

BMJ Best Practice

Esclerose sistêmica (esclerodermia)

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	19
Diagnóstico diferencial	22
Tratamento	26
Abordagem passo a passo do tratamento	26
Visão geral do tratamento	31
Opções de tratamento	34
Novidades	58
Acompanhamento	59
Recomendações	59
Complicações	60
Prognóstico	64
Diretrizes	66
Diretrizes de diagnóstico	66
Diretrizes de tratamento	66
Recursos online	67
Nível de evidência	68
Referências	69
Imagens	74
Aviso legal	83

Resumo

- ◇ Uma doença multissistêmica, crônica e não contagiosa.
- ◇ Os sintomas iniciais são inespecíficos e incluem fadiga, queixas musculoesqueléticas vagas, edema difuso das mãos e fenômeno de Raynaud.
- ◇ A etiologia e a patogênese são desconhecidas.
- ◇ A evolução da doença é variável, porém a afecção raramente diminui espontaneamente.
- ◇ Há dois tipos principais de esclerose sistêmica (ES): esclerose sistêmica cutânea limitada e esclerose sistêmica cutânea difusa. A forma cutânea limitada tende a ter um envolvimento menos grave dos órgãos internos e um prognóstico melhor, porém esses pacientes ainda precisam ser acompanhados cuidadosamente quanto a possíveis complicações.
- ◇ A evolução clínica é determinada pela extensão das complicações vasculares e fibrosantes. O envolvimento vascular inclui o fenômeno de Raynaud, úlceras digitais isquêmicas, crise hipertensiva e hipertensão arterial pulmonar. A fibrose pode envolver os pulmões, o coração e o trato gastrointestinal.
- ◇ O tratamento é voltado aos processos patológicos potencialmente reversíveis (por exemplo, vasoconstrição ou inflamação ativa) e tem como objetivo minimizar o comprometimento funcional do paciente.

Definição

A esclerose sistêmica, também conhecida como esclerodermia, é uma doença autoimune multissistêmica, caracterizada por anormalidades funcionais e estruturais de vasos sanguíneos pequenos, fibrose da pele e órgãos internos e produção de autoanticorpos.

Epidemiologia

Há diferentes estimativas de prevalência de esclerodermia entre as diferentes populações mundiais, com estimativas mais altas nos EUA que na Europa ou Ásia.[5] Estima-se que a prevalência da esclerodermia seja 250 por milhão de adultos nos EUA, 233 por milhão na Austrália, 158 por milhão na França e 88 por milhão na Inglaterra.[6] A incidência de esclerodermia nos EUA é de aproximadamente 20 novos casos por ano por milhão de adultos. As mulheres são afetadas com muito mais frequência que os homens, com uma razão mulheres/homens de aproximadamente 5:1. A esclerodermia é rara na infância, é mais comum entre adultos jovens e atinge a incidência máxima na 5ª década.[7]

Etiologia

Atualmente, sua etiologia é desconhecida. No entanto, vários fatores etiológicos foram sugeridos.

- **Genética:** <5% dos gêmeos monozigóticos e dizigóticos são clinicamente concordantes para a esclerose sistêmica. A maioria dos gêmeos monozigóticos é concordante quanto ao fator antinuclear. Uma predisposição genética foi sugerida após um estudo em gêmeos monozigóticos e um estudo mostrando a prevalência elevada da doença entre parentes de primeiro grau dos casos-índice afetados.[8] [9] [10] A associação de polimorfismos do antígeno leucocitário humano (HLA) também foi descrita.[11] Polimorfismos genéticos de vários genes candidatos também foram identificados (IL1A, AIF-1, PTPN22 e MIF).
- **Imunologia:** cerca de 90% dos pacientes têm fator antinuclear (FAN) positivo pela imunofluorescência indireta. Nesse grupo, há subconjuntos de autoanticorpos mutuamente exclusivos associados a fenótipos clínicos distintos:
 - O anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl 70) é observado em cerca de 20% dos casos e associado a um risco elevado de doença pulmonar intersticial e a envolvimento difuso da pele
 - O anticorpo antiácido ribonucleico (RNA) de polimerase III (também em cerca de 20% dos casos) é associado à crise renal
 - Os anticorpos anticentrômeros (20% a 25% dos casos) estão associados ao envolvimento limitado da pele e a um prognóstico geral melhor
 - Os demais 40% têm esclerodermia, mas não possuem um autoanticorpo específico de esclerodermia identificado até o momento.
- **Ambiental:** vários fatores foram postulados como tendo uma associação com a esclerodermia, incluindo exposição à poeira de sílica e vários solventes, mas nenhum vínculo claro foi identificado.[12]

Fisiopatologia

A fisiopatologia precisa é desconhecida, mas muitos modelos foram postulados. Os principais componentes incluem:

- Vasculopatia
- Fibrose
- Ativação do sistema imunológico com autoimunidade.

