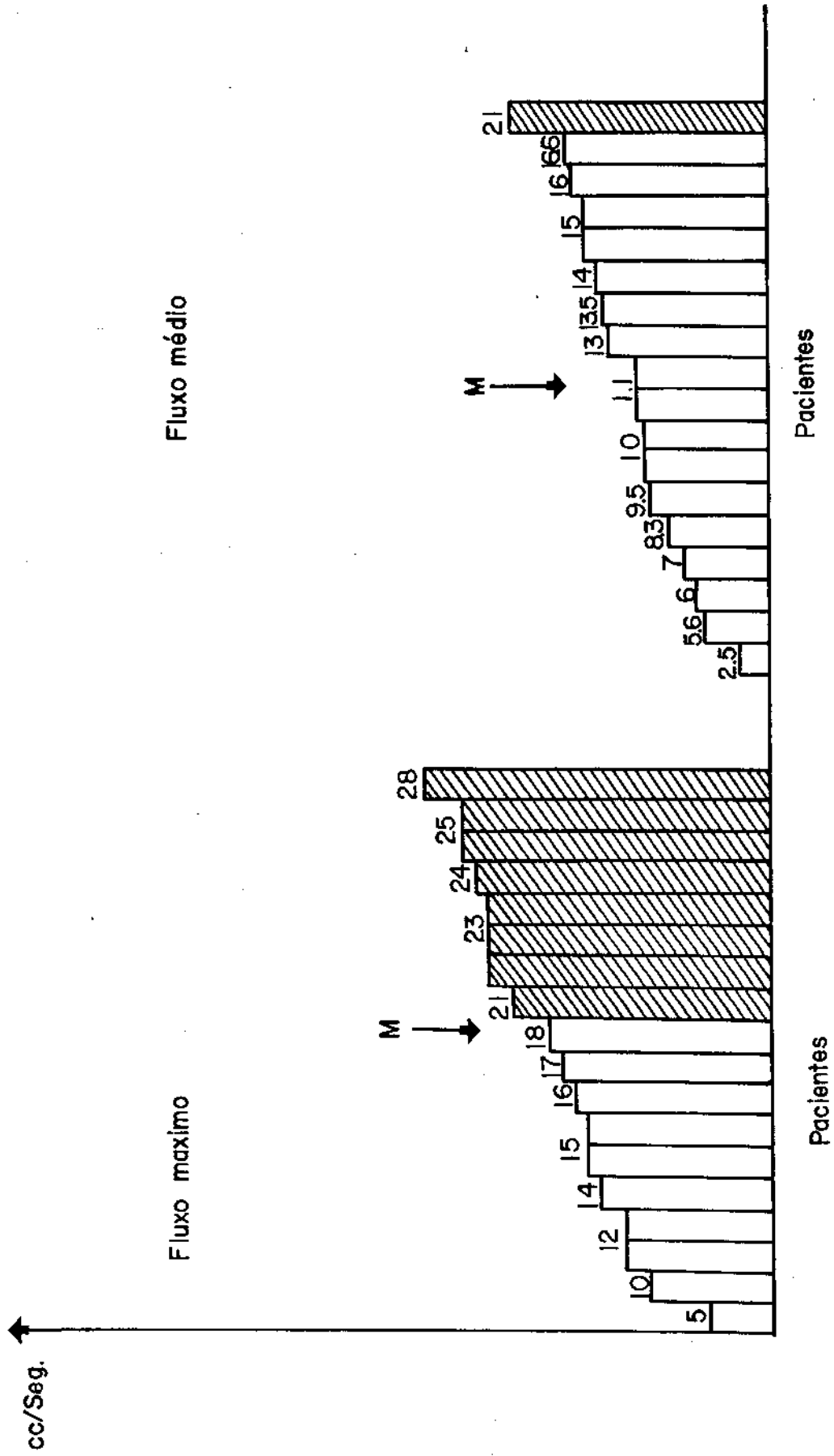
AVALIAÇÃO URODINÂMICA NA ESCLEROSE SISTÊMICA (Fig.I)



AVALIAÇÃO URODINÂMICA NA ESCLEROSE SISTÊMICA (Fig.II)



AVALIAÇÃO URODINÂMICA NA ESCLEROSE SISTÊMICA (Fig. III)



V. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As proporções foram comparadas pelo teste do qui-quadrado para comparação de proporções em tabelas de contingência.

Os dados sobre os níveis de renina foram comparados pelo método da análise da variância segundo o modelo fatorial:

$$y = u + a_i + b_j + (ab)_{ij} + e_{ijk}$$

onde y é o nível de renina, u a média, a o fator dieta, b o fator posição, (ab) a interação entre os fatores e e o erro. Quanto aos índices, i refere-se aos níveis de dieta (geral ou hipossódica), j aos níveis de posição (decúbite ou ortostática) e k o número de determinação em cada caso.

