

Artigo de Revisão

ESCLEROSE CUTÂNEA E SISTÉMICA

Marta Sofia Correia Marques¹

¹Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Endereço: marta___marques@hotmail.com

Coimbra, Portugal

Orientadora: Maria Margarida Gonçalo, Dr^a.

Hospitais da Universidade de Coimbra

Abril de 2011

Índice

Abreviaturas	pág.4
Resumo	pág.5
Abstract	pág.7
Introdução	pág.9
Material e Métodos	pág.12
Etiologia	pág.13
Factores ambientais	pág.13
Factores genéticos	pág.15
Fisiopatologia	pág.19
Alterações vasculares	pág.19
Fibrose tecidular	pág.21
Alterações imuno-inflamatórias	pág.22
Manifestações clínicas	pág.25
Manifestações gerais	pág.25
Manifestações cutâneas	pág.26
Manifestações vasculares	pág.28
Manifestações digestivas	pág.29
Manifestações pulmonares	pág.30
Manifestações renais	pág.33
Manifestações cardíacas	pág.34
Manifestações músculo-esqueléticas	pág.35
Outras manifestações	pág.35

Exames complementares de diagnóstico	pág.36
Diagnóstico das alterações cutâneas e vasculares	pág.36
Caracterização das alterações imuno-inflamatórias	pág.37
Exames complementares para caracterização de complicações	pág.39
Tratamento	pág.43
Fármacos que actuam nas alterações vasculares	pág.44
Fármacos que interferem nas alterações imunológicas	pág.46
Tratamento das alterações cutâneas	pág.48
Tratamento das complicações	pág. 50
Prognóstico	pág.57
Conclusão	pág.58
Referências	pág.60

Abreviaturas

ACA – anticorpo anticentrómero

AINEs – anti-inflamatórios não esteróides

ANA – anticorpos anti- nucleares

CTGF – factor de crescimento do tecido conjuntivo

CREST – calcinose, fenómeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e telangiectasias

ECA – enzima de conversão da angiotensina

ECSD – esclerose cutânea e sistémica difusa

ECSL – esclerose cutânea e sistémica limitada

Fli 1 - friend leukaemia integration 1

HLA – human leucocyte antigen

H. pylori – Helicobacter pylori

IL- 1 α – interleucina 1- alfa

ICAM -1 – moléculas de adesão intercelular-1

MCP-1 – monocyte chemottractant protein- 1

PCR – polymerase chain reaction

PDGF – factor de crescimento derivado das plaquetas

ROS – espécies reactivas de oxigénio

SPARC – proteína secretora ácida rica em cisteína

SNPs – polimorfismos de nucleótidos isolados

TAC – tomografia axial computadorizada

TGF- β – transforming growth factor- β

TNF- α – factor de necrose tumoral alfa

VGEF – factor de crescimento vascular endotelial

A. Resumo

A esclerodermia é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por esclerose cutânea. Esta pode ocorrer de forma isolada na esclerodermia localizada ou morfeia, ou associada a atingimento de órgãos internos, na esclerodermia sistémica ou esclerose cutânea e sistémica, patologia que, neste trabalho de revisão, nos propomos caracterizar do ponto de vista fisiopatológico, clínico, de diagnóstico, tratamento e prognóstico.

A esclerose cutânea e sistémica é uma doença crónica relativamente rara de etiologia desconhecida incluída na patologia auto-imune do tecido conjuntivo. Caracteriza-se por alterações vasculares e imuno-inflamatórias que conduzem à acumulação progressiva de colagénio e fibrose na derme e outros órgãos. Pode estar associada ou em sobreposição a outra patologia auto-imune (dermatomiosite, lúpus eritematoso sistémico). Algumas formas são induzidas por fármacos ou produtos químicos e lesões esclerodermiformes observam-se na doença do enxerto contra hospedeiro.

Afecta predominantemente o sexo feminino e caracteriza-se clinicamente por esclerose difusa principalmente da face e extremidades com fenómenos de vasculite das polpas digitais. Os sintomas iniciais são habitualmente inespecíficos incluindo, na maioria dos casos, fenómeno de Raynaud, tumefacção e edema da pele, fadiga e queixas musculoesqueléticas ou digestivas.

A esclerose cutânea e sistémica ocorre em formas limitadas, como naacroesclerose ou CREST (calcinose, fenómeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e telangiectasias), ou em formas difusas (esclerose cutânea e sistémica difusa) com lesões cutâneas extensas e rapidamente progressivas e atingimento multi-orgânico, nomeadamente, pulmonar, digestivo, cardíaco e renal. Além de diferenças nos aspectos clínicos e evolutivos entre as formas difusa e localizada, é distinto o perfil de autoanticorpos: o anticorpo

anticentrómero (ACA) é característico daacroesclerose, e o anti-topoisomerase I ou Scl-70, ocorre nas formas difusas. Podem ainda ser positivos outros anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-nucleolares ou anti-RNA polimerases.

Não há tratamento definitivo para esta doença, no entanto, existem medidas terapêuticas que permitem um alívio significativo das complicações renais (inibidores da enzima de conversão da angiotensina), das complicações vasculares e da hipertensão arterial pulmonar (análogos da prostaciclina, inibidores da endotelina-1 e da fosfodiesterase-5). O efeito destes fármacos, bem como o de vários imunomoduladores, é bem mais modesto na esclerose cutânea.

A esclerodermia sistémica está associada a uma considerável morbidade e, sobretudo na forma difusa, o prognóstico é reservado, sendo a mortalidade devido sobretudo ao envolvimento pulmonar.

Palavras- chave: esclerose cutânea e sistémica, fibrose tecidual, anticorpos anti- nucleares, fenómeno de Raynaud, envolvimento pulmonar, crise renal esclerodérmica, tratamento.

B. Abstract

Scleroderma is a connective tissue disease characterized by sclerosis of the skin and, eventually, internal organs. Cutaneous sclerosis occurs alone in localized scleroderma or morphea or associated with internal organ involvement in systemic sclerosis.

In this paper we intend to review the pathophysiology, clinical presentations, diagnostic methods, treatment and prognosis of systemic sclerosis.

It is a relative rare chronic disease of unknown etiology included within the spectrum of autoimmune connective tissue disorders. It is characterized by vascular and immune-inflammatory changes that lead to progressive accumulation of collagen and fibrosis in the dermis and other organs. It may be associated or occur in overlap with other autoimmune diseases (dermatomyositis, lupus erythematosus). Some forms of scleroderma are induced by drugs or environmental chemicals and sclerodermatous lesions are seen in graft versus host disease.

Systemic sclerosis predominantly affects females and is clinically characterized by diffuse skin sclerosis mainly in the face and extremities with digital vasculitis. Initial symptoms are usually nonspecific, including, in most cases, Raynaud's phenomenon, swelling and edema of the skin, fatigue and musculoskeletal or digestive disorders.

Systemic sclerosis occurs in a limited form, acrosclerosis or CREST (calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly and telangiectasia) or in a diffuse form (diffuse cutaneous systemic sclerosis) with rapidly progressive skin lesions and extensive internal organ involvement mainly affecting the lungs, heart, kidney and digestive tract. Besides differences in clinical aspects, these two forms, diffuse and limited, have a distinctive

profile of autoantibodies: anti-centromere antibody (ACA) is characteristic of acrosclerosis and anti-topoisomerase I or Scl-70 occurs in diffuse cutaneous systemic sclerosis. Other antibodies may also be positive including antinuclear (ANA), anti-nucleolar and anti- RNA polymerases.

There is no definitive treatment for this disease, however, several therapeutic measures allow a significant relief of renal complications (angiotensin converting enzyme inhibitors), vascular complications and pulmonary arterial hypertension (prostacyclin analogs and inhibitors of endothelin-1 or phosphodiesterases-5). The effect of these drugs, as well as those of several immunomodulators, is much more modest in cutaneous sclerosis.

Systemic sclerosis is associated with a considerable morbidity and especially in diffuse cutaneous systemic sclerosis the prognosis is poor, with mortality mainly due to lung involvement.

Keywords: systemic sclerosis, tissue fibrosis, antinuclear antibodies, Raynaud's phenomenon, pulmonary involvement, scleroderma renal crisis, treatment.

C. Introdução

Esclerodermia é uma palavra com origem grega que resulta da junção dos termos “skleros” (duro ou endurecido) e “derma” (pele).^{11,54} Foi definida inicialmente por Hipócrates e numa fase posterior, em 1753, descrita mais detalhadamente por Carlo Curzio⁵⁴ numa monografia publicada em Nápoles.

A esclerodermia engloba um espectro de doenças de etiologia desconhecida e de patogenia complexa e mal esclarecida, que culminam em esclerose da derme⁶⁸ e por vezes de outros tecidos. O envolvimento da pele é uma característica quase universal^{46,69} e pode ocorrer de forma isolada na **esclerodermia localizada**, mas quando associado a um atingimento dos órgãos internos designa-se de **esclerose cutânea e sistémica**.^{11,17,46,69} A esclerodermia localizada subdivide-se em **morfeia** ou esclerodermia em placas, em que pode existir apenas uma placa ou várias até uma forma disseminada, a esclerodermia linear e esclerodermia em golpe de sabre, em que pode haver um envolvimento mais profundo com envolvimento do músculo e osso subjacente.¹⁷

A esclerose sistémica, sobre a qual incide este trabalho, pode ser subdividida em esclerose cutânea e sistémica difusa (ECSD) (20% dos casos),⁶³ esclerose cutânea e sistémica limitada (ECSL) (80% dos casos),^{11,63} com padrões divergentes de envolvimento cutâneo⁵⁵ e dos órgãos internos^{12,38,48} e diferente perfil de auto-anticorpos e sobrevida.^{34,64} Existem ainda situações mais raras de esclerose sistémica sem esclerodermia (pacientes só com envolvimento dos órgãos internos), casos de esclerodermia no contexto de síndromes de sobreposição com outras patologias auto-imunes (lúpus eritematoso sistémico, dermatomiosite), esclerodermia induzida ambientalmente ou por fármacos (sílica, cloreto de vinilo, solventes orgânicos,⁶⁷ bleomicina³⁵) ou secundária a outras patologias (doença do

enxerto vs hospedeiro) e, para alguns autores, poder-se-á considerar ainda um estágio de pré-esclerodermia (doentes com fenómeno de Raynaud e autoanticorpos positivos e/ou capilaroscopia periungueal anormal).

A esclerose sistémica é um distúrbio raro, multissistémico, crónico do tecido conjuntivo⁶⁷, de etiologia desconhecida, fisiopatologicamente caracterizado por alterações inflamatórias e auto-imunes, alterações vasculares (atingindo preferencialmente as artérias de pequeno e médio calibre e capilares) e esclerose da pele,^{68,9} tecidos adjacentes e de vários órgãos internos,⁴⁶ especialmente os pulmões, rins, coração e trato gastrointestinal.^{51,63,64} É a principal causa de morte entre as doenças do tecido conjuntivo,^{52,47} com taxas cumulativas de sobrevivência de 60%-70% aos cinco anos e de 40%-50% dez anos após o início da doença.^{41,58,67,68}

Existem diferenças regionais significativas na sua incidência, observando-se taxas mais elevadas nos Estados Unidos e Austrália comparativamente com o Japão e a Europa. A incidência anual e prevalência de esclerose sistémica na Europa ronda os 10 e 50 casos por milhão, respectivamente, e nos Estados Unidos os 19,3 e 242 casos por milhão de adultos, respectivamente.⁶⁶ Em Portugal a Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas admite uma prevalência de 250 doentes por milhão de habitantes.

A esclerose sistémica afecta mais frequentemente indivíduos de raça negra⁴⁶ que caucasianos e mais mulheres⁴⁶ do que homens, na proporção de 3:1 no Reino Unido, 6:1 na Europa e 14:1 no Japão. Ocorre tipicamente entre a 3 e a 5ª décadas de vida,⁶³ sendo o início da doença em idades mais jovens nos afro-americanos, que apresentam comumente a forma difusa de esclerose sistémica. Existe uma alta incidência nos índios americanos nativos de Choctaw, sem padrão de transmissão Mendeliana mas sugerindo a existência de um componente genético que aumenta a susceptibilidade para a doença.²⁸

Esta patologia apresenta uma enorme variedade de manifestações clínicas com diferentes localizações, as quais podem variar desde sintomas iniciais não específicos, incluindo o fenómeno de Raynaud, presente na maioria dos casos, à síndrome de CREST⁶⁶ (calcinose, fenómeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e telangiectasias) característico da ECSL ou mesmo manifestar-se por uma das suas complicações graves.³⁴ A esclerose sistémica deve, ainda, ser diferenciada de outras condições que apresentam fibrose da pele incluindo esclerodermia localizada, escleredema, escleromixedema, fasceíte eosinófilica e doença de enxerto vs hospedeiro ou de situações raras que se acompanham de lesões esclerodermiformes da pele (porfíria; amiloidose cutânea; progerias).^{67,73} As manifestações clínicas são características e permitem, por si só, fazer o diagnóstico correcto na grande maioria dos casos, podendo a biopsia cutânea ser importante para confirmar o diagnóstico.⁵⁹

A elaboração deste trabalho tem por objectivo a realização de uma revisão sucinta da literatura sobre a esclerose cutânea e sistémica, abordando os aspectos mais recentes da sua etiologia e fisiopatologia, principais manifestações clínicas, exames auxiliares de diagnóstico, novas perspectivas terapêuticas e prognóstico desta entidade clínica.

D. Material e Métodos

Foi efectuada uma pesquisa na *PubMed* usando as palavras-chave: systemic sclerosis, systemic sclerosis and organ involvement, systemic sclerosis treatment; biomarkers of systemic sclerosis, etiology / pathophysiology of systemic sclerosis, tanto de forma isolada como cruzando umas com as outras.

Foi ainda utilizada a *MeSH database* para aperfeiçoar a pesquisa.

Por último, foi feita uma pesquisa no *Up To Date*® usando as mesmas palavras-chave.

Dos resultados obtidos da pesquisa, foram seleccionados os artigos considerados mais relevantes para o tema abordado, dando preferência aos publicados nos últimos seis anos.