A vasculopatia periférica é tratada pelos bloqueadores do canal de cálcio e outros vasodilatadores. Os imunomoduladores são direcionados à fibrose e à ativação do sistema imunológico. Foi demonstrado que a ciclofosfamida diminui a progressão da fibrose pulmonar na esclerodermia inicial.

No início da evolução da doença, ocorrem a ativação do sistema imunológico, a ativação e o dano das células endoteliais e a ativação dos fibroblastos. A seleção e a ativação da subpopulação de fibroblastos hiperproliferativos também são implicadas. Essas células, que produzem altos níveis de colágeno, são super-representadas na esclerodermia.

As células T ativadas promovem a atividade da doença produzindo citocinas pró-fibróticas. Uma variedade diversa de citocinas é capaz de induzir, in vitro, o fenótipo do fibroblasto da esclerodermia de proliferação e da função sintética potencializadas. As citocinas consideradas envolvidas na potencialização da síntese da matriz incluem:

- Fator B de crescimento de transformação
- Leucotrieno B4
- Interleucinas 1, 4 e 6.

A down-regulation das citocinas envolvidas na inibição do crescimento ou síntese inclui:[13]

- Gamainterferona
- Fator de necrose tumoral alfa
- Fator de crescimento do fibroblasto
- Fator de crescimento endotelial
- Interleucina-8.

Há um grande interesse no desenvolvimento do tratamento anticitocinas para a esclerodermia, mas não houve ensaios clínicos bem-sucedidos até hoje.

Classificação

Critérios de classificação da esclerose sistêmica da American College of Rheumatology (ACR) e da European League Against Rheumatism (EULAR)[1]

1. Esses critérios são aplicáveis a qualquer paciente considerado para a inclusão em um estudo da esclerose sistêmica.
2. Esses critérios não são aplicáveis a pacientes com um distúrbio semelhante a esclerose sistêmica que melhor explique as suas manifestações, como fibrose esclerosante nefrogênica, escleredema diabeticorum, escleromixedema, eritromelalgia, porfiria, líquen escleroso, doença do enxerto contra o

hospedeiro e quiroartropatia diabética. Pacientes com "espessamento da pele que poupa os dedos" também não são classificados como tendo esclerose sistêmica.

3. Esses critérios mostraram ser mais sensíveis para a classificação de esclerose sistêmica em comparação com os critérios de classificação do American College of Radiology de 1980,[2] principalmente pacientes com esclerose sistêmica (ES) precoce.[3]

Critérios (item; subitem; peso/pontuação)

- Espessamento da pele dos dedos de ambas as mãos com extensão proximal às articulações metacarpofalângicas (9)
- Espessamento da pele dos dedos (conte apenas a maior pontuação)
 - dedos edemaciados (2)
 - dedo inteiro, distal à metacarpofalângica (4)
- Lesões das pontas dos dedos (conte apenas a maior pontuação)
 - úlceras das pontas dos dedos (2)
 - cicatrizações atróficas (3)
- Telangiectasia (2)
- Capilares anormais da dobra ungueal (2)
- Hipertensão arterial pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial (2)
- Fenômeno de Raynaud (3)
- Anticorpos relacionados a esclerodermia (qualquer um entre anticentrômeros, antitopoisomerase I [anti-ScL 70], ácido ribonucleico [RNA] polimerase III) (3)

Adicione o peso máximo (pontuação) em cada categoria para calcular a pontuação final. Pacientes com uma pontuação total de 9 ou mais são classificados como tendo esclerose sistêmica definitiva. Pacientes com uma pontuação total de 6-8 podem ser considerados como tendo provável esclerodermia, embora essa classificação não tenha sido avaliada.