Os coeficientes de correlação simples entre as variáveis da função urodinâmica foram calculados de acordo com a fórmula:

$$r = \frac{SP_{xy}}{\sqrt{SQ_x \cdot SQ_y}}$$

onde r é o coeficiente de correlação, SP_{xy} a soma de produtos e SQ_x e SQ_y as somas de quadrados das variáveis consideradas.

A análise de regressão múltipla foi feita de acordo com o modelo:

$$y = a + \sum b_i x_i$$

onde y é o nível da variável considerado dependente, a o intercepto múltiplo, b_i é o coeficiente de regressão da variável independente x_i e o índice i é o número de ordem da variável independente.

As variáveis independentes foram escalonadas, segundo sua importância, pelo critério da maior contribuição para a redução da soma de quadrados de y e o coeficiente de determinação calculado a partir de

$$r^2 = \frac{b_i \cdot SPx_i y}{SQ_y}$$

onde r^2 é o coeficiente de determinação, b_i é o coeficiente de regressão da variável independente x_i , $SPx_i y$ é a soma de produtos dessa variável com a variável dependente e SQ_y é a soma de quadrados da variável dependente.

As diferentes tabelas ficam, portanto, assim analisadas:

A. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

1. Tabela II $\bar{d} = 0,13$ $rs = 1,00$
 $Sd = 0,69$ $z = 6,23; p \ll 0,001$
 $t_{39} = 1,15$ NS

2. Tabela III

Estado	Graus			Total
	I	II	III	
Cutâneo	3	13	24	40
Vascular	2	17	21	40
Total	5	30	45	80

$$\chi^2_2 = 0,93; p = 0,63$$
 NS

Resultados:

- a. não há diferenças entre o número de pacientes em cada estágio segundo sejam classificados pela avaliação cutânea ou vascular (Tabela III).
- b. o estadiamento de cada paciente segundo os dois métodos não diferem significativamente (Tabela II).
- c. ambos os métodos são concordantes quanto ao estadiamento de cada paciente, isto é, fornecem os mesmos resultados (Tabela II).

B. ACOMETIMENTO RENAL

1. Tabela IV: t 1/2

Rim	5-10	11-20	21-25	Total
Direito	20	8	12	40
Esquerdo	24	4	12	40
Total	44	12	24	80

Resultado: $\chi^2_2 = 1,70$; $p = 0,43$ NS

- tanto por $t_{máx}$ quanto por $t_{1/2}$, ambos os rins são igualmente envolvidos, caracterizando acometimento difuso.

2. Tabela V: $\chi^2_1 = 11,56$, $p = 0,01$ (grau II)

Resultado:

- tanto a fotocintilografia quanto o nefrograma isotópico mostram os mesmos resultados para Graus I e III, embora diferam significativamente para o Grau II, onde o segundo método

do mostrou-se mais sensível, segundo o estadiamento da le
são cutânea.

3. Tabela VI:

Grau	X_1^2	P
I	-	-
II	1,21	0,27 NS
III	1,71	0,19 NS

Resultado:

- segundo o estadiamento pela lesão vascular, tanto a fotocin
tilografia quanto o nefrograma isotópico mostram resultados
semelhantes.

4. Tabela VII: $X_1^2 = 3,20$; $p = 0,07$

Resultado:

- a proporção de pacientes com exame normal ou alterado é se
melhante para os dois métodos.

C. NÍVEL DE RENINA

1. Tabela IX: $X_1^2 = 10,10$; $p < 0,01$

Resultado:

- níveis elevados de renina ocorrem em proporção significati
vamente maior de pacientes com forma inflamatória de ESP .

2. Tabela X: $X_1^2 = 9,24$; $p < 0,01$

Resultado:

- níveis elevados de renina ocorrem em proporção significati

vamente maior de pacientes que mostram hipocaptação de Tc^{99m} - gluconato.

3. Tabela XI

Fatores	Níveis de renina			
	Decúbite		Ortostática	
Dieta Geral	$\bar{x} = 2,52$	$S = 1,75$	$\bar{x} = 4,44$	$S = 1,80$
Dieta Hipossódica	$\bar{x} = 5,42$	$S = 2,77$	$\bar{x} = 9,10$	$S = 4,23$

\bar{x} = média; S = desvio padrão

ANÁLISE DA VARIÂNCIA

Fonte de variação	SQ	GL	QM	F
Entre dietas	477,63	1	477,63	59,97 (*)
Entre posições	89,96	1	89,96	11,29 (*)
Interação	393,93	1	393,93	49,46 (*)
Erro	1306,23	164	7,96	
Total	2267,75	167		

(*) $p < 0,05$

Resultados:

- os níveis de renina são significativamente mais altos nos pacientes submetidos à dieta hipossódica, tanto em decúbito quanto em posição ortostática;
- os níveis de renina são significativamente mais altos nos pacientes em posição ortostática, tanto em dieta geral quanto hipossódica;

c. os pacientes mantidos em posição ortostática e submetidos a dieta hipossódica mostram os mais elevados níveis de renina, isto é, posição ortostática e dieta hipossódica - têm efeito aditivo quanto ao aumento dos níveis de renina mostrando uma interação positiva e significativa.