Foi utilizada iconografia do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

E. Etiologia

A etiologia desta patologia é actualmente desconhecida, no entanto, são vários os factores ambientais e genéticos que têm sido apontados como podendo ter um papel crucial no seu aparecimento: agentes ambientais, químicos e biológicos, ainda incompletamente identificados, podem actuar como sinérgicos em indivíduos geneticamente predispostos levando ao desenvolvimento da esclerose sistémica.⁹

1. Factores ambientais

Existem evidências que mostram ligação entre a esclerose sistémica e exposição a produtos químicos profissionais nomeadamente sílica,¹¹ cloreto de vinilo e solventes orgânicos,^{67,68} a tóxicos ambientais (óleo de colza adulterado) e a fármacos, como a bleomicina.³⁵

Relativamente a factores biológicos ambientais que podem intervir na imunopatogenese da esclerose sistémica têm sido propostos bactérias e vírus, nomeadamente herpesvirus, retrovírus, citomegalovírus e parvovírus B19.^{11,51,67,68}

Como possíveis agentes bacterianos, mais recentemente, tem sido apontado o *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), também implicado noutras doenças vasculares. Estudos investigaram a associação da infecção por *H. pylori* e o fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjögren e esclerose sistémica. Em doentes com fenómeno de Raynaud, a erradicação do *H. pylori* esteve associada ao seu desaparecimento em 17% dos casos e à redução dos sintomas em 72% dos casos.⁵¹ Em contrapartida, três grandes estudos não encontraram diferenças na taxa de infecção por *H. pylori* nos pacientes com esclerose sistémica e fenómeno de Raynaud comparativamente com indivíduos saudáveis.^{67,51,32} A associação entre a infecção do *H. pylori* e o fenómeno de Raynaud tem sido atribuída ao aumento dos níveis de citocinas, reagentes de

fase aguda, como a proteína-C reactiva e fibrinogénio, resultando em vasospasmo e agregação plaquetar.³²

Segundo a hipótese infecciosa, tanto os agentes bacterianos como os virais actuam sobre um indivíduo geneticamente predisposto resultando na lesão endotelial e/ou no recrutamento de macrófagos e células T para os tecidos afectados, com libertação de citocinas e factores de crescimento que iniciam o processo de fibrose vascular e tecidual, com acumulação exagerada de colagénio e outros componentes do tecido conjuntivo nos órgãos afectados.^{9,51,64}

Os agentes infecciosos causam profunda alteração em células de diferentes linhagens (células imunes, fibroblastos, células musculares lisas endoteliais e vasculares) devido por exemplo à integração de material genético. Estas alterações manifestam-se pelo aumento do colagénio e produção de matriz extracelular nos fibroblastos, produção de anticorpos e anormalidades na imunidade celular e alterações severas linfoproliferativas e

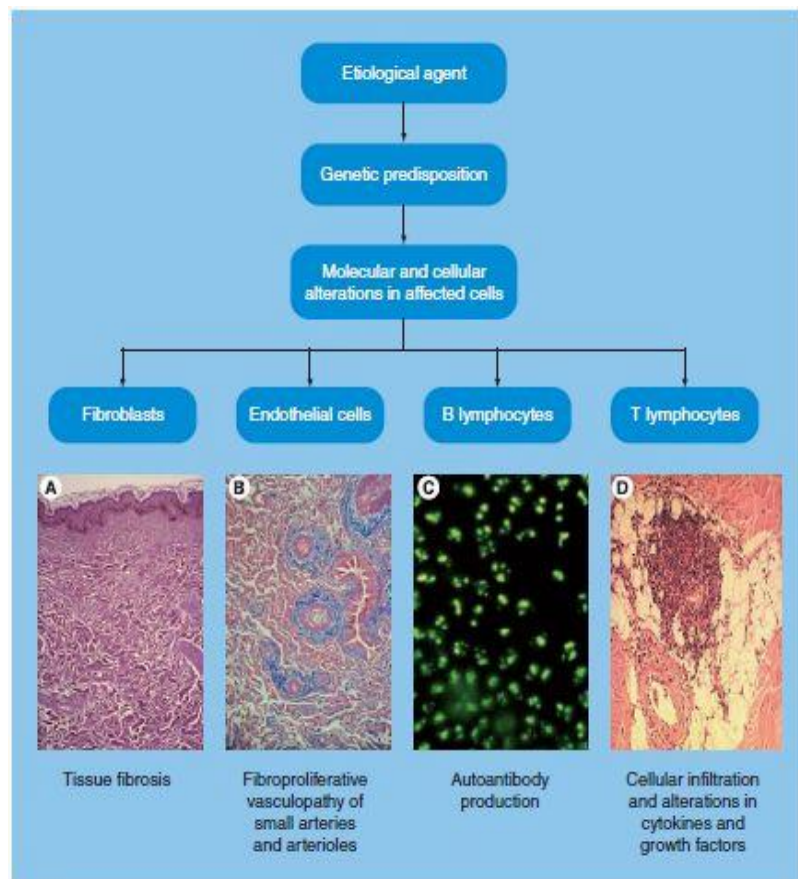


Fig. 1 - Esquema fisiopatológico da esclerose sistémica, em que os factores etiológicos múltiplos, num indivíduo geneticamente predisposto, condicionam fibrose tecidual (A), alterações vasculares (B), produção de autoanticorpos detectáveis por imunofluorescência(C) e células inflamatórias responsáveis pela produção de citocinas e factores de crescimento(D). Adaptado de [9].

pró-trombóticas nas células endoteliais (Fig.1).^{9,51,58}

2. Factores genéticos

A influência genética tem também vindo a ser investigada como um possível factor etiológico. Comprovou-se que cerca de 1,6% dos doentes têm um parente em primeiro grau com esclerose sistémica, existindo, no entanto, baixa concordância entre gémeos monozigóticos, sendo um argumento contra um componente genético significativo.^{11,45,67,68} Num grande estudo- coorte verificou-se que os indivíduos com mais de um familiar directo afectado têm um risco relativo de 13%.⁴⁵

Em contrapartida, a taxa de positividade nos doentes com esclerose sistémica para anticorpos antinucleares (ANA) é de 90% em gémeos monozigóticos e cerca de 40% para dizigóticos.⁴⁵

Foram também encontrados nos doentes com esclerose sistémica polimorfismos de nucleótidos isolados ou SNPs,⁴⁵ determinados alelos nos genes do TGF- β (transforming growth factor- β),⁵⁵ MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1),²⁰ IL-1 α (interleucina-1 alfa) e enzima de conversão da angiotensina (ECA) como conferindo um aumento da susceptibilidade para o desenvolvimento de esclerose sistémica.⁶⁷

Foram igualmente reportados aumento da frequência de certos haplotipos de HLA em vários grupos étnicos com esclerose sistémica.^{11,45,67}

Através do mapeamento cromossómico por microssatélites foram também identificados marcadores perto dos genes que codificam a proteína secretora ácida rica em cisteína (SPARC) e fibrilarina-1, proteína ligadora do TGF- β como estando associados à esclerose sistémica.⁶⁷

No que diz respeito à associação de polimorfismos do SPARC com a esclerose sistémica existem opiniões contraditórias, necessitando tal associação de confirmação.⁴⁵

Estudos recentes relatam que o Fli1 (friend leukaemia integration 1), um factor de transcrição encontrado nas células imunes, fibroblastos e células endoteliais e que regula a função do gene do colagénio e angiogénese, se encontra desregulado na pele, particularmente nos vasos sanguíneos da derme, dos doentes com esclerose sistémica. Aparentemente tem um papel relevante na patogenia da fibrose cutânea na esclerose sistémica. Estudos *in vitro* com fibroblastos humanos sugerem fortemente que a redução da expressão de Fli1 tem um efeito

profibrótico, mas tal facto ainda necessita ser demonstrado *in vivo*.^{45,72} Também se desconhece se essa desregulação é devida a polimorfismos da via Fli ou a mecanismos epigenéticos (grau de metilação, número de cópias de variações).⁴⁵

Numa população relativamente homogénea e isolada de índios Choctaw com doença difusa, fibrose pulmonar e positividade para o Scl-70 em cerca de 80%, foram identificadas cerca de dezassete regiões cromossómicas conferindo uma maior susceptibilidade para o desenvolvimento de esclerose sistémica, algumas coincidentes com as identificadas noutros estudos de Lupus Eritematoso Sistémico e Artrite Reumatóide (tabela 1). Uma das regiões identificadas foi a região 6p do antígeno humano leucocitário (HLA).⁴⁵

Tabela 1- Regiões cromossómicas significativamente associadas a esclerose cutânea e sistémica numa população de Índios Choctaw. Adaptado de [45].

Region on chromosome	Marker	P value
1p32-31	D1S255	0.0068
1p21.2 ^a	D1S206	<0.0001
1q42.3 ^a	D1S2800	0.0012
5q33.2 ^a	D5S410	<0.0001
6p22.3 ^a	D6S422	0.0368
6q23-27 ^a	D6S264	0.0176
7p12-11 ^a	D7S510	0.0017
7q35	D7S661	0.005
8q24.12	D8S514	0.0015
14q21	D14S63	0.0173
15q21.1 ^a	D15S978	0.0189
19p13.2	D19S221	0.0016
19q13.2 ^a	D19S220	0.0175
20q12	D20S107	0.0095
22q13.1	D22S423	0.0005
Xp11.4	DXS1068	0.0026
Xq21-23	DXS8055	0.0082

^aRegions that are common to systemic lupus erythematosus and/or rheumatoid arthritis.

Noutros estudos foram identificados um número de polimorfismos ou variações de genes associados a maior susceptibilidade de desenvolvimento da esclerose sistémica (tabela 2).^{45,67}

Tabela 2- Polimorfismos genéticos associados a maior susceptibilidade de desenvolvimento de esclerose cutânea e sistémica. Adaptado de [45].

Encoded protein (gene location)	Patient (n)	Control (n)	Association
TNF promoter (6p21.3)	214	354	-1031 C allele and -863 A allele strongly associated with ACA-positive SSc [37]
TNF- α (6p21.3)	114	170	-238 and +489 A alleles are weakly associated with SSc [38]
TNF-RII (chromosome 9)	114	170	TNF-RII -196 polymorphism is not associated with SSc [38]
MCP-1 promoter (17q11.2)	18	139	-2518 G/G phenotype is associated with SSc [39]
IL-1A (2q14)	60	70	IL-1A gene polymorphism is associated with SSc [40]
IL-1A (2q14)	46	150	IL-1A -899T allele is associated with SSc [41]
eNOS (7q36)	73	112	eNOS is associated with SSc [9]
eNOS (7q36)	77	49	eNOS G894T is not associated with SSc [10]
eNOS (7q36)	164	184	eNOS G894T is not associated with SSc [11]
SPARC (5q31.3-32)	20	75	SPARC polymorphisms are associated with SSc [12]
SPARC (5q31.3-32)	121	200	SPARC polymorphisms are not associated with SSc [13]

ACA, anticentromere antibody; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; IL, interleukin; MCP, monocyte chemoattractant protein; SPARC, secreted protein, acidic and rich in cysteine; TNF, tumour necrosis factor; TNF-RII, TNF receptor II.

A análise genética de biopsias de pele de pacientes com esclerose sistémica identificou alterações na expressão de cerca de 1800 genes que distinguem a pele normal da com esclerose sistémica, com um elevado grau de confiança. Alterações no transforming growth factor- β (TGF- β) e via Wnt, proteínas da matriz extracelular e família CTGF (factor de crescimento do tecido conjuntivo) são proeminentes.^{27, 45,55}

Na sua globalidade os estudos genéticos têm identificado regiões do genoma com possível associação com esclerose sistémica e ao mesmo tempo, enfatizam a complexidade desta doença, que parece representar uma colecção de fenótipos do que propriamente uma doença com entidade única.

Uma outra hipótese que também tem sido sugerida como possível etiologia da esclerose sistémica é a presença de pequeno número em circulação de células de origem materna (microquimerismo materno)^{11,51,58} detectadas por PCR (polymerase chain reaction) em 22%

de pessoas saudáveis por oposição a 72% de mulheres com esclerose sistémica. Estas células parecem infiltrar a pele e outros tecidos afectados. Esta possível etiologia tem sido proposta devido a semelhanças clínicas entre a esclerose sistémica e a doença do enxerto vs hospedeiro (que ocorre após transplantação de stem cells alogénicas).