Definição dos itens dos critérios para classificação da esclerose sistêmica[1]

- Espessamento da pele: espessamento ou endurecimento da pele não causado por cicatrização após lesão, trauma etc.
- Dedos edemaciados: dígitos edemaciados; um aumento difuso, geralmente não atrófico, na massa dos tecidos moles dos dígitos que se estende além dos limites da cápsula articular. Os dígitos normais são afilados distalmente, com os tecidos seguindo os contornos das estruturas articulares e ósseas digitais. A edemaciação dos dígitos oblitera esses contornos. Não causado por outros motivos, como dactilite inflamatória.
- Úlceras das pontas dos dedos ou cicatrizações atróficas: úlceras ou cicatrizes na articulação interfalângica proximal (IFP) ou distais a ela não atribuídas a trauma. Cicatrizes atróficas digitais são áreas deprimidas nas pontas dos dedos como resultado de isquemia e não de traumas ou causas exógenas
- Telangiectasia: telangiectasias em um padrão relacionado à esclerodermia são redondas e bem demarcadas, e são encontradas nas mãos, nos lábios, dentro da boca e/ou grandes telangiectasias foscas. Telangiectasias são vasos sanguíneos visíveis, maculares, dilatados e superficiais, que se esvaziam quando são pressionados com um dedo e enchem lentamente quando são soltos. Elas são distinguíveis das aranhas vasculares de rápido enchimento com arteríola central e dos vasos superficiais dilatados.

- Padrão capilar de dobra ungueal anormal compatível com esclerose sistêmica: capilares aumentados e/ou perda capilar com ou sem hemorragias pericapilares na dobra ungueal e podem ser observadas na cutícula.
- Hipertensão arterial pulmonar: hipertensão arterial pulmonar diagnosticada por cateterismo cardíaco direito, de acordo com as definições padrão.
- Doença pulmonar intersticial: fibrose pulmonar na tomografia computadorizada (TC) de alta resolução ou na radiografia torácica, mais acentuada nas porções basilares dos pulmões, ou presença de estertores em velcro na ausculta não decorrentes de outra causa, como insuficiência cardíaca congestiva.
- Fenômeno de Raynaud: autorrelatado ou relatado por um médico com alteração de cores de pelo menos 2 fases no(s) dedo(s) e frequentemente no(s) artelho(s); consiste em palidez, cianose e/ou hiperemia reativa em resposta a exposição ao frio ou emoções; geralmente uma das fases é palidez.
- Anticorpos específicos para esclerodermia: anticorpos anticentrômeros ou padrão de centrômero no teste do fator antinuclear (FAN); anticorpos antitopoisomerase I (anticorpos anti-Scl70); ou anticorpos anti-RNA polimerase III. Positivo, de acordo com os padrões locais de laboratório.

Classificação de LeRoy para esclerodermia de acordo com a extensão do envolvimento da pele^[4]

- Esclerose sistêmica cutânea difusa: espessamento da pele nos membros proximais ou no tronco além da face e extremidades distais.
- Esclerose sistêmica cutânea limitada: espessamento da pele limitado a locais distais aos cotovelos e joelhos, mas também pode envolver a face.
- Sine esclerodermia: envolvimento característico do órgão interno junto a anormalidades vasculares e sorológicas, porém sem o espessamento clinicamente detectável da pele; estima-se que constitua <5% de todos os casos.

Prevenção primária

Nenhuma estratégia preventiva primária foi identificada.

Prevenção secundária

O abandono do hábito de fumar e a evitação da lesão e outros fatores desencadeantes vasoespásticos (frio e estresse emocional) são importantes para a prevenção de úlceras digitais em pessoas com fenômeno de Raynaud secundário à esclerodermia.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 38 anos de idade apresenta o fenômeno de Raynaud nos últimos 5 anos. Ela também tem história de úlceras digitais e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). O exame físico revela telangiectasias nas mãos. Ela tem esclerodactilia. Polpas digitais estão presentes, sem úlceras ativas. Os testes de sorologia revelam fator antinuclear (FAN) de título alto pela imunofluorescência indireta, em um título >1:640 em um padrão de centrômero. A paciente é diagnosticada com esclerose sistêmica cutânea limitada.

[Fig-1]

Caso clínico #2

Uma mulher de 35 anos de idade apresenta queixa de edema das mãos e dos pés nos últimos 3 meses. Ela observou o início do fenômeno de Raynaud 6 meses atrás. O exame físico confirma a presença de mãos e pés edemaciados, com um sutil espessamento da pele dos dedos e dorso das mãos. Os testes de sorologia revelam FAN positivo com padrões salpicados e nucleolares em um título >1:1280. O anticorpo antitopoisomerase (anti-Scl 70) é fortemente positivo. Os testes de função pulmonar são normais (embora isso não impeça a possibilidade de desenvolvimento de fibrose em uma data posterior). A paciente é diagnosticada com esclerose sistêmica cutânea difusa.