D. FUNÇÃO URODINÂMICA

1: Variável dependente: Cv

Variáveis	Coef. Det. (%)	Incremento (%)
Pm	90,19	-
Pm + Fmed	93,02	2,83
Pm + Fmed + Fmax	93,02	0,00
Pm + Fmed + Fmax + Pv	93,06	0,04

Resultado: Pm é a variável mais importante na determinação de Cv

2: Variável dependente: Pv

Variáveis	Coef. Det. (%)	Incremento (%)
Fmax	90,28	-
Fmax + Fmed	90,52	0,24
Fmax + Fmed + Cv	90,73	0,21
Fmax + Fmed + Cv + Pm	90,74	0,01

Resultado: Fmax é variável mais importante na determinação de Pv.

3: Variável dependente: Pm

Variáveis	Coef. Det. (%)	Incremento (%)
Cv	90,19	-
Cv + Fmax	90,20	0,01
Cv + Fmax + Fmed	90,22	0,02
Cv + Fmax + Fmed + Pv	90,23	0,01

Resultado: Cv é a variável mais importante na determinação Pm.

VI. COMENTÁRIOS

Se a ocorrência de lesão renal, demonstrada à necropsia, na ausência de elementos clínicos e laboratoriais sugestivos de nefropatia, permite supor um estado de lesão renal latente, a possibilidade de se demonstrar alterações funcionais nesse período define mais clara e precocemente esse estado de latência.

Dos 40 pacientes estudados em diferentes estádios clínicos, nenhum apresentava qualquer indício de sofrimento renal, apesar de 24 deles já terem a doença diagnosticada há mais de cinco anos.

O estudo da morfologia e da área de parênquima renal captante apresentando pela fotocintilografia, com Tc^{99m} , demonstrou captação isotópica reduzida e heterogênea em 16 pacientes correspondentes a alterações anatômicas assintomáticas já estabelecidas.

Concomitantemente o nefrograma isotópico com I^{131} demonstrou alterações funcionais caracterizadas por retenção do isótopo, em outros 24 pacientes, traduzindo um comprometimento do fluxo renal.

Essas alterações anatômicas e funcionais, demonstradas cintilograficamente, foram confirmadas pelos achados histopatológicos em oito pacientes submetidos à biópsia renal. Endarterite proliferativa, degeneração mucóide e hialinose arteriolar se constituíram nas alterações histológicas dominantes, conclusivos na caracterização da nefropatia esclerodérmica (Tabela XII).

Esses resultados representam outras evidências para a conceituação de uma lesão renal subclínica na ESP, de instalação insidiosa e progressiva. Este estado de latência dificulta sobremaneira o desenvolvimento de estudos mais seguros de incidência e progressão da nefropatia esclerodérmica, principalmente nos casos de evolução mais arrastada.

O componente funcional da lesão renal da ESP pode ser detectado precocemente pelo nefrograma isotópico e os resultados assim obtidos vêm corroborar as demonstrações reveladas pela arteriografia renal seriada durante a evolução clínica e após a necrópsia (8,12,13,17). Nesses pacientes, parte das alterações observadas no arteriograma, durante o seguimento clínico, como estreitamento e irregularidades do leito vascular, desaparecem completamente após a necrópsia, sugerindo sua natureza funcional.

A hipótese de uma nefropatia esclerodérmica de instalação precoce e diagnóstico tardio em função desse estado de latência da lesão renal, demonstrada anatômica e funcionalmente pelos achados histopatológicos e isotópicos, parece ser irrefutável. Tendo em conta o estado de envolvimento cutâneo nos 40 pacientes estudados os classificados no grau I não apresentaram à análise cintilográfica qualquer alteração anatômica ou funcional; os classificados no grau II não apresentaram alterações anatômicas, mas o nefrograma isotópico demonstrou retenção do isótopo em oito deles; no grau III, 16 pacientes revelaram alterações anatômicas à fotocintilografia e funcionais ao nefrograma, estabelecendo-se uma relação direta entre o grau de agressão cutânea e a frequência e intensidade das alterações cintilográficas (Tabela V).

Em relação ao estado de agressão vascular, nos pacientes de grau I, a fotocintilografia nada mostrou entretanto, o nefrograma revelou lentificação do fluxo renal em um; no grau II demonstrou-se em quatro captação reduzida e em sete retenção do isótopo; dos 21 classificados no grau III, demonstrou-se em 12 captação reduzida e em 16 diminuição do fluxo renal (Tabela V).

Esses achados permitem estabelecer uma correlação direta entre o grau de envolvimento renal e a frequência e intensidade das alterações anatômicas e funcionais detectadas isotopicamente no período de latência da lesão renal na ESP. Comparando-se os resultados expostos nas Tabelas V e VI, po

de-se supor que, se existe uma relação direta entre o grau de envolvimento cutâneo e a intensidade e frequência da agressão renal, esta correlação é mais importante e mais diretamente estabelecida quando considerada em função do acometimento vascular.