F. Fisiopatologia

Tendo em atenção as diversas hipóteses etiológicas anteriormente referidas, na patogénese da esclerose sistémica estão envolvidos três mecanismos patológicos característicos: lesão vascular das artérias de pequeno e médio calibre e capilares,⁵² progressiva fibrose tecidual e activação de um componente de auto-imunidade (Fig.2).^{7,11,61,68}

1. Alterações vasculares

As alterações vasculares são um evento precoce iniciando-se por alterações microvasculares⁵⁴ (provavelmente causadas por vírus, auto-anticorpos, granzima-1, colagenase tipo IV libertada por células T ou radicais livres de O₂),^{23,2,68} activação das células endoteliais¹¹ com consequente adesão e migração das células T, B e macrófagos que infiltram as lesões nas fases iniciais, e apoptose destas células endoteliais.^{9,46}

A activação das células endoteliais aumenta a produção de endotelina-1 e diminui a libertação de prostaciclina, causando vasoconstrição reversível, aumento da expressão de moléculas de adesão celular,⁶⁸ como a ICAM-1^{3,11,58} (entre outras), e geração de espécies reactivas de oxigénio (ROS).^{3,68} Estas originam a produção de factores séricos solúveis que activam as células endoteliais e induzem a produção de outros tipos de ROS,⁵⁶ que induzem fibrose dos órgãos internos à distância desenvolvendo a forma difusa da esclerose sistémica e anticorpos anti-DNA topoisomerase-1 no rato.^{56,57} Num estudo foi demonstrado que a natureza das ROS envolvidas determina a extensão da fibrose e especificidade dos anticorpos produzidos, determinando a forma resultante de esclerose sistémica.^{56,57}

Após a lesão endotelial a remodelação da parede vascular é seguida de proliferação da íntima,¹¹ hipertrofia da média, fibrose da adventícia e agregação plaquetar com formação local de trombos.^{54,62,68} A progressiva obliteração dos vasos sanguíneos resulta em hipóxia dos tecidos, o que por si só potencia a produção do TGF- β e activação dos fibroblastos, reforçando ainda mais o processo fibrótico.¹¹

A acumulação do tecido conjuntivo (matriz extracelular) resulta na destruição da normal arquitectura tecidular e progressiva falência dos órgãos internos.⁶⁸ Esta acumulação aumenta a distância entre os vasos sanguíneos e as células, causando hipóxia crónica e malnutrição nas lesões esclerodermiformes.⁷

Para alguns autores esta hipóxia é agravada pela incapacidade de formar novos vasos sanguíneos ou de os reparar,^{12,21,29,68} visto que as células endoteliais progenitoras circulantes derivadas da medula óssea que teriam um papel fundamental na reparação dos vasos sanguíneos e neovascularização encontram-se diminuídas ou não funcionais nos doentes com esclerose sistémica de longa duração (mais de cinco anos após início da doença).^{7, 12,21,28}

As células endoteliais dos vasos de pequeno e médio calibre e capilares, principalmente dos dedos, pulmões, rins, coração e trato gastrointestinal são significativamente atingidos, sendo exemplos desse envolvimento microvascular o fenómeno de Raynaud e a acrocianose, podendo vir a traduzir-se por lesões mais graves como as úlceras digitais e crise esclerodérmica renal por exemplo.²⁹

Quando a doença está instalada, os locais de lesão tornam-se relativamente avasculares, com menor densidade capilar, apesar de se verificarem elevados níveis de VEGF e outros factores angiogénicos, comprometendo ainda mais a oxigenação tecidular.^{7,21,28,29}

2. Fibrose tecidual

Numa fase inicial da doença existe activação das células endoteliais e apoptose, seguida de inflamação e activação das células imunes com a sua subsequente infiltração tecidual. A inflamação é um evento precoce de toda uma cascata de eventos que culminam na fibrose tecidual.

Valores elevados de várias citocinas (TNF- α ,³ IL-4, IL-6,^{3,40} IL-10, IL-17, IL-13^{40,74} entre outras)²⁶, de factores de crescimento (TGF- β ,^{11,68,74} CTGF^{7,11,68,74} e PDGF⁶⁸) e endotelina-1¹¹ são secretados na pele e nos pulmões activando os fibroblastos existentes e levando ao aumento da deposição de colagénio tipo I e tipo III¹¹, proteoglicanos, fibronectina,⁷⁴ tenascina e elastina.⁶⁷

Existe igualmente uma diminuição da expressão da colagenase nos fibroblastos acentuando ainda mais a deposição de colagénio e fibrose. No colagénio é secretado no espaço extracelular, estabelecem-se ligações cruzadas e maturação, resultando numa matriz estável, o que contribui para a rigidez da pele e de outros tecidos/órgãos.

O TGF- β induz a diferenciação dos fibroblastos em células musculares lisas semelhantes a miofibroblastos,^{67,68,74} células relativamente resistentes à apoptose que se disseminam⁷⁴ e persistem no tecido lesado^{2,11}. Estas células contribuem também para o aumento da rigidez da matriz extracelular e progressão da fibrose elaborando moléculas da matriz e citocinas profibróticas.⁵⁵

A estimulação das células da matriz extracelular pelo TGF- β envolve um complexo mecanismo intracelular de transdução de sinal com activação do Smad 2/3,^{74,58,61} MAP-

cinases e Erg-1.c-Abl,⁶⁸ uma tirosina cinase implicada na leucemia mielogénica (cromossoma Filadelfia), que aparece activada nos doentes com esclerose sistémica.⁶¹

Os fibroblastos no interior do tecido lesado difundem-se pela chegada dos fibrócitos que posteriormente contribuem para a acumulação de tecido conjuntivo.

Para outros autores as células fibroblastic-like derivadas da medula óssea seriam as responsáveis pelo aumento da formação do tecido conjuntivo na esclerodermia.²⁸

Além do TGF- β e outras citocinas prófibróticas,⁴ as ROS produzidas espontaneamente pelos fibroblastos ou após a sua estimulação por factores tóxicos ou por autoanticorpos contra receptores destas células, desencadeiam a síntese do colagénio.^{56,57,64} Num estudo foi demonstrado que a natureza das ROS envolvidas determina a extensão da fibrose e especificidade de anticorpos produzidos, determinando a forma resultante de esclerose sistémica no rato.^{56,57}

Porém os mecanismos celulares e moleculares que mantêm a homeostasia do colagénio na pele dos indivíduos saudáveis e que são responsáveis pela desregulação da síntese de colagénio na esclerose sistémica ainda não se encontram totalmente compreendidos.

3. Alterações imuno-inflamatórias

A presença de anticorpos antinucleares (ANA) circulantes, alteração dos mediadores imunes e infiltração das células mononucleares nos órgãos afectados apontam para a existência de um envolvimento do sistema imune, tanto da resposta inata como adquirida, no desenvolvimento da esclerose sistémica.⁴⁰

As células endoteliais são activadas e sofrem apoptose, seguindo-se inflamação e activação das células imunes (células T, B, macrófagos) com subsequente infiltração celular e secreção

de uma enorme variedade de citocinas e factores de crescimento e produção de vários anticorpos específicos.⁶⁸

Os infiltrados linfocitários encontrados na pele mostram predominância de células TCD4+ com expansão oligoclonal nos tecidos afectados, correlacionando-se a sua infiltração com a severidade e progressão da esclerose cutânea.^{26,58,68} Por sua vez, nos infiltrados inflamatórios dos pulmões predominam as células TCD8+.^{11,26,58,68} O número absoluto e relativo de células TCD4+ circulantes nos doentes com esclerose sistémica é normal, enquanto o de células TCD8+ está diminuído.²⁶

No que diz respeito à produção de auto-anticorpos, esta é uma das manifestações mais comuns da esclerose cutânea e sistémica, estando os ANA presentes em cerca de 90% dos casos.^{38,58,60} Muitos anticorpos têm sido descritos, alguns dos quais são altamente específicos de esclerose sistémica como os anticorpos anti-Scl-70 e os anticorpos anti-centrómero. Os primeiros, dirigidos contra a DNA- topoisomerase-I, ocorrem em 10% dos pacientes com esclerose cutânea e sistémica difusa e correlacionam-se com o desenvolvimento de doença intersticial pulmonar.⁹ Os anticorpos anti-centrómero reconhecem proteínas constituintes do cinetocore e estão presentes em 45%-50% dos doentes com esclerose cutânea e sistémica limitada. Estes dois anticorpos são mutuamente exclusivos, coexistindo em raras excepções.⁹

Existem outros auto-anticorpos menos comuns como os anti-RNA polimerase I e III mais característicos dos pacientes com doença difusa rapidamente progressiva e alta frequência de crise renal e hipertensão pulmonar,⁸ os anticorpos anti-fibrilarina presentes nos doentes com formas mais difusas, os anticorpos anti- PM- Scl presentes nos doentes com síndrome de sobreposição de polimiosite/esclerose cutânea e sistémica^{9,41} e ainda os anticorpos anti- Th/To presentes nos pacientes com ECSL.⁹

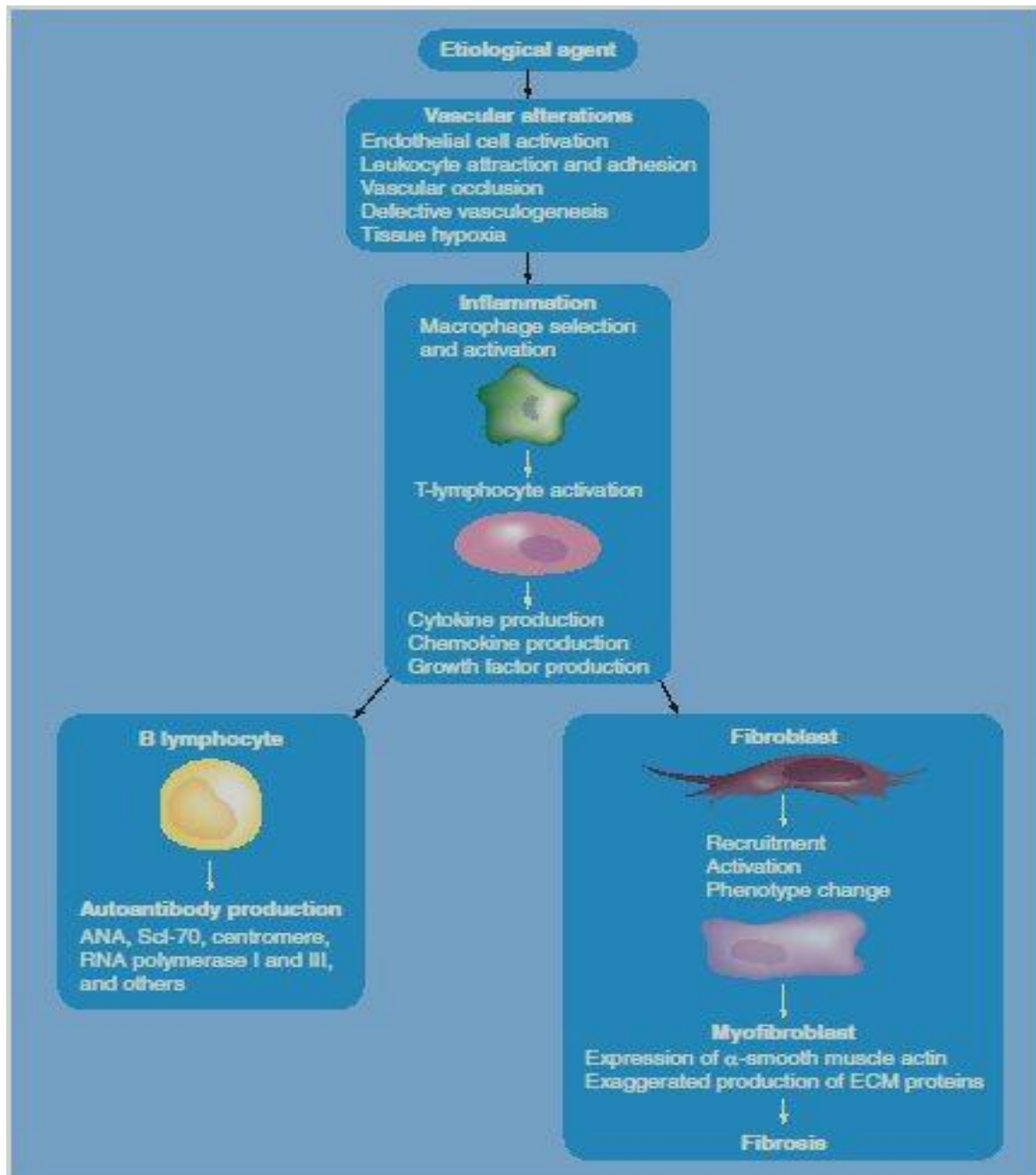


Fig.2 - Sequência de eventos na patogenese da esclerose cutânea e sistêmica. O processo inicia-se com lesão endotelial microvasular que induz inflamação crônica com participação de macrófagos e linfócitos T e activação de linfócitos B com produção de autoanticorpos. A secreção de citocinas e factores de crescimento pelas células inflamatórias resulta na activação dos fibroblastos e alteração do seu fenótipo para miofibroblastos: que é a chave do desenvolvimento da fibrose. ANA: anticorpo antinuclear; ECM: matriz extracelular; Scl-70: anticorpo anti- DNA topoisomerase 1. Adaptado de [9].

G. Manifestações clínicas

A esclerose cutânea e sistémica apresenta um leque muito heterogéneo de manifestações clínicas,³⁵ com atingimento da pele e vários órgãos internos, com uma padrão distinto de autoanticorpos, com correlação com a história natural da doença e seu prognóstico. A esclerose da pele é o sintoma principal da doença e os órgãos mais frequentemente envolvidos são o tubo digestivo, o aparelho músculo-esquelético, o pulmão, rim e coração.⁶⁹

De um modo geral, distingue-se uma forma difusa e uma limitada da esclerose cutânea e sistémica. A forma difusa ou ECSD é normalmente associada a um rápido início de alterações da pele⁹ (edema e fibrose) com envolvimento do tronco, extremidades e tendões, aparecimento de fenómeno de Raynaud no primeiro ano após diagnóstico com dilatação e diminuição dos capilares periungueais, doença pulmonar intersticial precoce e significativa e envolvimento do miocárdio.⁶⁹

A forma limitada ou ECSL é associada a envolvimento cutâneo limitado às extremidades (mãos, face, pés e cotovelos), calcificação cutânea, telangiectasias,^{9,69} à existência de fenómeno de Raynaud durante anos por vezes décadas antes do diagnóstico, dilatação das alças capilares periungueais, habitualmente sem diminuição da densidade capilar, envolvimento gastrointestinal e maior incidência de hipertensão pulmonar, com ou sem doença intersticial pulmonar.

1. Manifestações gerais

Sintomas gerais, habitualmente inespecíficos como mal-estar, fadiga, queixas musculoesqueléticas (artralgias e mialgias) e gastrointestinais difusas (pirose e disfagia) são comuns nos pacientes com esclerose sistémica.⁶⁹ A presença de fadiga é associada à limitação

funcional e aumento da dor, devido a desconforto relacionado com o edema e esclerose da pele e tecidos peri-articulares, fenómeno de Raynaud e/ou úlceras isquémicas digitais.