Outras apresentações

Em raras ocasiões, os pacientes podem apresentar crise renal esclerodérmica, consistindo em hipertensão grave, comprometimento renal e anemia hemolítica microangiopática. O fenômeno de Raynaud e a esclerodactilia podem estar presentes, mas terem sido negligenciados pelo paciente e, portanto, não foram previamente levados à atenção médica.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é sugerido pela história característica e os achados do exame físico de:

- Fenômeno de Raynaud
- Esclerodactilia
- Espessamento da pele proximal às articulações metacarpofalângicas (em associação com esclerodactilia)
- Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)
- Úlceras digitais
- Telangiectasias
- Envolvimento pulmonar.

História

A história deve incluir consultas sobre fatores de risco fortemente associados ao desenvolvimento de esclerodermia, incluindo história familiar da doença ou desregulação imune (por exemplo, presença de fator antinuclear [FAN]).

Os pacientes frequentemente apresentam um edema difuso da mão. Ele geralmente é associado à rigidez da mão, que pode ser mal interpretada como sinovite. O edema da mão geralmente é pior pela manhã e melhora à medida que o dia passa, mas retorna na manhã seguinte. O edema da mão pode ser acompanhado pelo edema do pé, que pode levar a investigações sobre insuficiência cardíaca, comprometimento renal ou síndrome nefrótica. O fenômeno de Raynaud é a característica mais comum da doença vascular, e é outra característica inicial na maioria das pessoas com esclerodermia.

À medida que a fase inicial do edema remite, o paciente pode observar o espessamento da pele e o diagnóstico torna-se mais óbvio. Os pacientes podem se queixar de perda da função das mãos, particularmente a incapacidade de segurar objetos firmemente, como resultado do desenvolvimento da esclerodactilia. Isso pode causar mais queixas que o espessamento da pele ou a rigidez.

[Fig-2]

Inicialmente, os pacientes também podem buscar ajuda médica para pirose, refluxo, disfagia ou perda de peso, e não estarem cientes do desenvolvimento da esclerodactilia. Com o envolvimento gastrointestinal adicional, pode haver sintomas de doença do intestino delgado, incluindo distensão abdominal e constipação. Também pode haver melena ou sintomas associados à anemia por causa de sangramento digestivo crônico (por exemplo, na ectasia vascular antral gástrica [EVAG]). Outros sintomas iniciais incluem fadiga, artralgias e mialgias.

O início explosivo com progressão rápida para a pele após o início do fenômeno de Raynaud é característico da doença difusa. Isso pode incluir queixas de dispneia, tosse seca ou tolerância reduzida ao exercício, indicando o envolvimento pulmonar e/ou cardiovascular. O envolvimento muscular pode ou não ocorrer, com fraqueza muscular.

Exame físico

A suspeita de que o fenômeno de Raynaud seja secundário (por exemplo, à esclerodermia) indica a necessidade do encaminhamento ao reumatologista. As características que sugerem o fenômeno de Raynaud secundário incluem:[15] [16]

- Episódios intensos, principalmente aqueles associados às ulcerações isquêmicas (a doença de Raynaud primária não causa úlceras)
- Outras características clínicas sugestivas de doença do tecido conjuntivo (por exemplo, artrite inflamatória, testes de função pulmonar anormais)
- Presença de autoanticorpos específicos
- Evidências de doença microvascular na capilaroscopia da dobra ungueal.

Outros sinais típicos em pessoas que apresentam a esclerodermia incluem os seguintes:

- Crepitações tendíneas: atrito palpável e às vezes audível ao movimento do tornozelo, punho, joelho, ombro ou cotovelo. Eles são causados pela irritação da bainha do tendão ou tecidos adjacentes e podem ser observados no início da doença. Eles são indicadores de prognóstico desfavorável.

- Sinovite: pode ser difícil de diagnosticar, mas a dor da articulação à compressão ou aperto deve estar presente.
- Calcinose subcutânea: presente como massas rígidas pequenas e localizadas nos dedos, antebraços ou outros pontos de pressão.
- Telangiectasias: podem ser numerosas, e a localização mais comum é na face, membranas mucosas e mãos

[Fig-3]

[Fig-4]

- Maior acentuação do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca (B2): sugestiva de hipertensão pulmonar.
- Estertores secos ouvidos principalmente na ausculta das bases pulmonares: sugestivos de doença pulmonar intersticial.
- Artrite inflamatória: observada em alguns pacientes.
- Polpas, úlceras digitais e fenômeno de Raynaud ativo.