Considerando-se o caráter não-agressivo da fotocintilografia e do nefrograma isotópico e do paralelismo entre os resultados assim obtidos e os observados na biópsia renal, esses procedimentos devem ser destacados como elementos efetivamente úteis para o diagnóstico precoce e seguimento clínico da lesão renal na ESP.

Entretanto o nefrograma isotópico mostrou-se mais útil que a fotocintilografia renal, em estádios mais precoces da doença, sugerindo que as alterações podem ocorrer precocemente e em estado latente, mesmo que ainda se encontre em fase de diferenciação (Tabela VII).

A dosagem dos níveis plasmáticos periféricos de renina revelou-se elevada em 26 (61,3%) pacientes sem qualquer evidência clínica ou laboratorial de lesão renal e na ausência de hipertensão arterial. Quando esta frequência se correlacionou com as formas evolutivas da doença, CREST e inflamatória, verificou-se que esta última apresentava mais frequentemente elevação nos níveis de renina. Isto poderia ser explicado pela maior agressividade da lesão vascular, o curso clínico mais acidentado e crítico desta forma evolutiva, bem como seu prognóstico mais limitado.

Na Tabela X quando os níveis plasmáticos periféricos de renina se confrontam com resultados da avaliação funcional do rim, mediante a execução de nefrograma isotópico, através de depuração do gluconato de Tc^{99m} , verifica-se que a elevação desses níveis se associa mais frequentemente à menor captação renal e conseqüentemente a alterações funcionais sub-clínicas.

Desta maneira parece que a elevação dos níveis plasmáticos periféricos de renina podem estar ligados à maior agressividade da esclerose sistêmica. O mesmo pode ser estabelecido em função da lesão renal latente e subclínica dessa enfermidade.

A uretrocistografia miccional utilizada como método de avaliação do estado funcional da junção vesicoureteral é recurso suficientemente sensível para a demonstração de refluxo vesico-ureteral desde que executada em duas fases, de repouso e de esforço (miccional). Como não se demonstrasse qualquer grau de refluxo vesicoureteral, procedeu-se à urografia excretora em todos, não se demonstrando também qualquer alteração do fluxo pieloureteral. Na interpretação dos resultados das uretrocistografias e demais provas urodinâmicas, levaram-se sistematicamente em consideração a idade dos pacientes e principalmente a frequência de gestações, de tal modo a considerá-los relacionados eminentemente à esclerose sistêmica.

A eletroneuromiografia também não revelou qualquer evidência de acometimento do esfíncter vesical externo.

Especula-se apesar da semelhança estrutural das junções gastroesofágica e vesicoureteral, que neste, a disposição espacial das fibras musculares lisas se revela formando malhas de arquitetura diversa da observada ao nível esofágico, presumivelmente dificultando ou retardando a fibrose. No esôfago, as fibras musculares se dispõem em três camadas: longitudinal, circular e longitudinal, enquanto no ureter a disposição fibrilar é helicoidal e longitudinal emaranhando-se de modo a constituir malhas sem uniformidade.

Os outros elementos investigados na avaliação urodinâmica, revelam durante a cistometria que o volume urinário suficiente para despertar o primeiro desejo miccional apresentou-se com mediana de 120ml.

A capacidade vesical com mediana de 300ml, manteve-se abaixo dos limites normais, enquanto a pressão vesical $M=15\text{cm}/\text{H}_2\text{O}$ e a pressão de micção ($M=35\text{cm}/\text{H}_2\text{O}$), revelaram-se normais observando-se uma lentificação do fluxo médio urinário ($M=11\text{cm}/\text{seg}$).

Embora haja uma correlação linear entre essas condições, verifica-se que a pressão de micção (P_m) é a variável mais importante na determinação da capacidade vesical (C_v) e reciprocamente.

Por outro lado a pressão vesical (Pv) mostrou-se mais linearmente relacionada ao fluxo urinário máximo (F_{umax}), sendo este decisivo para a determinação daquela.

A manutenção de níveis subnormais de fluxo urinário, correlacionada à eventual fibrose e hipocinesia ureteral, associada à valores normais ou diminuídos de pressão vesical podem justificar a ausência de refluxo vesico-ureteral.

Não havendo refluxo vesico-ureteral, não há como interpretar a participação do acometimento de vias urinárias inferiores, interferindo diretamente no prognóstico da nefropatia esclerodérmica.

VII. CONCLUSÕES

1. A lesão renal na esclerose sistêmica é de instalação mais precoce que a usualmente relatada na literatura. Caracteriza-se por endarterite proliferativa insidiosa e progressiva. Pode, entretanto, ser reconhecida qualificada e interpretada através de provas funcionais radioisotópicas e documentada pela biópsia renal, mesmo sem qualquer expressão clínica ou laboratorial.