2. Manifestações cutâneas

O envolvimento da pele é uma característica quase universal e caracteriza-se essencialmente pelo seu espessamento e endurecimento causado pelo aumento da síntese de colagénio e formação de matriz intercelular na derme. Estas alterações são por vezes precedidas por eritema e edema,⁶⁹ resultantes da lesão microvascular e inflamação.³⁹



A pele espessada torna-se brilhante, tensa e aderente à camada subcutânea, com progressiva redução da mobilidade, dor e/ou

Fig. 3- Acentuada esclerose cutânea e perda de pêlos num doente com esclerose cutânea e sistémica. Imagem fornecida pelo Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

prurido, e associa-se a alterações da pigmentação (hipo e hiperpigmentação) e perda de pêlos (Fig.3). Num estadio final, há uma atrofia da pele que se torna fina e muitas vezes firmemente aderente aos tecidos adjacentes.¹⁴ Nas mãos podem surgir pequenas úlceras digitais necróticas⁶² que cicatrizam com depressões puntiformes (Fig.7) e reabsorção progressiva das extremidades dos dedos, esclerodactilia (Fig.3) telangiectasias e calcinose cutânea.^{39,59}

Por vezes são notórias alterações ungueais e periungueais proeminentes (Fig.4) (hiperémia ungueal distal, desorganização da arquitetura dos capilares ungueais, hemorragias na cutícula, curvatura distal das unhas até à sua completa destruição). O exame dos capilares



Fig. 4- Esclerodermia: Hiperémia ungueal distal em dedo com isquémia. Adaptado de [59].

da unha pode revelar a natureza e extensão da patologia microvascular nos doentes com doenças vasculares do colagénio e/ou com fenómeno de Raynaud.⁵⁹

Tanto a ECSL como a ECSD podem afectar a face, ocorrendo perda da mimica facial (menor expressividade), microstomia e aparecimento de sulcos verticais peribucais profundos e adelgaçamento dos lábios⁷⁵ (Fig.5).



Na ECSD, pelo menos nas suas fases iniciais, um envolvimento mais extenso da pele coincide com manifestações mais severas de envolvimento dos

Fig. 5- Doente com esclerose cutânea e sistémica com microstomia e presença de sulcos verticais profundos e adelgaçamento dos lábios. Imagem obtida do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

órgãos internos e pior prognóstico. As extremidades e face são habitualmente as áreas precocemente atingidas, mas todo o tegumento pode ser envolvido, acarretando maior incapacidade para a realização das suas actividades de vida diária. A esclerose do tórax, abdómen, antebraços e ombros é sugestiva da forma difusa. Além de mais extensa a sua evolução é mais rápida²⁴ e, há esclerose da pele, associam-se fenómenos de vasculite das polpas digitais, pulmão, coração e tracto gastrointestinal.

Nos doentes com ECSL, a esclerose da pele é confinada às extremidades e em menor extensão à face e pescoço. Nestes doentes são geralmente proeminentes manifestações vasculares, incluindo fenómeno de Raynaud severo (presente na maioria dos casos e com vários anos de duração) e telangiectasias cutâneas.²⁶ Muitos deles têm ainda as outras manifestações da síndrome de CREST (calcinose cutânea, fenómeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e telangiectasias). Esta forma de esclerose sistémica apresenta frequentemente uma evolução lenta e insidiosa.

Existe, ainda, uma pequena percentagem de pacientes sem esclerose cutânea clinicamente evidente, mas que apresenta envolvimento vascular e/ou fibrose típicos da esclerose sistémica, incluindo fenómeno de Raynaud, crise renal, hipertensão pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial.

3. Manifestações vasculares

A manifestação clínica mais sugestiva de disfunção vascular da esclerose sistémica e que pode surgir precocemente é o fenómeno de Raynaud,^{25,33,69} que consiste na vasoconstrição arterial nos dedos, ocorrendo alteração trifásica da sua cor (branco- azul- vermelho) de pálido a acrocianose (Fig.6) e posterior reperfusão hiperémica. Este fenómeno pode ser desencadeado pelo frio, stresse, vibrações ou alterações da temperatura.

O fenómeno de Raynaud pode ser classificado em primário (mais correctamente designado de síndrome de Raynaud, sem doença subjacente identificável) ou secundário. O fenómeno de Raynaud primário é comum e pode ocorrer em pessoas saudáveis tendo geralmente um curso evolutivo benigno. O fenómeno de Raynaud secundário ocorre noutras doenças do tecido conjuntivo (dermatomiosite, lupus eritematoso



Fig. 6- Acrocianose em doente com fenómeno de Raynaud. Adaptado de [59].

sistémico), em doenças com alteração do fluxo sanguíneo (doença aterosclerótica, policitémia, trombocitose) em distúrbios neurológicos, com a toma de determinados fármacos (contraceptivos orais, fluoxetina, bromocriptina), exposição ocupacional ou ainda em outras situações como neoplasias, hipotiroidismo, entre outras.⁷³

Na ECSL o fenómeno de Raynaud, com história de vários anos de duração, precede geralmente as outras manifestações enquanto que, na ECSD o fenómeno de Raynaud coincide e em alguns casos manifesta-se posteriormente às manifestações cutâneas ou musculoesqueléticas características.

Com o Fenómeno de Raynaud vão-se desenvolvendo alterações estruturais nos vasos sanguíneos de pequeno calibre, e quando os episódios são mais prolongados acabam por resultar em ulceração isquémica digital.

As ulcerações das polpas digitais (Fig.7) ocorrem frequentemente também na sequência de fenómenos de inflamação endotelial e trombose dos capilares, sendo o envolvimento macrovascular menos referido na literatura.³⁰



Fig. 7 – Ulceração das polpas digitais com cicatrização e formação de depressões punctiformes. Adaptado de [59].

Contudo, este foi detectado por arteriografia

em pacientes com esclerose sistémica e úlceras digitais ou gangrena e, segundo Wigley et al. é responsável por amputações em um ou mais dedos em 20% dos doentes com esclerose sistémica.^{30,65}

Além do fenómeno de Raynaud e alterações cutâneas, o dano vascular pode acarretar a longo prazo sérias complicações como hipertensão arterial pulmonar, crise esclerodérmica renal, ectasias vasculares gástricas (região antral), contribuindo também para a patogénese de complicações cardíacas e gastrointestinais.

4. Manifestações digestivas

Aproximadamente 90% dos pacientes com esclerose sistémica apresentam envolvimento gastrointestinal,⁶³ sendo 50% dos casos assintomáticos.⁶⁹ Qualquer parte do trato

gastrointestinal pode ser afectada e a fibrose e atrofia podem resultar em distúrbios de motilidade. Hipomotilidade e incompetência do esfíncter esofágico inferior são as manifestações mais precocemente descritas e muitas vezes assintomáticas. Os sintomas resultam principalmente de refluxo esofágico, com subsequente esofagite, estenose, esófago de Barrett e anormal motilidade.

A disfunção esofágica ocorre em quase todos os doentes com esclerose sistémica³⁸ e o refluxo gastroesofágico e episódios recorrentes de aspiração podem contribuir para o desenvolvimento de doença pulmonar intersticial. Ectasias vasculares no estômago (“estômago em melancia”) são também frequentes, podendo causar perdas hemáticas significativas e subsequente anemia. Neste sentido, a acção do médico deve privilegiar a detecção precoce e tratamento do envolvimento esofágico a fim de evitar futuras complicações.⁶⁹

O envolvimento do intestino delgado nos doentes com esclerose sistémica traduz-se mais frequentemente por quadros de malabsorção e esteatorreia, dismotilidade e pseudo-obstrução recorrente.⁶⁹

5. Manifestações pulmonares

O envolvimento pulmonar está presente em mais de 70% dos casos e é actualmente a principal causa de morte nos doentes com esclerose sistémica.^{34,48} As suas duas principais complicações são a doença pulmonar intersticial (alveolite fibrosante ou alveolite inflamatória, cuja evolução pode levar a doença intersticial pulmonar com baixa capacidade de difusão alvéolo-capilar) e doença vascular pulmonar que leva a hipertensão arterial pulmonar.³⁴ Os doentes podem ainda ter uma combinação destes dois tipos de doença parenquimatosa pulmonar, ou apresentar-se severamente sintomáticos devido a patologia restritiva pulmonar e fibrose pulmonar e da parede torácica.⁶⁶

A taxa de mortalidade por doença pulmonar intersticial é cerca de 40% dez anos após início da doença. Os sintomas mais comuns da doença pulmonar intersticial são a dispneia de esforço e tosse não produtiva, apesar de nas fases iniciais poder não apresentar qualquer sintomatologia. Na auscultação podem ouvir-se crepitações (ralas) mais proeminentes nas bases. Toracalgia e hemoptises são sintomas raros.⁶³

A doença pulmonar intersticial não é mais comum e/ou mais severa nos doentes com ECSD, sendo a taxa de progressão similar nas formas limitada e difusa, depois de ajuste nas diferenças basais de grau de fibrose pulmonar.^{63,66} Estudos da ultraestrutura evidenciaram, tanto na esclerose sistémica como na fibrose pulmonar idiopática, um aparente defeito na regeneração epitelial em associação com a expansão da população de células mesenquimatosas activadas, aumento da apoptose nas células epiteliais alveolares, enquanto as células mesenquimatosas, em particular os miofibroblastos, adquiriam um fenótipo resistente à apoptose. Estas células mesenquimatosas activadas são as responsáveis pela produção exuberante de matriz extracelular e remodelação arquitectural do tecido.

A doença vascular pulmonar é geralmente uma complicação tardia, mais comum na forma limitada ocorrendo em aproximadamente 10-40%^{67,69} dos doentes com esclerose sistémica e tipicamente associada com doença pulmonar severa, embora possa ser uma manifestação isolada da esclerose sistémica.⁶⁷ Em cerca de 50% destes doentes ocorre nos primeiros cinco anos após o diagnóstico, e constitui a segunda causa de morte depois da doença pulmonar intersticial e a sua presença está significativamente associada a uma diminuição drástica da sobrevida.^{48,63,66} Esta complicação pode ser indistinguível patologicamente da hipertensão arterial pulmonar primária e ocorrer com ou sem doença pulmonar intersticial. É definida como uma elevação sustentada da pressão arterial pulmonar média >25 mmHg em repouso³⁴ ou >30 mmHg durante o exercício,^{31,67} com uma pressão final diastólica ventricular esquerda

<15 mmHg e resistência vascular pulmonar ≥ 3 unidades woods.⁶⁶ Deve-se ao aumento da resistência pulmonar vascular por remodelação e oclusão das arteríolas pulmonares e, se não tratada, leva inevitavelmente a *core pulmonale*, hipertrofia ventricular direita, aumento da pressão de sobrecarga e dilatação, resultando em morte, geralmente por insuficiência ventricular direita,⁴⁹ dois a três anos após diagnóstico.

Os doentes com esclerose sistémica e hipertensão arterial pulmonar apresentam habitualmente sintomas como fadiga, diminuição da tolerância ao exercício, dispneia, síncope e eventualmente hemoptises, que resultam no comprometimento da função ventricular direita devido à resistência vascular pulmonar. Tem sido dada maior relevância à integridade da função ventricular direita do que propriamente ao grau de lesão vascular pulmonar, pois esta é o maior determinante dos sintomas e mortalidade nestes doentes. Uma disfunção ventricular direita no momento da apresentação, traduzida por uma elevação na pressão auricular direita, presença de derrame pericárdico ou débito cardíaco diminuído são factores de pior prognóstico da doença.

Geralmente esta complicação é progressiva e a trombose dos vasos pulmonares é uma complicação comum e causa frequente de morte. A hipertensão arterial pulmonar isolada é mais comum nos doentes com ECSL e com anticorpos anti-centrómero positivos, com uma prevalência superior a 60%.⁶⁶ São factores que levam a suspeitar de hipertensão pulmonar, o aparecimento de múltiplas telangiectasias, redução da densidade capilar periungueal, ulceração digital, acentuada redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e altos níveis de VEGF.

São factores de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial a idade avançada no início da doença, o sexo feminino com ECSL, a presença de anticorpos para a fibrilina /U3RNP ou B23, enquanto anticorpos anti- Topoisomerase 1 podem ser protectores.⁶⁷ O

European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) sugere que o perfil de autoanticorpos tem maior valor preditivo que os tradicionais factores de risco clínicos.^{66,67}

O risco de cancro do pulmão é mais elevado nos pacientes com esclerose sistémica do que na população em geral³¹ (aproximadamente 5 vezes),⁶⁹ principalmente nos pacientes com hábitos tabágicos. Até à actualidade, a fibrose pulmonar e anticorpos anti-topoisomerase não são considerados factores de risco para o desenvolvimento de cancro pulmonar.

6. Manifestações renais

A maior complicação da esclerose sistémica a este nível, a crise renal esclerodérmica,³⁴ ocorre em 10-15% dos pacientes com ECSD⁶⁹ e apenas em 1 a 2% na ECSL. Trata-se de uma emergência médica, com uma mortalidade rondando os 10%.¹⁵ Num quarto destes doentes em crise renal só então é feito o diagnóstico de esclerose sistémica. A biopsia renal confirma o diagnóstico, fornece dados sobre a patogénese e ainda orienta o tratamento.¹⁵

O risco é mais elevado nos doentes com ECSD e extenso envolvimento cutâneo e contractura articular, com anticorpos anti RNA-polimerase III e nos que recebem ciclosporina¹⁵ com prednisolona (ou outro corticóide) numa dose superior a 15 mg/dia (risco três vezes superior). A lesão das células endoteliais e agregação plaquetar podem levar a estreitamento das artérias renais e diminuição do fluxo sanguíneo com aumento da produção de renina precipitando uma crise renal esclerodérmica.

Os pacientes apresentam, habitualmente, hipertensão maligna (alguns pacientes podem permanecer normotensos - subtipo de crise renal esclerodérmica com prognóstico reservado) e hiperreninémia.⁵⁰ A insuficiência renal rapidamente progressiva oligúrica com proteinúria e cilindrúria devido à hipertensão severa ou à vasculopatia associa-se algumas vezes a anemia

hemolítica microangiopática, edema pulmonar, cefaleias, visão turva e encefalopatia hipertensiva. Sensivelmente dois terços dos casos de crise renal esclerodérmica necessitam de terapia de substituição, mas metade consegue interromper a diálise nos 24 meses após a crise, pelo que não deve ser tentado transplante antes dessa data.^{15,50, 67}

Todavia, o envolvimento renal é habitualmente multifactorial. Proteinúria, discreta elevação da concentração de creatinina sérica, e/ou hipertensão são observadas em 50% dos doentes e a insuficiência renal crónica assintomática é frequente. Estudos necrópsicos mostram dano renal em 60 a 80% dos pacientes com ECSD. A presença de ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) pode predizer complicações renais não usuais da esclerose sistémica, como glomerulonefrite e vasculite renal.¹⁵

7. Manifestações cardíacas

As complicações cardíacas mais comuns são secundárias a hipertensão arterial sistémica ou pulmonar, mas o atingimento cardíaco pode estar relacionado exclusivamente devido à esclerose sistémica com deposição excessiva de colagénio anormal que afecta a contractilidade miocárdica e provoca isquémia por vasculopatia coronária. Traduz-se, assim, por fibrose miocárdica, pericardite, derrame pericárdico, insuficiência cardíaca,⁶³ miocardite associada a miosite, distúrbios de condução e arritmias.^{10,34,36} A presença de anticorpos anti-Scl-70 predispõe a um risco aumentado de fibrose severa.