2. O componente funcional da lesão renal na esclerose sistêmica parece estar relacionado à atuação do sistema renina-angiotensina. Os níveis plasmáticos periféricos de renina se mostraram mais frequentemente alterados nos pacientes acometidos pela forma inflamatória da esclerose sistêmica, e nos pacientes com maiores evidências de hipocaptação isotópi

ca, caracterizando a presença de lesão renal. Tais correlações permitem introduzir a dosagem dos níveis plasmáticos periféricos de renina como elementos importantes na definição do prognóstico da esclerose sistêmica como "marcadores" de lesões vasculares mais agressivas.

3. A introdução de metodologia inédita na avaliação urodinâmica da esclerose sistêmica permitiu a documentação de alterações funcionais nas vias urinárias e ausência de refluxo vesico-ureteral. Nesta casuística, o envolvimento de vias urinárias inferiores não se mostrou suficiente para interferir com a evolução da nefropatia esclerodérmica.

RESUMO

O autor estuda a lesão renal na esclerose sistêmica em relação a três aspectos principais: frequência, intensidade e precocidade de instalação, importância do sistema renina-angiotensina e envolvimento de vias urinárias como elemento agravante da nefropatia.

Quarenta pacientes acometidos por esclerose sistêmica, sem quaisquer evidências clínicas ou laboratoriais (urina-I e "clearance" de creatinina) foram submetidos à nefrograma isotópico com I^{131} .

A fotocintilografia renal revelou alterações morfológicas, sugerindo captação reduzida em 16 pacientes. O nefrograma isotópico, método mais sensível, demonstrou alterações funcionais em 24 pacientes.

Foi realizada biópsia renal em 8 desses 24 pacientes, que revelou alterações típicas de endarterite proliferativa, lesão clássica da nefropatia esclerodérmica.

Caracteriza-se assim a ocorrência de uma lesão renal de instalação precoce, embora de manifestação clínica e laboratorial mais tardia.

Nos mesmos pacientes e em mais outros dois, procedeu-se à determinação dos níveis plasmáticos periféricos de renina, mediante radioimunoensaio. Níveis acima dos padrões de normalidade foram encontrados em 26 pacientes. Destes, 18

se classificaram como acometidos pela forma inflamatória da doença, apresentando alterações vasculares mais agressivas.

Comparando-se esses resultados com os da avaliação isotópica da função renal, verifica-se uma correlação direta entre a frequência de alterações hipocaptantes e elevação nos níveis de renina.

Parece, portanto, que a lesão renal, conquanto as sintomática, se relaciona de algum modo com o sistema renina-angiotensina.

Dezoito pacientes que apresentavam alterações na função renal, evidenciadas à avaliação isotópica, foram estudados quanto ao acometimento de bexiga e ureteres.

Mediante avaliação urodinâmica foram investigados os seguintes elementos: fluxo urinário, pressão vesical, pressão de micção e capacidade vesical. Procedeu-se também à urografia excretora, uretrocistografia miccional e eletroneuromiografia do esfíncter vesical externo.

Não se observou em nenhum paciente a ocorrência de refluxo vesicoureteral, a capacidade vesical não se mostrou significativamente alterada e os outros elementos se revelaram normais.

Apenas o fluxo ureteral apresentou-se em níveis abaixo dos normais. Entretanto, nos pacientes estudados essa condição não se demonstrou associada à frequência e intensidade da lesão renal.

Estes resultados sugerem ser o acometimento de bexiga e ureteres de pouca importância como agente deflagrador ou agravante da nefropatia esclerodérmica.

SUMMARY

The author studied the renal involvement of the progressive systemic sclerosis (PSS) in three following aspects: 1. frequency, grade and early beginning, 2. the prognostic value of the renin-angiotension system and 3. the involvement of renal pelvis and its possible relation to the renal impairment.

Forty patients with PSS without any clinical and laboratorial (urinary and creatinin clearance) evidence of renal involvement were submitted to I^{131} renal isotopic scan and Tc^{99m} scintilographic study.

Of all, 16 patients showed a reduced isotopic Tc^{99m} scan suggesting morphologic renal impairment. On the other hand the renal function was altered in 24 patients by means of isotopic nephrograme with I^{131} , a more accurate technic.

Renal biopsy was performed in 8 of these 24 patients and revealed a typical renal proliferative endarteritis, commonly seen in PSS.

The peripheral renin plasma levels by means of radio-immuno-assay were elevated only in 26 of the same 40 patients and also in two others, of those, 18 were in the inflammatory form of PSS with dominant vascular symptoms.

These results when compared to isotopic evaluation of the renal function impairment show that they are close-

related. It seems, by the way that the renal lesion, none
theless asymptomatic is close related to the renin an
giotensin system.

Ureteral and gall-bladder study were performed in
18 patients who presented renal function impairment in the
isotopic evaluation.

The urinary flux, gall-bladder and mictionary
pressure, as well as, gall-bladder capacity were studied in
these 18 patients. Renal urography, mictional uretrocistograph
y and external gall-bladder esfincter by eletroneuromiograph
y were also studied.

No patient presented vesico-ureteral reflux, and
the gall-bladder capacity as well as the other procedures men
tioned above also show no significant abnormalities.

Only the ureteral flux showed to be under normal
values. However, these patients didnt show any association
with the frequency and the grade of the renal lesion.

These results suggest that the gall-bladder and
the ureteral reflux in any way didnt participate significantly
in the pathogenesis of the renal involvement of the PSS.

Aos pacientes acometidos por esclerose sistêmica e aos que os auxiliam e orientam.

Olhe para o dia de hoje,

Pois ele é vida,

A própria essência da vida.

Em seu breve curso jazem

Todas as realidades e verdades da existência,

A alegria do crescimento,

O esplendor da ação,

A glória do poder

Pois o passado é nada mais que um sonho,

E o amanhã é apenas uma visão.

Mas o hoje, bem vivido,

Transforma todo o passado em sonho de felicidade

E todo amanhã em visão de esperança.

(Provérbio Sânscrito)

BIBLIOGRAFIA

1. Brown, S.T.; Ahearn, D.J. & Nolph, K.D. Reduced peritoneal clearance in scleroderma increased by intraperitoneal isoproterenol. *Ann. Inter. Med.* 75:891, 1973.
2. Campbell, P.M. & Le Roy, E.C. Pathogenesis of systemic sclerosis: vascular hypothesis. *Seminars in Arthritis and Rheum.* 4:351, 1975.
3. Cannon, P.J.; Hassar, M. & Case, D.B. et al. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine (Baltimore)* 53:1, 1974.
4. D'Angelo, W.A.; Fries, J.A. & Masi, A.T. et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am. J. Med.* 46:428, 1969.
5. Keane, W.F.; Danielson, B. & Raij, L. Successful renal transplantation in progressive systemic sclerosis. *Ann. Inter. Med.* 85:199, 1975.
6. Kincaid-Smith, P. Participation of intravascular coagulation in the pathogenesis of glomerular and vascular lesions. *Kidney Int.* 7:242, 1975.

7. Lazarus, J.M.; Hampers, C.L. & Bennett, A.H. et al. Urgent bilateral nephrectomy for severe hypertention .
Ann. Med. 76:733, 1972.
8. LeRoy, E.C. Scleroderma (systemic sclerosis) In Hughes, G.R.V. ed. Modern topics in Rheumatology. Southampton The Camelot Press Pt. 1976, p. 144.
9. LeRoy, E.C. Scleroderma (systemic sclerosis) In Kate, W.A. ed. Rheumatic diseases; diagnosis and management. Philadelphia, J.B. Lippcott co, 1977, p. 777.
10. Linton, A.L.; Gavras, H. & Gleadle, R.I. et al. Microangiopathic hemolytic anemia and the pathogenesis of malignant hypertension. Lancet 1:1377, 1959.
11. Medsger, T.A.Jr.; Massi, A.T. & Rodnan, G.P. et al. Survival with systemic sclerosis (scleroderma) a life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. Ann. Inter. Med. 75:369, 1971.
12. Norton, W.L. & Nardo, J.M. Vascular disease in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Ann. Inter. Med. 73:317, 1970.

13. Marques Neto, J.F.; Miranda, J.B. & Samara, A.M. Raynaud in scleroderma Histopathologic features in the absence of sclerodactily. Rev. Bras. Reum. (Ed. internacional) 17(2):140, 1977.
14. Rodnan, G.P. Progressive systemic sclerosis (scleroderma) and calcinosis. In: Holander, J.L. ed. and Allied Conditions. Philadelphia, Lea & Feibiger, 1972, p. 962.
15. Salvyer, J.M. Bilateral nephrectomy in PSS. Ann.Inter. Med. 76:741, 1972.
16. Stone, R.A.; Tisher, C.C. & Hawkins, H.K. et al. Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated by acute renal failure. Am. J. Med. 56:119, 1974.
17. Tuffanelli, D.L. & Winkelman, R.K. Scleroderma and its relationship to the "colagenoses": dermatomyositis, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. Am. J. Med. Sci. 243:133, 1962.
18. Woodhal, P.B.; McCoy, R.C. & Gunnells, J.C. et al. Apparent recurrence of progressive systemic sclerosis in renal allograft. JAMA 236:1032, 1976.

19. Richardson, J.A. Hemodialysis and kidney transplantation for renal failure from scleroderma. *Arthr. & Rheum.* 16:265, 1973.
20. Gravas, H.; Gravas, I.; Cannon, P.J.; Brunner, H.R. & Laragh, J.H. Is elevated plasma renin activity of prognosis importance in progressive systemic sclerosis? *Arch. Int. Med.* 137:1554, 1977.
21. Kurtz, N.A.; Pillay, V.K.G.; Rogers, P.W. & Nash, Jr. D. Renal vascular hypertension and low plasma renin activity. Interrelationship of volume and renin in the pathogenesis of hypertension. *Arch. Int. Med.* 133:195, 1974.
22. Laragh, J.H. Renin as a predictor of hipertensive complication: discussion. *Ann. New York Ac. Scienc.* 304:165, 1978.
23. Bates, P.; Bradley, W.E.; Glen, E.; Melchior, H.; Rowan, D.; Sterling, A.M.; Sudin, R.; Thomas, D.; Torrens, D.; Narwick, R.T.; Zinner, N.R. & Hald, T. Standardization of terminology of lower urinary tract function. *Urology* 17:618, 1981.