Os sintomas destas complicações cardíacas não são específicos da esclerose sistémica e podem incluir dor torácica, dispneia, palpitações e síncope, outros podem indicar envolvimento pericárdico como ritmo cardíaco irregular, distensão venosa jugular, sinal de Kussmaul, pulso paroxístico e edema periférico.¹⁰

8. Manifestações músculoesqueléticas

As manifestações músculoesqueléticas mais precoces na esclerose sistémica são o edema e tumefacção das mãos, artralguas e mialgias, limitação funcional e contracturas articulares desenvolvem-se como resultado de fibrose da pele e em redor dos tendões e outras estruturas periarticulares.³⁴ O envolvimento tendinoso e peri-tendinoso ocorre sobretudo nos pacientes com ECSD, nos tendões do extensor e flexor dos dedos e pulso, tricipetes, patelar, tibial anterior e posterior, peroneal e aquiliano e é considerado um marcador de agressividade da doença e aumento do risco de desenvolver atingimento dos órgãos internos.⁶⁹

9. Outras manifestações

Podem ainda ser observadas manifestações neurológicas e musculares⁶⁹ (miopatias com dispneia e disfagia), bem como, atingimento do aparelho genitourinário^{34,69} (disfunção eréctil, diminuição da lubrificação, constrição do intróito vaginal e dispareunia) e ainda xerostomia e xeroftalmia.⁷³

H. Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico de esclerose sistémica é essencialmente clínico mas, após a realização de um exame físico completo e pormenorizado, devemos sempre recorrer ao auxílio de exames laboratoriais e de imagem que nos ajudam a confirmar o diagnóstico mas também a determinar o grau de envolvimento orgânico da doença e consequentemente o prognóstico.

1. Diagnóstico das alterações cutâneas e vasculares

As lesões cutâneas na fase de esclerose são muito típicas mas mais difíceis de diagnosticar na fase edematosa. A biopsia cutânea (Fig.8) pode ser importante, revelando a esclerose da derme, nas fases mais avançadas com escassez de vasos e anexos cutâneos, permitindo também diferenciar esta patologia de outras síndromes como a fascite aoinófilica, escleroderma ou escleromixedema.⁷⁰

Para confirmar, e sobretudo para quantificar, o espessamento e esclerose da pele podem ser utilizados vários métodos. A palpação, base do “modified Rodnan skin score”(mRSS) pode não ser um método suficientemente sensível para detectar pequenas alterações e requer para a sua aplicação experiência e aprendizagem cuidadosas⁹. Actualmente foi validado um novo instrumento, o durometro, o qual mede a rigidez da pele usando unidades standardizadas internacionalmente.¹⁴ A ecografia



Fig. 8- Biopsia da prega ungueal Adaptado de [59].

também mede a espessura cutânea mas consome demasiado tempo, requer treino e depende do equipamento utilizado, não sendo viável em estudos multicêntricos ou na prática clínica corrente.¹⁴

O estudo radiológico das mãos pode revelar calcificações dos tecidos moles (calcinose cutânea), acro-osteólise; erosões periarticulares e diminuição do espaço articular, e desmineralização.⁶⁹

É ainda importante a avaliação da funcionalidade da mão que pode influenciar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

A capilaroscopia é um exame simples e que pode auxiliar no diagnóstico precoce,⁷⁰ sendo realizado com uma lente com fonte de luz, que permite avaliar a microcirculação, geralmente a nível da prega proximal da unha. Este exame permite revelar desde cedo alterações (hemorragias, dilatações capilares, diminuição da densidade capilar)⁴³ sugestivas de esclerose sistémica e tradutoras de uma desorganização da normal arquitectura dos capilares periungueais (Fig.9).^{7,29}



Fig. 9- Esclerodermia: desorganização da arquitectura dos capilares periungueais observados por capilaroscopia Adaptado de [60].

2. Caracterização das alterações imuno-inflamatórias

Os biomarcadores imunoserológicos altamente específicos (anticorpos anti-centrómero (ACA), anticorpos anti-Scl -70, anti-RNA polimerase III, anti-fibrilarina/U3 RNP, anti- U1-RNP e anti- β 2GPI), podem estar ausentes em até 70% dos doentes,^{9,22} mas mostram-se úteis na diferenciação entre os subtipos de esclerose sistémica, correlacionam-se com o envolvimento de órgãos específicos permitindo monitorizar a actividade da doença, detectar o estado pré-clínico de esclerodermia, efectuar diagnóstico de esclerose sistémica sem esclerodermia e parecem contribuir directamente para a lesão associada e dano dos tecidos. Todos os anticorpos citados têm implicações no prognóstico. O padrão de imunofluorescência

também pode dar indicação quanto ao tipo mais provável de doença do tecido conjuntivo predominando os padrões anticentrómero e antinucleolar.^{60,70}

Os anticorpos anti-nucleares (ANAs) são positivos em mais de 90% dos pacientes com esclerose sistémica, no entanto não são específicos. Os anticorpos anti-topoisomerase I (Scl-70) são positivos em até 60% dos casos de ECSD e os seus títulos mostram flutuações com a actividade da doença e correlacionam-se com o grau de envolvimento da pele.⁶⁶ Na ECSL é alta a prevalência de ACA (CENP-B, o principal anticorpo anti-centromero).^{40,56,70} Anticorpos antinucleolares contra PM/Scl,⁷⁰ B23, proteína ribonucleolar pequena ou RNA polimerase III ocorre em 15-40% dos doentes com esclerose sistémica e mostra intigrantes associações com padrões clínicos específicos de esclerose sistémica, como crise renal esclerodérmica (RNA polimerase III), hipotiroidismo (Th/To) ou malignidade (B23). Por sua vez, os anticorpos anti-fibrilarina (anti-U3-RNP) são frequentemente encontrados nos doentes com hipertensão arterial pulmonar e com envolvimento dos músculos. Os anticorpos anti-β2GPI são associados a doença macrovascular na esclerose cutânea e sistémica.

Um estado pré-clínico de esclerose sistémica pode ser sugerido pelo exame dos capilares periungueais, fenómeno de Raynaud e autoanticorpos anti-topoisomerase I ou ACA. Na esclerose sistémica sem esclerodermia, estão presentes características clínicas como o fenómeno de Raynaud, alterações microvasculares da prega ungueal e evidência de fibrose pulmonar, crise renal esclerodérmica, doença cardíaca e/ou gastrointestinal, podendo estar presentes os anticorpos anti-Scl-70, ACA e anti-nucleolares.⁷⁰

Mais recentemente outros biomarcadores séricos têm sido utilizados no estudo da esclerose sistémica.

O peptídeo pro-brain natriuretic sérico (pro-BNP)/pro-BNP N-terminal (NT pro-BNP) pode ser um biomarcador para hipertensão pulmonar,⁹ visto aparecer aumentado nos estádios

iniciais da doença e correlaciona-se com as alterações hemodinâmicas e sobrevida.³⁶ Num estudo, a elevação do pro-BNP NT sérico predizia o desenvolvimento de hipertensão pulmonar com 90% de sensibilidade e 90,3% de especificidade e tinha um valor preditivo negativo de 90%.²²

Três estudos que envolveram um pequeno número de doentes mostraram elevação plasmática da forma solúvel do CD40L (sCD40L) libertado pelas células T activadas e envolvido na activação das células B, fibrose e expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais. Os níveis mostraram-se mais elevados nos doentes com ECSL do que na forma difusa, e correlacionaram-se com hipertensão pulmonar e ulceração digital.^{22,37}

Um outro estudo mostrou aumento do telopeptídeo colagénio I carboxi-terminal sérico nos pacientes com esclerose sistémica, com boa correlação com o envolvimento pulmonar e com o Rodnan skin score modificado. Um outro estudo sugeriu que os produtos da ruptura/quebra do colagénio como a piridinolina e deoxipiridinolina interviriam na severidade do envolvimento da pele.²²

3. Exames Complementares para caracterização de complicações

Os exames complementares são um contributo especial para detecção de complicações, em especial quando os sintomas não são específicos. Um diagnóstico precoce da doença e das suas complicações possibilita um aumento da esperança de vida do doente e uma vida com melhor qualidade.

A observação clínica e os exames complementares devem ser executados com a periodicidade que cada caso obriga, atendendo às características da doença e à agressividade da terapêutica. Esta avaliação regular é importante para evitar que os meios terapêuticos disponíveis sejam utilizados em casos muito evoluídos, onde a sua eficácia é menor.

A esclerose sistémica atinge frequentemente o trato gastrointestinal, em qualquer das suas porções desde a boca até ao ânus. O esófago é particularmente atingido com alterações da motilidade, sobretudo a nível do esfíncter esofágico inferior, detectáveis por técnicas de manometria esofágica e endoscopia digestiva alta,⁷⁰ que permite avaliar eventual doença do refluxo gastroesofágico e as alterações esofágicas daí resultantes. A disfagia na esclerodermia pode também ser devida a miopatia, particularmente a possibilidade de distúrbio inflamatório polimiosite-like deve ser considerada e testada com o recurso aos níveis séricos das enzimas musculares.

A dispneia na esclerodermia pode ser uma manifestação inespecífica mas ocorre tanto na doença pulmonar intersticial como na hipertensão arterial pulmonar, habitualmente em fases tardias, devendo todos os doentes submeter-se a testes de função pulmonar com a determinação da capacidade vital forçada e DL_{co} .^{42,66,67} Na doença pulmonar intersticial os dois parâmetros diminuem em paralelo, enquanto na hipertensão arterial pulmonar o DL_{co} mostra um declínio desproporcional. Pacientes com esclerose sistémica inicial e com doença pulmonar documentada devem fazer testes de função pulmonar a cada 3 a 6 meses do primeiro ao quinto anos após diagnóstico.

Na doença pulmonar intersticial a biopsia raramente é necessária. Os achados radiográficos de doença pulmonar intersticial são observados em cerca de dois terços dos pacientes sintomáticos, enquanto a fibrose pulmonar é detectada apenas em 25% a 44% dos casos.⁶³ As manifestações típicas são o baixo volume pulmonar e predominantemente aumento da opacidade em vidro fosco e espessamento reticular intersticial principalmente nas bases pulmonares. Nos casos avançados de fibrose pulmonar podem apresentar bronquiectasias e aspecto em favo de mel. A tomografia axial computadorizada (TAC) de alta resolução mostra afectação das porções justapleural, posterior e basais, com alterações iniciais subtis de

aumento da opacidade em vidro fosco (definido como aumento da atenuação pulmonar na ausência de distorção arquitectural), ou mais acentuadas marcas reticulares que podem corresponder a fibrose pulmonar (definida como distorção arquitectural com espessamento intersticial reticular intralobular), bronquiectasias e bronquiloectasias e aspecto em favo de mel.³⁴ Estas características da TAC são semelhantes às encontradas na Pneumonite Intersticial não-específica idiopática (NSIP), mas as alterações quísticas em favo de mel são encontradas em 11 a 37% dos doentes com doença pulmonar intersticial na esclerodermia ao contrário dos doentes com NSIP que têm pequenas ou nenhuma alterações quísticas.⁶³ A TAC foi estabelecida como um meio sensível e não-invasivo de detectar e caracterizar a severidade e extensão da doença intersticial pulmonar com base na proporção relativa de reticulações e aspecto em favo de mel e presença de fibrose num ou mais níveis do tórax, algumas apoiadas em técnicas de computador. A ausência de doença na TAC na avaliação inicial é o melhor factor de excelente prognóstico a longo-prazo, enquanto que a extensão da fibrose na TAC correlaciona-se com o prognóstico destes doentes.³⁴

A hipertensão arterial pulmonar habitualmente permanece clinicamente indetectável até se encontrar em estadio avançado. Os métodos tradicionais de diagnóstico, ECG e radiografia do tórax são pouco úteis, pelo é recomendada a medição do DL_{CO} ⁴² e ecocardiografia,^{13,31} com doppler. Uma ecocardiografia precoce de triagem¹³ é segura mas não existe evidência de que faça o diagnóstico mais precocemente, mas com o Doppler³⁴ tem razoável sensibilidade (90%) e especificidade (75%) na detecção de elevações moderadas a severas da pressão arterial pulmonar, mas apenas nos doentes sintomáticos.^{17,66} Porém o método de diagnóstico “gold standard” para a hipertensão arterial pulmonar é a cateterização cardíaca¹³ que mede a pressão arterial directamente e o débito cardíaco e permite excluir disfunção do ventrículo esquerdo.⁶⁶ É mandatória para evitar erro no diagnóstico e classificação que pode resultar no uso de terapêuticas caras e ineficazes nos doentes com categoria 2 e 3 de hipertensão arterial.

Para a avaliação de novas terapêuticas para a hipertensão arterial pulmonar associada a esclerose sistémica e monitorização da progressão da doença muitos centros utilizam a prova 6-minute walk distance (6MWD) em primeira estância. A diminuição da saturação do oxigénio e a prova 6MWD são preditivos de um aumento de mortalidade nos doentes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, mas o seu valor na hipertensão arterial pulmonar associada à esclerose sistémica não está determinado.⁶⁶

Quando existe suspeita de envolvimento cardíaco, tal facto deve conduzir a uma investigação mais aprofundada podendo recorrer a exames como o electrocardiograma, radiografia tórax, creatina cinase sérica e troponina-1 e ecocardiograma.³⁶ A ressonância magnética cardíaca, a única que pode visualizar directamente a presença de fibrose ou cicatriz usando uma técnica chamada de reforço de gadolínio tardio, que pode vir a ser importante, mas que ainda aguarda confirmação.