24. Buzelin, S.M. Physiologie de la micction, phisiopatologie et diagnostic des vessies neurologiques. *Med. Int.* 8: 41, 1973.
25. Torrens, M. & Abrams, P. Cystometry. *Urol. Clin. North. Am.* 6:79, 1979.
26. Zanollo, A. & Catanzaro, F. Fisiopatologia e semiotica della regolazione autonoma della vescica con referiment Therapeutic. *Clinici Specifici. Societã Italiana di Neurologia, Atti Del VI Corso di Aggiornamento, 1982, p.112.*
27. Abrams, P. & Torrens, M. Urine flow-studies. *Urol. Clin. North Am.* 6:71, 1979.
28. Bourne, F.M.; Howell, D.A. & Root, H.S. Renal and cerebral scleroderma. *Can. Med. J.* 82:881, 1960.
29. Wasner, C.; Coske, C.R. & Fries, J.F. Survival with medical management after scleroderma renal crisis. *Arth. and Rheum.* 21:600, 1978.
30. Fennel, Jr.R.H.; Eddy, C.R.R. & Vasquez, J.J. Progressive systemic sclerosis and malignant hipertension : Immune histochemical study of renal lesions. *Arch Pathol.* 72:209, 1961.

31. Finkelstein, F.O.; Kasbarian, M. & Hayslett, J.P. Clinical spectrum of post partum renal failure. Am. J. Med. 59:649, 1974.
32. Fischer, E.R. & Rodnan, G.P. Pathological observations concerning the kidney in progressive systemic sclerosis. Arch. Pathol. 65:29, 1958.
33. Garret, J.M.; Winkelmann, R.K.; Schlegel, J.F. & Code, C.F. Esophageal deterioration in scleroderma. Mayo Clin. Proc. 64:92, 1971.
34. Grandjean, J.P.; Vittori, F. & Minaire, Y. Esophagite peptique et sclerodermic. Nouv. Press. Med. 8:1, 1929.
35. Henderson, R.D. & Pearson, F.G. Surgical management of esophageal scleroderma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66:636, 1973.
36. Heptinstall, R.H. Pathology of the kidney. Boston, Little Brown & Cohap. 19, p. 729, 1974.
37. Johson, R.T.; Banner, E.A. & Winklemann, R.K. Scleroderma and pregnancy. Obstet. Gynecol. Annu. 23:467, 1964.
38. Karlen, J.R. & Cook, W.A. Renal scleroderma and pregnancy. Obstet. Gynecol. Annu. 44:349, 1974.

39. Kobayashi, I.; Muraoka, M. & Yojo, T. Progressive systemic sclerosis scleroderma with nephrotic syndrome and suspected renal tubular acidosis. *Nippon Naika Gakkay Zasshi* 66:186, 1977.
40. Leiwand, I.; Duryee, A.W. & Richter, M.N. Scleroderma (based on a study of over 150 cases). *Ann. Intern. Med.* 41:1003, 1954.
41. Lortat-Jacob, J.L.; Giuli, R.; Etinne, B.; Duperrat, B. & Conte-Martin. Sclerodermie et esophage. *Bull. Acad. Nat. Med.* 157:663, 1973.
42. Marques Neto, J.F. Esclerose sistematizada progressiva. In. Gamarki, J. ed. *Temas de Medicina*, São Paulo, La bofarma, 68, p., 1981.
43. Marques Neto, J.F. & Pires, W.R. Manifestações renais nas doenças reumáticas. In. Samara, A.M. & Marques Neto, J.F. ed. *Temas de Atualização em Reumatologia*, São Paulo, Fontoura Wyeth, p. 48, 1981.
44. Masugi, M. & Ya-Shu. Die Diffuse sklerodermie und ihre Gefäß-Veränderung *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 302:39, 1938.

45. McCoy, R.C.; Tischer, C.C. & Pepe, P.R. et al. The kidney in progressive systemic sclerosis: Immunohistochemical and antibody elution studies. *Lab. Invest.* 35:124, 1976.
46. McGiven, A.R.; Deboer, W.G.R.M. & Barnett, A.J. Renal immune deposits in scleroderma. *Pathology* 3:145, 1971.
47. McLauchlin, J.S.; Roig, R. & Woodsdruff, M.P. Surgical treatment of structures of the esophagus in patients with scleroderma. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 61:641, 1971.
48. Moore, H.C. & Scheechan, H.L. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1:68, 1952.
49. Orringer, N.B. & Sloan, H. Complications and failings of the combined Collis-Belsey operation. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 74:726, 1977.
50. Owen, P.; Muston, H.L. & Goglamali, S.K. Absence of esophageal mucosal folds in systemic sclerosis. *Clin. Radiol.* 30:489, 1979.