O rim pode ser também um órgão afectado pela esclerose sistémica, nomeadamente por uma complicação que até há bem pouco tempo era a principal causa de morte nos doentes com esclerose sistémica: a crise renal esclerodérmica, que se manifesta essencialmente por hipertensão com hiperreninémia ou de uma insuficiência renal oligúrica. Para avaliação da função renal pode recorrer-se a exames de rotina periódicos, como a sumária de urina e caracterização do sedimento urinário e outros que medem a actividade inflamatória (velocidade de sedimentação e proteína C reactiva doseada).

I. Tratamento

Não existem medidas terapêuticas que permitam o tratamento definitivo da esclerose cutânea e sistémica ou que modifiquem de forma significativa o seu curso evolutivo. Todavia, a detecção precoce da doença, o alívio da sintomatologia e o tratamento das complicações detectadas precocemente pode atrasar a progressão da doença, bem como, melhorar significativamente a qualidade de vida e sobrevida destes doentes. Não existe uma única terapêutica capaz de actuar em todos os mecanismos fisiopatológicos nem em todas as manifestações, devendo a terapêutica ser dirigida para determinado órgão-alvo. A abordagem terapêutica destes doentes requer a adopção de medidas farmacológicas e não farmacológicas, preferencialmente com a intervenção de uma equipa multidisciplinar capaz de um elevado nível de educação e encorajamento do doente e, porque se trata de uma doença heterogénea de evolução/corso imprevisível, o tratamento deve ser personalizado.

Uma avaliação pré-tratamento combinando as características clínicas com marcadores imunoserológicos, capilaroscopia periungueal e exames complementares anteriormente referidos são importantes para caracterizar o tipo de esclerose sistémica e o seu estadio evolutivo e determinar o envolvimento orgânico, nomeadamente se este está relacionado com inflamação reversível ou vasoconstrição ou se o dano é irreversível com as terapias actuais (com por exemplo a oclusão vascular e a fibrose). Não existem até ao momento biomarcadores sensíveis e específicos de actividade da doença e resposta à terapia.

A escolha da terapêutica é complexa e depende do tipo de esclerose sistémica (difusa vs limitada), do estadio da doença (inicial vs tardio) e dos problemas órgão-específicos envolvidos. É prioritária a identificação dos doentes com esclerose cutânea e sistémica

rapidamente progressiva com envolvimento precoce e severo dos órgãos internos e elevado risco de mortalidade, os quais necessitam de uma abordagem terapêutica mais agressiva.

Por uma questão de apresentação poderemos considerar as medidas terapêuticas que interferem no processo fisiopatológico que precede a fibrose, nomeadamente nas alterações vasculares e imuno-inflamatórias, nas que actuam a nível cutâneo, nomeadamente no processo fibrótico, no fenómeno de Raynaud e outras manifestações cutâneas e, por fim, abordar o tratamento das complicações de outros órgãos.

1. Fármacos que actuam nas alterações vasculares

O envolvimento vascular (vasoconstrição e vasculopatia obliterativa) é um evento proeminente na esclerose sistémica, que se manifesta por formas muito comuns como o fenómeno de Raynaud ou por situações mais raras como a crise renal esclerodérmica ou hipertensão arterial pulmonar.

Os medicamentos mais frequentemente utilizados e que interferem com as alterações vasculares são os antagonistas dos canais de cálcio (nifedipina), os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's) e inibidores dos receptores da angiotensina (ARAs), os análogos da prostaciclina (iloprost, epoprostenol, treprostinil), os antagonistas dos receptores de endotelina (bosentan)^{33,54} e os inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil),⁵⁴ estes essencialmente para as complicações vasculares como a hipertensão pulmonar.³⁸ De um modo geral o seu efeito é muito modesto na esclerose cutânea.

Os antagonistas dos canais de cálcio (nifedipina) diminuem o influxo de cálcio nas células musculares lisas da parede dos vasos sanguíneos, causam relaxamento dos espasmos e vasodilatação, podendo ser importantes no fenómeno de Raynaud.^{38,67}

Os IECAs e os ARAs pelo sua interferência no mecanismo da renina/angiotensina podem ser eficazes na crise renal esclerodérmica e ser um adjuvante no tratamento do fenómeno de Raynaud e outras complicações.⁶⁷

Entre os análogos da prostaciclina, o iloprost⁶⁷ é um potente vasodilatador utilizado por via endovenosa, que inibe a agregação e adesão plaquetar, aumenta a deformabilidade dos eritrócitos, altera a função dos neutrófilos (incluindo a produção de radicais de oxigénio)²⁴ e pode auxiliar na reparação do epitélio endotelial. Também diminui a produção e libertação de citocinas profibróticas e o factor de crescimento dos fibroblastos, reduzindo a sua concentração na pele esclerosada. O iloprost é eficaz como terapêutica paliativa do fenómeno de Raynaud severo na esclerose cutânea e sistémica e na hipertensão arterial pulmonar.¹⁷

O alprostadil demonstrou eficácia semelhante ao iloprost na diminuição da severidade dos sintomas do fenómeno de Raynaud e o epoprostenol⁶⁷ (e.v.) na redução da isquémia digital severa. Este medicamento não pode ser suspenso abruptamente e está contra-indicado nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva com disfunção ventricular esquerda ou edema pulmonar. Todavia, é o único análogo da prostaciclina com estudos na gravidez (categoria B) que pode ser utilizado para o tratamento do fenómeno de Raynaud. Os principais efeitos adversos destes fármacos, além de dor no local de injeção, são anorexia, náusea, diarreia, dor mandibular e depressão.

A endotelina é um potente vasoconstritor libertado durante a lesão endotelial daí que o bosentan, um antagonista não selectivo nos receptores de endotelina-1, seja benéfico para uma variedade de sintomas, como úlceras digitais,⁶⁵ fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar e fibrose da pele. Este fármaco apresenta teratogenicidade, hepatotoxicidade (cerca de 11% de elevação das enzimas hepáticas) e diminuição dos níveis de hemoglobina, exigindo rigorosa monitorização, mas a longo prazo é geralmente bem tolerado nas dosagens aprovadas.⁵⁴ Mais

recentemente, o sitaxsentan e ambrisentan,⁶⁷ antagonistas selectivos dos receptores de endotelina-A, têm demonstrado melhores resultados.

O Sildenafil^{17,54,67} e o tadalafil inibem a degradação do óxido nítrico pela inibição da fosfodiesterase tipo 5, causando vasodilatação arterial, daí a sua indicação na hipertensão arterial pulmonar e no fenómeno de Raynaud, tendo consequentemente levado à cura completa de úlceras digitais em seis pacientes em algumas semanas.⁴⁶ O sildenafil é habitualmente bem tolerado, sendo o seu efeito adverso mais comum as cefaleias.

2. Fármacos que interferem nas alterações imunológicas

A utilização de fármacos imunossupressores ou imunomoduladores utilizados noutras patologias automimunes do tecido conjuntivo, como o metotrexato,⁶⁴ a ciclofosfamida,⁵⁴ o micofenolato de mofetil,⁶⁷ a D-Penicilamina,¹⁹ nem sempre se mostraram muito eficazes na esclerose cutânea e sistémica, apesar de também ser evidente a participação de mecanismos imuno-inflamatórios nesta doença . Alguns destes fármacos com os corticoiteroides e a ciclosporina, de forma isolada, podem precipitar complicações renais.^{34,64}

Um estudo randomizado retrospectivo em doentes com esclerose sistémica difusa rapidamente progressiva de início recente sugere que a D- penicilamina numa dose média de 750 mg/dia reduz significativamente o envolvimento cutâneo e mellhora o atingimento renal, cardíaco e pulmonar.^{19,54} A D-penicilamina apresenta efeito imunomodelador e interfere com a formação das ligações cruzadas do colagénio intra e intermolecular causando acumulação de colagénio imaturo sem estabelecimento de ligações cruzadas tornando-o mais susceptível á degradação proteolítica.¹⁹

Vários estudos apontam o micofenolato de mofetil (um inibidor da inosina- monofosfato desidrogenase) como um fármaco benéfico no tratamento da esclerose sistémica, especialmente durante os estágios iniciais da doença, quando o componente inflamatório ainda é predominante (menos de 4 anos após diagnóstico), podendo alterar ligeiramente o curso evolutivo da doença. Este fármaco inibe a via de novo da síntese do nucleotídeo guanosina, a resposta proliferativa dos linfócitos T e B assim como a produção de anticorpos pelos linfócitos B. Existem ainda estudos que o associam a corticosteróides, mantendo o seu potencial benéfico.^{42,47,52}

A ciclofosfamida altera a função linfocitária, produção de linfocinas, diminuindo a inflamação pela normalização da neutrofilia e remodelação das células endoteliais vasculares, pelo que tem sido utilizada no tratamento da alveolite e/ou fibrose pulmonar.⁵⁴ Segundo alguns autores constitui até ao momento o “melhor fármaco modificador de doença”.

A inibição das tirosina-cinases que regulam uma grande variedade de processos celulares normais incluindo metabólicos, de crescimento, diferenciação e apoptose, têm demonstrado um papel importante em várias doenças e, entre elas, a esclerose cutânea e sistémica. O Imatinib, o inibidor da tirosina cinase mais utilizado na esclerose cutânea e sistémica e que bloqueia a cinase profibrótica Abl (cinase Abelson) e o receptor PDGF, suprime a activação e proliferação dos fibroblastos, células mesangiais e células musculares lisas.^{1,53} Ainda se encontra em estudo mas pode vir a substituir a estratégia actual de tratamento dos casos refratários aos corticosteróides e agentes imunossupressores, e como terapêutica útil na prevenção e redução da fibrose tecidual.¹ A maioria dos resultados favoráveis foram observados em modelos experimentais e aguardam estudos sobre a sua segurança e eficácia. Novos inibidores das tirosina-cinases de que são exemplo o dasatinib e nilotinib encontram-se em fase de investigação.⁶

A transplantação de stem cells hematopoiéticas autólogas induz melhoria significativa ou remissão em animais da autoimunidade e em alguns doentes com lúpus e artrite reumatóide. A sua realização em ensaios para tratamento da esclerose sistémica tem obtido resultados encorajadores, reforçando o papel causal das células do sistema imunitário no desenvolvimento da esclerodermia sistémica, no entanto mais estudos nesta área são necessários.²⁸

3. Tratamento das alterações cutâneas

Medidas gerais, como manter uma adequada lubrificação da pele e minimizar o contacto com potentes detergentes, associadas a baixas doses de glucocorticóides são por vezes eficazes no alívio do prurido.¹⁷

As alterações da pele podem beneficiar de fármacos que interferem na inflamação e consequente esclerose cutânea e nos que melhoram a circulação reduzindo o fenómeno de Raynaud, as úlceras digitais e reabsorção das falanges terminais.

O metotrexato⁷⁵ e micofenolato de mofetil⁵⁸ têm sido sugeridos como possível terapêutica no tratamento da fibrose da pele,^{47,67} especialmente durante os estadios iniciais da doença, quando o componente inflamatório ainda é predominante.

A fototerapia com luz ultravioleta A1 (UVA-1) (340-400nm), aparentemente é segura e eficaz nas formas localizadas de esclerodermia.^{23,54,67} Induz a apoptose das células T infiltradas na pele, levando à sua depleção o que o torna esta terapêutica particularmente eficaz nos estadios iniciais. Em fases mais tardias, actua reduzindo o depósito de colagénio na derme pela inibição directa da síntese de colagénio e por indução da expressão da colagenase-1 (metaloproteinase da matriz-1) nos fibroblastos dérmicos humanos.

O tratamento do fenómeno de Raynaud depende da frequência, duração e severidade dos ataques e o seu impacto nas actividades diárias do doente. A isquémia prolongada pode levar a lesões necróticas ou mesmo a amputação digital, pelo que é importante começar pela evicção dos seus factores precipitantes de que são exemplo: o frio, stresse, vibração,⁴⁶ nicotina, cafeína e descongestionantes simpaticomiméticos.¹⁷

Uma enorme variedade de opções terapêuticas estão disponíveis para o tratamento do fenómeno de Raynaud, no entanto, apenas provocam melhoria sintomática, não curando a doença. Os bloqueadores dos canais de cálcio^{46,59} (ex: nifedipina)⁴⁴ são provavelmente o melhor tratamento inicial, mas podem ser úteis outros fármacos como os nitratos, os bloqueadores dos receptores da angiotensina (losartan), IECAS,⁷⁵ antioxidantes, prostanóides e heparina de baixo peso molecular.⁶⁷ Nas formas mais graves o iloprost e outros análogos da prostaciclina podem ser eficazes na redução dos ataques,^{44,46} e o bosentan poderá facilitar a revascularização de lesões isquémicas na pele e reduzir a ocorrência de úlceras isquémicas digitais.^{46,54,65,67} O tratamento cirúrgico inclui a simpatectomia ou o desbridamento cirúrgico das úlceras digitais a fim de evitar uma eventual amputação e prevenir a osteomielite, mas este só deve ser feito após a utilização de prostaciclina, que podem evitar ou adiar a cirurgia.¹⁷ A cicatrização destas lesões ulceradas é sempre lenta e incompleta com qualquer destas medidas terapêuticas.

As **telangiectasias** podem ser disfarçadas com maquilhagem, sendo a terapia a laser útil nas lesões maiores. Os bloqueadores dos canais de cálcio, como o diltiazem, além de melhorar o fenómeno de Raynaud, podem beneficiar a calcinose contudo continuam por aprovar para este efeito. Pequenas lesões de calcinose localizadas podem ainda ser removidas cirurgicamente, para evitar infecções secundárias .

Ainda, com a utilização da urocinase nota-se uma melhoria clínica gradual com notável restauração da elasticidade e suavidade da pele, amplitude articular e redução da intensidade do fenómeno de Raynaud, podendo vir a afirmar-se como modificador do curso evolutivo da esclerose sistémica.⁵⁴

4. Tratamento das Complicações

a. Complicações Pulmonares

A fibrose pulmonar intersticial começa habitualmente por alveolite e progride para fibrose. A terapêutica para a alveolite pulmonar consiste habitualmente na combinação de um glicocorticoide com um agente imunossupressor⁷⁵ (exemplo: ciclofosfamida ou azatioprina).

A ciclofosfamida,⁶⁷ diminuindo a produção de linfocinas, de inflamação e da remodelação das células endoteliais vasculares pode melhorar a função pulmonar, com aumento significativo da capacidade pulmonar total, mas de forma não completa. Um estudo recente mostrou melhoria significativa nos doentes que recebiam uma dose linfoablactiva de ciclofosfamida.²⁸

O tratamento da hipertensão arterial pulmonar, uma complicação que provoca grande mortalidade, pode incluir os antagonistas dos receptores da endotelina como o bosentan,¹⁶ inibidores da fosfodiesterase-5 como o sildenafil e vários análogos das prostaciclina (epoprostenol, treprostnil, iloprost)⁶⁷. Os resultados são piores nos doentes com hipertensão arterial pulmonar associada a esclerose cutânea e sistémica do que nos doentes com hipertensão arterial pulmonar idiopática.⁴⁹

As guidelines, ainda que não consensuais, sugerem a manutenção de uma saturação de oxigénio superior a 90%, uso de diuréticos para minimizar o edema e digoxina para gestão da insuficiência cardíaca direita e arritmias auriculares sendo importantes medidas gerais a

adoptar e recomendam o uso de anticoagulantes na hipertensão arterial pulmonar avançada associada a doenças do tecido conjuntivo (ex.:varfarina).

O bosentan^{2,17,31,66,67,75} (antagonista não selectivo nos receptores de endotelina-1), foi o primeiro fármaco eficaz por via oral na hipertensão arterial pulmonar, que tem mostrado um aumento da tolerância ao exercício e atraso na deterioração clínica, sendo recomendado pela European League Against Rheumatism como a terapêutica inicial na hipertensão arterial pulmonar associada a esclerose cutânea e sistémica. Os novos antagonistas da endotelina, sitaxsentan e ambrisentan,^{66,67} parecem ainda mais eficazes na melhoria da capacidade de exercício e da hemodinâmica cardiopulmonar.

O Sildenafil,^{17,31,54,66,67} tal como o tadalafil, tem um efeito benéfico na hipertensão arterial pulmonar causada pela esclerose cutânea e sistémica, causando vasodilatação pulmonar e aumentando a tolerância ao exercício. Pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com os anátagonistas da endotelina-1 ou análogos das prostaciclina.

Epoprostenol (um análogo da prostaciclina) melhora a expectativa de vida nos doentes com hipertensão arterial pulmonar primária ou secundária, tal como os outros análogos administrados por via endovenosa (iloprost, treprostinil),⁴⁶ subcutânea, inalatória e oral (Beraprost). Destes, estão aprovados pela FDA para a hipertensão arterial pulmonar associada à esclerose sistémica o iloprost, treprostinil e o poprostenol, cada 15 minutos até que se atinja o máximo benefício ou a dose limitante, ou seja até que se verifiquem efeitos secundários, como edema pulmonar. Estes fármacos não devem ser interrompidos abruptamente devido ao potencial de exacerbação da hipertensão arterial pulmonar.

O tratamento da hipertensão arterial pulmonar é baseado em dois critérios: classificação funcional WHO e resposta ao teste agudo com vasodilatador. Os pacientes de classe WHO IIIb-IV devem receber poprostenol como terapêutica inicial. Os que respondem ao teste do

vasodilatador podem ser tratados com os bloqueadores dos canais de cálcio. Na ausência de resposta ao vasodilatador (classes WHO II-III), a terapia oral pode ser usada, sendo apropriados quer os inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil ou tadalafil) ou os antagonistas da endotelina (bosentan, ambrisentan ou sitaxsentan). Não existe evidência de que o uso de terapia combinada seja benéfico.⁶⁶

A transplantação de um ou dos dois pulmões ou um transplante combinado de coração-pulmão pode ser uma opção nos doentes que não respondem ao tratamento farmacológico.⁷⁵

Os pacientes com mínimo atingimento extrapulmonar, na ECSL são melhores candidatos que os com ECSD, malnutrição ou insuficiência renal. Porém, este tratamento constitui a última linha terapêutica.¹⁷

b. Complicações Renais

A lesão das células endoteliais e agregação plaquetar com estreitamento das artérias renais, resulta em diminuição do fluxo de sangue e aumento da produção de renina precipitando uma crise renal esclerodérmica com hipertensão arterial ou progressiva insuficiência renal oligúrica.

Para o tratamento desta situação, os IECAs (mais comumente o captopril) mostraram ser eficazes, não prevenindo no entanto a sua ocorrência. Constituem actualmente a terapêutica de primeira linha, diminuindo drasticamente a mortalidade^{15,17,67,75} desta complicação que até 1980 constituía a principal causa de morte nos doentes com esclerose sistémica. Estes fármacos diminuem a actividade da renina e têm um significativo efeito na sobrevida. O tratamento deve ser iniciado imediatamente após diagnóstico e continuado mesmo após estabilização da pressão.

Se o uso isolado de um IECA não for suficiente para o controlo da hipertensão, pode associar-se um bloqueador dos canais de cálcio. Os bloqueadores dos receptores da Angiotensina (ARAs) são também uma opção nos doentes que não toleram os IECAs, embora tenha sido demonstrado que não apresentam igual eficácia. Cerca de dois terços dos casos de crise renal esclerodérmica necessitam de diálise, dos quais metade apenas de forma transitória.^{15,17}

c. Complicações Gastrointestinais

Para o tratamento do atingimento gastrointestinal, juntamente com modificações na dieta, fraccionamento das refeições, aumento da sua frequência e evicção de alimentos ácidos, o uso empírico dos agentes que diminuem a produção de ácido gástrico, particularmente os inibidores da bomba de prótons são recomendados para a prevenção da estenose esofágica.^{17,46} Agentes procinéticos como a eritromicina podem ser úteis em doentes com hipomotilidade esofágica^{17,46} e a nifedipina, ao diminuir o tónus do esfíncter esofágico inferior, facilita a deglutição em doentes com disfagia.⁴⁶

A malabsorção é tipicamente tratada com antibióticos, mas malabsorção e malnutrição devidas a disfunção do intestino delgado que não respondem a este tratamento requerem nutrição parenteral. Agentes procinéticos para o tratamento de dismotilidade e pseudo-obstrução intestinal são geralmente ineficazes.

Reduções na motilidade do intestino delgado e grosso levando a obstipação e obstrução intestinal, causam edema, dor e em alguns casos morte. O octeótrido, um análogo da somatostatina, melhora a motilidade intestinal quando usado em períodos curtos,^{46,75} podendo contudo causar hiperglicemia, coledocolitíase e bradicardia. A eritromicina apenas deve ser utilizada oralmente por um curto período de tempo, devido ao risco de taquifilaxia.⁴⁶

A metoclopramida tem demonstrado aumento da motilidade gástrica, no entanto deve ser cuidadosamente utilizada nos doentes com história de convulsões ou doença renal, por aumentar o risco de sintomas extrapiramidais. Laxantes e enemas podem eventualmente ser utilizados para evitar a obstipação.

d. Musculoesqueléticas

O atingimento musculoesquelético é muitas vezes a primeira manifestação de esclerose sistémica e a analgesia com acetaminofeno (paracetamol)¹⁷ pode ser importante para o tratamento dos sintomas e os AINEs para o edema articular e fadiga muscular.⁴⁶ Os glicocorticóides não são habitualmente utilizados pois foram relacionados com um risco aumentado de complicações renais, mas em pequenas doses podem diminuir a inflamação quando os AINEs se mostrarem ineficazes.⁴⁶

A actividade física, incluindo exercícios activos e passivos, desempenha particular importância nestes doentes sendo importante para limitar contracturas e manter a funcionalidade da mão influenciando significativamente a vida dos pacientes.. O encorajamento pelo fisiatra e terapeuta é fundamental para o sucesso do programa de exercício.

Cirurgia para realinhamento dos dedos contraídos por encurtamento e fusão das articulações interfalângicas pode melhorar a aparência e diminuir o desenvolvimento de úlceras digitais,¹⁷ todavia tal opção é controversa, visto não melhorar significativamente a função da mão.

O tratamento da miopatia inflamatória é similar ao da poliomiosite idiopática recorrendo ao uso dos glucocorticóides isoladamente ou em combinação com o metotrexato, azatioprina ou outros agentes imunossupressivos.¹⁷

e. Cardíacas

A pericardite como consequência da esclerose sistémica pode necessitar de AINEs para o tratamento da dor torácica que muitas vezes lhe está associada ou, quando esta é refratária, podem ser usados glucocorticóides em pequenas doses. O tamponamento cardíaco necessita habitualmente de drenagem.¹⁷

A fibrose miocárdica causa insuficiência cardíaca restritiva ou dilatada e/ou distúrbios do ritmo cardíaco devido a interferência com a normal condução eléctrica cardíaca. A insuficiência cardíaca associada a disfunção ventricular esquerda pode melhorar com glucocorticóides, mas não a cardiomiopatia restritiva. Se associada à insuficiência cardíaca com elevação de um marcador de lesão cardíaca como o CK-MB ou troponina-1 podendo ser necessário adicionar ciclofosfamida aos glucocorticóides.¹⁷

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem melhorar a curto prazo a perfusão e função do músculo cardíaco.¹⁷

f. Outras

Cerca de 68% dos doentes com esclerose sistémica são afectados por olhos e boca seca (xeroftalmia e xerostomia) no contexto de Síndrome “sicca” e 14% desenvolvem mesmo síndrome de Sjögren secundário. A pilocarpina num estudo randomizado mostrou-se benéfica no tratamento da xeroftalmia e xerostomia na síndrome de Sjogren. Lágrimas e saliva artificiais podem ser úteis, mas não existem estudos sobre o seu uso nos doentes com esclerose sistémica.¹⁷

O atingimento genitourinário pela esclerose sistémica pode conduzir a disfunção eréctil. O tratamento on-demand com inibidores da fosfodiesterase-5 não é habitualmente eficaz, mas regimes fixos diários ou em dias alternados com inibidores de longa duração de acção podem

ser clinicamente muito eficazes, após controlo de outras causas modificáveis de disfunção erétil como o estilo de vida, factores psicológicos ou drogas.¹⁷

Têm-se mostrado ineficazes ou não estão aprovados para o tratamento da esclerose sistémica e cutânea: anticorpos monoclonais anti- TGF- β ,^{18,71} relaxina,⁵ lidocaína,⁵² azatioprina, clorambucil, interferão gama, minociclina, penicilina e tamoxifeno.⁵⁴

Por último, deve-se ter presente que drogas/fármacos como os agentes quimioterápicos (ex: bleomicina, docetaxel), alcalóides da cravagem do centeio, pentazocina, supressores do apetite, penicilamina e cocaína podem induzir lesões semelhantes às observadas em doentes com esclerodermia. Devem assim ser proscritos em doentes com esclerose cutânea e sistémica de forma a evitar exacerbação das lesões ou o confundir com a progressão da doença.

J. Prognóstico

A esclerose cutânea e sistémica é uma patologia que pode estar associada a considerável morbidade. A sobrevida correlaciona-se inversamente com o grau de extensão e severidade de envolvimento da pele (com maior modified Rodnan skin score; anticorpos RNA polimerase III positivos), bem como com o atingimento dos órgãos internos (pulmonar,¹³ renal, cardíaco e gastrointestinal).¹⁷ A presença de um padrão ANA anti-nucleolar comporta o pior prognóstico.

Outros factores que também influenciam negativamente o prognóstico da esclerose sistémica são aqueles que reflectem um elevado grau de envolvimento dos órgãos internos,¹⁷ como a hipertensão pulmonar,⁴⁹ disfunção ventricular direita, derrame pericárdico ou diminuição do débito cardíaco, electrocardiograma anormal,^{10,31} redução da capacidade de difusão (DL_{co}),⁶⁶ velocidade de sedimentação elevada (> 25 mm/h) e a crise renal esclerodérmica, entre outros.

Ao inverso, a ausência de doença pulmonar na TAC na avaliação inicial é o maior factor de excelente prognóstico a longo prazo.

A forma difusa da esclerose sistémica também está associada a maior mortalidade, que actualmente se deve principalmente ao envolvimento pulmonar.⁶⁶

K. Conclusão

A esclerose cutânea e sistémica é uma doença relativamente rara do tecido conjuntivo, que afecta preferencialmente mulheres e indivíduos de raça negra com pico de incidência entre a 3ª e 5ª décadas de vida.

A sua etiologia ainda é desconhecida, embora vários factores ambientais e genéticos tenham sido apontados: agentes ambientais como o óleo de colza adulterado, químicos profissionais como a sílica, cloreto de vinilo, solventes orgânicos e agentes biológicos (vírus e bactérias), que podem actuar como sinérgicos em indivíduos geneticamente predispostos levando ao desenvolvimento desta entidade clínica. Do ponto de vista da sua fisiopatologia é caracterizada por alterações inflamatórias e auto-ímmunes, alterações vasculares, esclerose da pele e tecidos adjacentes e de vários órgãos internos, especialmente os pulmões, rins, coração e trato gastrointestinal, mas os mecanismos são complexos e ainda incompletamente esclarecidos.

Esta patologia apresenta uma enorme variedade de manifestações clínicas com diferentes localizações, que podem ir desde sintomas inespecíficos como mal-estar, fadiga, mialgias e artralgias até manifestações que são características desta patologia como é a síndrome de CREST (calcinose, fenómeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e talangiectasias) presente na ECSL, lesões escleróticas mais extensas habitualmente associadas a maior envolvimento sistémico, na ECSD, ou a complicações múltiplas. Apresenta, além da diversidade de manifestações clínicas, um padrão muito diversificado de autoanticorpos, padrões de atingimento dos órgãos internos, história natural e sobrevida. As complicações pulmonares são actualmente a sua principal causa de morte.

Para auxílio do diagnóstico e determinação do grau de envolvimento orgânico, após a realização de um exame físico completo, podemos recorrer ao auxílio de inúmeros exames laboratoriais e de imagem como a biopsia cutânea, capilaroscopia, exames imunoserológicos, radiológicos e outros .