51. Pardo, V.; Fischer, E.R. & Perez Stabke, E. Ultrastructural studies in hypertension: II Renal vascular changes in progressive systemic sclerosis. Report of five cases. Clev. Clin. O. 38:141, 1972.
52. Payne, W.S. Surgical treatment of reflux esophagitis and structure associated with permanent incompetence of the cardia. Mayo Clin. Proc. 45:553, 1970.
53. Petrokubi, R.J. & Jeffries, G.H. Cimetidine versus antacid in scleroderma with reflux esophagitis. Gastroenterolog. 77:691, 1979.
54. Pollack, A.D. Visceral and vascular lesions in scleroderma. Arch. Pathol. 29:859, 1940.
55. Robson, J.S.; Martin, A.M. & Ruckey, V.A. Irreversible post partum renal failure. A New syndrome. Q. J. Med. 37:423, 1976.
56. Rodnan, G.P.; Schereiner, G.E. & Black, R.L. Renal involvement in progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma). Am. J. Med. 23:445, 1957.
57. Sinclair, R.A.; Antonovich, T.T. & Mostofi, F.K. Renal proliferative arteriopathies and associated glomerular changes. Hum. Pathol. 7:565, 1976.

58. Stanley, C.F.; Chang, P. & Brenner, S. Esophagectomy for sclerodermic systemic structure of esophagus. N.Y. State Med. 942, 1980.
59. Szinay, G.Y. A scleroderma's nephropatia (nephropaty with scleroderma). Morph. Ig. Orv. Szmlé. 1:33,1961.
60. Talbot, J.H.; Gall, E.A.; Conlazio, W.V. & Coombs, F.S. Dermatomyositis with scleroderma, calcinosis and renal endarteritis associated with focal cortical necrosis. Report a case in which the condution simulates Addison's disease with comment on metabolic and pathologic studies. Arch. Intern. Med. 63:476, 1939.
61. Vidt, D.G.; Robertson, A.L. & Deodhar, S.D. Renal changes in progressive systemic sclerosis. Report of five cases. Clev. Clin. Q. 38:141, 1971.
62. Calvert, R.J. & Owen, T.K. True scleroderma kidney. Lancet 2:19, 1956.
63. Korom, I.; Sonkodi, S. & Ormos, I. Scleroderma. (PSS) inducing uretral closure. Int. Urol. and Nephrol. 5 (3):261, 1973.

64. Raz, S.; Boxer, R.; Waisman, J. & Sukov, R.J. Scleroderma of lower urinary tract. *Urology* IX(6):682, 1979.
65. Painter, G.L. Scleroderma involving the urinary bladder. *JAMA* 239(26):2760, 1978.
66. Salem, N.D. & Morse, J.H. Lymphocyte response to mitogens in progressive systemic sclerosis. *Arth. Rheum.* 19:875, 1976.
67. Marques Neto, J.F. Tratamento da esclerose sistêmica . *J. Afecç. Inflam.* 1(2):1, 1983.
68. Johnson, R.L. & Ziff, M. Lymphokine stimulation of collagen accumulation. *J. Clin. Invest.* 58:240,1975.
69. Giordano, M.; Major, D. & Valentini, G. et al. HLA-SD antigens in progressive systemic sclerosis. *Arch. Dermatol. Res.* 206:213, 1979.
70. Wutbrich, R.K.; Roenigk, H. & Stech, W.D. Localized scleroderma. *Arch. Dermatol.* 111:98, 1975.
71. Rodnan, G.P. The natural history of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Bull. Rheum. Dis.* 13(6):301, 1963.

72. Marques Neto, J.F. & Samara, A.M. Aspectos evolutivos da lesão pulmonar na esclerose sistêmica. Rev. Bras.Reum. 19(1-3):12, 1979.
73. Jablonska, S. Scleroderma and pseudoscleroderma. Warsaw, PZWL, 1965, p. 114.
74. Fleischmajer, R.; Damiano, V. & Nedwich, A. Scleroderma and subcutaneous tissue. Science, 171:1019, 1971.
75. Donaldson, R.M. Malabsorption in blind loop syndrome. Gastroenterology, 48:388, 1965.
76. Fiessenger, J.N. & Housset, E. Phénomène de Raynaud et sclérodémie généralisée. Rev. Practicien, 25(25) : 1989, 1979.
77. Gray, R.G. & Altman, R.D. The heart in progressive systemic sclerosis. Arth. & Rheum. 20(1):35, 1977.
78. Marques Neto, J.F. Manifestações cardíacas nas doenças reumáticas. Em: Samara, A.M. & Marques Neto, J.F. ed. Temas de Reumatologia. Programa de Atualização Médica Fontoura Wyeth, São Paulo, 1981, p. 17.

79. Matico, H.R.; Green, S. & LeRoy, E.C. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma. Raynaud and dermatomyositis. Amer. J. Med. 61:862, 1976.

80. Ladipo, G.O.A. Progressive systemic sclerosis. Dermatol_ogica 153:196, 1976.