Para o tratamento desta doença não existem, até à actualidade, terapêuticas que previnam ou modifiquem de forma significativa o seu curso evolutivo, contudo alguns fármacos são utilizados para tratamento das complicações e redução da sua progressão e melhoram significativamente a qualidade de vida e sobrevida destes doentes. IECAs, análogos das prostaciclina, antagonistas dos receptores de endotelina, inibidores da fosfodiesterase-5 são alguns dos exemplos de fármacos usados no tratamento das suas complicações, tendo resultados menores quando aplicados ao tratamento da esclerose da pele. Existem ainda alguns fármacos que têm mostrado eficácia irregular e não aprovados para o tratamento desta patologia como o tamoxifeno, anticorpos anti-TGF- β , relaxina, entre outros.

No que diz respeito ao prognóstico, esta patologia pode estar associada a considerável morbidade e a diferente atingimento dos órgãos internos, comportando o padrão ANA nucleolar e a forma difusa pior prognóstico.

L. Referências

1. Akhmetshina A, Venalis P, Dees C, et al. (2009) **Treatment With Imatinib Prevents Fibrosis in Different Preclinical Models of Systemic Sclerosis and Induces Regression of Established Fibrosis.** Arthritis & Rheumatism. 60: 219- 224.
2. Andrade JA, Thannickal VJ (2009) **Innovative Approaches to the Therapy of Fibrosis.** Curr Opin Rheumatol. 21(6): 649-655.
3. Barnes TC, Spiller DG, Anderson ME, et al. (2011) **Endothelial activation and apoptosis mediated by neutrophil-dependent interleukin 6 trans-signalling: a novel target for systemic sclerosis?** Ann Rheum Dis. 70: 366-372.
4. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al. (2006) **Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis.** N. Engl.J.Med. 354: 2667- 2676.
5. Bennett RG (2009) **Relaxin and Its Role in Development and Treatment of Fibrosis.** Transl Res. 154(1): 1- 6.
6. Beyer C, Distler JHW, Distler O (2010) **Are tyrosine Kinase inhibitors promising for the treatment of systemic sclerosis and other fibrotic diseases?.** Swiss Medical Weekly- The European Journal of Medical Sciences
7. Beyer C, Schett G, Gay S, et al. (2009) **Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis.** Arthritis Research & Therapy 11: 220 (doi 10. 1186/ar 2598). Ou <http://arthritis-research.com/content//11/2/220>
8. Bos CL, Baarsen LGMV, Timmer TCG, et al. (2009) **Molecular subtypes of systemic sclerosis in association with anti-centromere antibodies and digital ulcers.** Genes and Immunity. 10: 210- 218.

9. Castro SV, Jimenez SA (2010) **Biomarkers in systemic sclerosis**. Future Science Group. 4(1): 133- 147.
10. Champion HC, MD, PhD (2008) **The Heart in Scleroderma**. Rheum Dis Clin North Am. 34(1): 181- 188.
11. Charles C, Clements P, Furst DE (2006) **Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies**. Lancet 367: 1683- 1691.
12. Cipriani P, Guiducci S, Miniati I, et al. (2007) **Impairment of Endothelial Cell Differentiation From Bone Marrow- Derived Mesenchymal Stem Cells**. Arthritis & Rheumatism. 6: 1994- 2004.
13. Ciurzynski M, Bienias P, Irzyk K, et al. (2011) **Usefulness of echocardiography in the identification of an excessive increase in pulmonary arterial pressure in patients with systemic sclerosis**. Kardiol Pol. 1: 9-15.
14. Czirják L, Foeldvari I, Müller-Ladner U (2008) **Skin involvement in systemic sclerosis**. Oxford Journal Rheumatology 47: 44-45.
15. Denton CP (2008) **Renal manifestations of systemic sclerosis – clinical features and outcome assessment**. Oxford Journal Rheumatology 47: 54-58.
16. Denton CP, Humbert M, Rubin L, et al. (2006) **Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions**. Ann Rheum Dis. 65: 1336- 1340.
17. Denton CP, MD (2009) **Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults**. Reprint from Up To Date®. Last literature review version 17.3.

18. Denton CP, Merkel PA, Furst DE, et al. (2007) **Recombinant Human Anti-Transforming Growth Factor β 1 Antibody Therapy in Systemic sclerosis.** Arthritis & Rheumatism. 56(1): 323-333.
19. Derk CT, Huaman G, Jimenez SA (2008) **A retrospective randomly select cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset.** British Journal of Dermatology 158: 1063-1068.
20. Distler JHW, Akhmetshina A, Schett G, et al. (2009) **Monocyte Chemoattractant proteins in the pathogenesis of systemic sclerosis.** Rheumatology 48: 98-103.
21. Distler JHW, Gay S, Distler O (2006) **Angiogenesis and vasculogenesis in systemic sclerosis.** Rheumatology. 45: 26- 27.
22. Doran JP, Veale DJ (2008) **Biomarkers in systemic sclerosis.** Rheumatology 47: 36-38.
23. Durand F, Staumont D, Bonneville A, et al. (2007) **Ultraviolet A1 phototherapy for treatment of acrosclerosis in systemic aslerosis: controlled study with half-side comparison analysis.** Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine 23: 215-221
24. Erre GL, Passiu G (2009) **Antioxidant effect of Iloprost:: current knowledge and therapeutic implications for systemic sclerosis.** Reumatismo. 61(2): 90-97.
25. Frech T, Hatton N, Markewitz B, et al. (2010) **The Vascular Microenvironment and Systemic sclerosis.** International Journal of Rheumatology. 2010:6.
26. Fuschiotti P, Medsger TA, Jr., Morel PA (2009) **Effector CD8+ Cells in Systemic Sclerosis Patients Produce Abnormally High Levels of Interleukin-13 Associated With Increased Skin Fibrosis.** Arthritis Reum. 60: 1119-1128.

27. Gardner H, Shearstone JR, Bandaru R, et al. (2006) **Gene profiling of scleroderma skin reveals robust signatures of disease that are imperfectly reflected in the transcript profiles of expanded fibroblasts.** *Arthritis Rheumatology* 54: 1961-1973.
28. Gomer RH, PhD (2008) **Circulating Progenitor Cells and Scleroderma.** *Curr Rheumatol Rep.* 10(3): 183-188.
29. Guiducci S, Distler O, Distler JHW, et al. (2008) **Mechanisms of vascular damage in SSc – implications for vascular treatment strategies.** *Rheumatology.* 47: 18- 20.
30. Hasegawa M, Nagai A, Ishikawa Tamura and O (2006) **Arteriographic evaluation of vascular changes of the extremities in patients with systemic sclerosis.** *British Journal of Dermatology* 155: 1159-1164.
31. Hassoun PM (2009) **Therapies for scleroderma-related pulmonary arterial hypertension.** *Expert Rev Respir Med.* 3(2): 187-196.
32. Herve F, Cailleux N, Benhamou Y, et al. (2006) **Helicobacter pylori prevalence in Raynaud’s disease.** *Rev Med Interne* 27: 736- 741.
33. Hettema ME, Zhang D, Stienstra Y, et al. (2009) **No effects of bosentan on microvasculature in patients with limited cutaneous systemic sclerosis.** *Clin Rheumatol.* 28: 825- 833.
34. Hinchcliff M, MD, Varga J, et al. (2008) **Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease.** *Am Fam Physician.* 78(8): 961- 968.
35. Ishikawa H, Takeda K, Okamoto A, et al. (2009) **Induction of Autoimmunity in a Bleomycin-Induced Murine Model of Experimental Systemic Sclerosis: An Important Role for CD4+ T cells.** *Journal of Investigative Dermatology* 129: 1688-1695.
36. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V (2009) **Cardiac complications of systemic sclerosis.** *Rheumatology* 48: 45- 48.

37. Komura K, Fujimoto M, Matsushita T et al. (2007) **Increased serum soluble CD40 levels in patients with systemic sclerosis.** J. Rheumatol 34: 1985-1993.
38. Kowal- Bielecka O (2006) **Targeting Vascular Disease in Systemic Sclerosis.** Endocrine, Metabolic & Immune Disorders- Drug Targets. 6: 401-407.
39. Krieg T, Takehara K (2009) **Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis.** **Rheumatology.** 48: 4- 8.
40. Lafyatis R, York M (2009) **Innate Immunity and Inflammation in systemic sclerosis.** Curr Opin Rheumatol. 21(6): 617- 622.
41. Leask A (2011) **B cell block: is rituximab a new possible treatment for systemic sclerosis?.** Ann Rheum Dis. 70: 32- 38.
42. Liossis SNC, Bounas A, Andonopoulos AP (2006) **Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease.** Rheumatology. 45:1005 – 1008.
43. Manetti M, Guiducci S, Ibba-Mannechi L, et al. (2010) **Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis.** Journal of Cellular and Molecular Medicine. 14: 1241- 1254.
44. Matucci- Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. (2011) **Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from RAPIDS-2 (randomized, double-blind, placebo-controlled trial).** Ann Rheum Dis. 70: 32- 38.
45. Mayes MD, Trojanowska M (2007) **Genetic factors in systemic sclerosis.** Arthritis Research & Therapy 9 (Suppl 2): (doi: 10.1186/ar2189). Ou <http://arthritis-research.com/content/9/S2/S5>
46. Moore CS, Desantis ERH (2008) **Treatment of complications associated with systemic sclerosis.** Am J Health- Syst Pharm 65: 315-321.

47. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. (2007) **Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis – a retrospective analysis**. *Rheumatology*. 46: 442- 445.
48. Overbeek MJ, Mouchaers KTB, Niessen HM, et al. (2010) **Characteristics of Interstitial Fibrosis and Inflammatory Cell Infiltration in Right Ventricles of Systemic Sclerosis – Associated Pulmonary Arterial Hypertension**. *International Journal of Rheumatology*. 2010: 10.
49. Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al. (2009) **Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy**. *Eur Respir J*. 34: 371- 379.
50. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. (2007) **Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes**. *QJM* 100(8): 485- 494.
51. Radic M, Kaliterna DM, Radic J (2010) **Infectious disease as aetiological factor in the pathogenesis of systemic sclerosis**. *The Netherlands Journal of medicine* 68: 348- 352.
52. Riera R, Andrade LEC, Souza AWS, et al. (2011) **Lidocaine for systemic sclerosis: a double – blind randomized clinical trial**. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 6: 5.
53. Rosenbloom J, MD, PhD, et al. (2010) **Narrative Review: Fibrotic Diseases: Cellular and Molecular Mechanisms and Novel Therapies**. *Ann Intern Med*. 152: 159- 166.
54. Sardana K, Garg VK (2008) **Therapeutic trials for systemic sclerosis: An update**. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74: 436-446.
55. Sargent JL, Milano A, Bhattacharyya S, et al. (2010) **A TGFβ- Responsive Gene Signature Is Associated with a Subset of Diffuse Scleroderma with Increased Disease Severity**. *Journal of Investigative Dermatology*. 130: 694- 705.

56. Servettaz A, Goulvestre C, Kavian N, et al. (2009) **Selective Oxidation of DNA Topoisomerase I Induces Systemic Sclerosis in the Mouse.** The Journal of Immunology. 182: 5855- 5864.
57. Servettaz A, Guilpain P, Gouvestre C, et al. (2007) **Radical oxygen species production induced by advanced oxidation protein products predict clinical evolution and response to treatment in systemic sclerosis.** Arthritis Reum. 44: 2653-2664.
58. Shenin M, Naik M, Derk CT (2008) **The Use of Mycophenolate Mofetil for Treatment of Systemic Sclerosis.** Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug targets 8: 11-14.
59. Sherber NS, Wigley FM, Scher RK (2007) **Autoimmune disorders: nail signs and therapeutic approaches.** Dermatologic Therapy. 20: 17- 30.
60. Silva JAP (2005) **Reumatologia Prática.** Diagnóstico, Lda. 2: 25.2- 25.23.
61. Smaldone S, Olivieri J, Gusella GL, et al. (2011) **Ha- Ras stabilization mediates pro-fibrotic signals in dermal fibroblasts.** Fibrogenesis & Tissue Repair. 4:8.
62. Steen V, Denton CP, Pope JE, et al. (2009) **Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis.** Rheumatology. 48: 19- 24.
63. Strollo D, Goldin Jonathan (2010) **Imaging Lung Disease in Systemic sclerosis.** Curr Rheumatol Rep 12: 156-161.
64. Su TK, Khanna D, Furst DE, et al. (2009) **Rapamycin versus Methotrexate in Early Diffuse Systemic Sclerosis: Results from a Randomized, Single-blind Pilot Study.** Arthritis Rheum. 60(12): 3821- 3830.
65. Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, et al. (2009) **Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors.** British Journal of Dermatology. 160: 835- 843.

66. Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, et al. (2010) **Diagnosis and Management of Pulmonary Hipertension in Systemic Sclerosis**. *Curr Rheumatol Rep.* 12(1): 8-18.
67. Varga J (2008) **Systemic Sclerosis: an update**. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 66(3):198-202.
68. Varga J, Abraham D (2007) **Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder**. *J. Clin. Invest.* 117: 557- 567.
69. Varga J, MD (2009) **Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults**. Reprint from Up To Date®. Last literature review version 17.3.
70. Varga J, MD (2011) **Diagnosis and differential diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults**. Reprint from Up To Date®. Last literature review version 19.1.
71. Varga J, Pasche B (2009) **Transforming growth factor β as a therapeutic target in systemic sclerosis**. *Nat. Rev. Rheumatol.* 5: 200- 206.
72. Wang Y, Fan PS, Kahaleb B (2006) **Association between enhanced type 1 collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts**. *Arthritis Rheumatology* 54: 3945-3953.
73. Wolff K, Johnson RA (2009) **Fitzpatrick's: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology**. The McGraw- Hill Companies. 6: 389- 396.
74. Wynn TA (2007) **Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases**. *J. Clin. Invest.* 117: 524- 529.
75. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y (2005) **New Therapeutic strategies for systemic sclerosis – a critical analysis of the literature**. *Clinical & Developmental Immunology.* 12(3): 165- 173.