[Fig-1]



Infarto da ponta do dedo

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas

[Fig-6]

[Fig-7]

- Alterações na pele: variam entre doenças limitada e difusa. A doença cutânea limitada é definida pelo espessamento da pele distal aos cotovelos e joelhos. O envolvimento da face é observado

tanto na doença difusa quanto na limitada. As alterações da pele proximais aos cotovelos e/ou o envolvimento da parte anterior do tórax e abdome (em associação com o comprometimento da pele distal) são observadas na doença difusa. A esclerodactilia é observada nos dois tipos e pode ser limitada a partes dos dedos distais à articulação interfalangiana proximal (IFP) na doença limitada. No entanto, ela também pode resultar em contraturas graves.

[Fig-8]

[Fig-2]

[Fig-9]

[Fig-10]

Alguns pacientes podem apresentar início abrupto de hipertensão moderada/acentuada que pode ser a hipertensão maligna. Esse é um sinal de crise renal esclerodérmica, observado mais comumente nos primeiros estágios da doença difusa.

Investigações

As investigações iniciais em todos os pacientes suspeitos de terem esclerodermia incluem testes de sorologia para os autoanticorpos. Mais de 90% dos pacientes têm FAN positivo. Nesse grupo, há subconjuntos de autoanticorpos mutuamente exclusivos associados a fenótipos clínicos distintos.

- O anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl 70) é observado em cerca de 20% dos casos e associado a um risco elevado de doença pulmonar intersticial.
- O anticorpo antiácido ribonucleico (RNA) de polimerase III (em cerca de 20% dos casos) é associado à crise renal.
- Os anticorpos anticentrômeros (20% a 25% dos casos) estão associados ao envolvimento limitado da pele e a um prognóstico geral melhor.
- Os outros 40% dos pacientes com esclerodermia clínica não possuem um autoanticorpo específico de esclerodermia conhecido.

Outros exames de sangue iniciais incluem hemograma completo, ureia e creatinina sérica e marcadores inflamatórios como velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C-reativa. Geralmente, a biópsia de pele não é necessária no diagnóstico de esclerodermia.

A avaliação da doença pulmonar é importante, pois esta é a maior causa de mortalidade nos pacientes com esclerodermia. Testes de função pulmonar (TFPs) completos com capacidade de difusão (incluindo espirometria, volumes pulmonares e capacidade de difusão de monóxido de carbono) e a radiografia torácica são realizados inicialmente. Queixas de dispneia, tosse seca ou tolerância reduzida ao exercício devem desencadear a avaliação do envolvimento pulmonar ou cardíaco por radiografia torácica, eletrocardiograma (ECG) e ecocardiografia. Uma tomografia computadorizada (TC) de alta resolução dos pulmões é mais sensível que a radiografia torácica para a doença pulmonar intersticial inicial e deve ser considerada em pessoas com TFPs anormais indicando doença pulmonar restritiva ou naquelas com anticorpos antitopoisomerase I (anti-Scl 70) positivos. A TC de alta resolução também pode ser realizada se houver um declínio nos volumes pulmonares ou no status funcional. O TFP (com espirometria, volumes pulmonares e capacidade de difusão) e a ecocardiografia devem ser realizados anualmente para vigilância em todos os pacientes com esclerodermia. O ecocardiograma deve ser repetido caso haja grande suspeita de hipertensão pulmonar ou doença cardíaca.

O encaminhamento para o cateterismo cardíaco direito e uma avaliação completa devem ser realizados se o ecocardiograma observar que a pressão sistólica no ventrículo direito (PSVD) está elevada, porque os achados do ecocardiograma podem não indicar a pressão arterial pulmonar verdadeira. As estimativas de PSVD/pressão arterial pulmonar podem ser obtidas de um ecocardiograma, com base no jato de regurgitação tricúspide (jato RT). Em caso de suspeita de hipertensão pulmonar (redução da tolerância ao exercício apesar do TFP estável, evidência de insuficiência cardíaca direita), o encaminhamento para o cateterismo cardíaco direito pode ser considerado, mesmo diante de uma estimativa normal da PSVD na ecocardiografia.

Uma esofagografia baritada pode ser útil como investigação inicial para procurar características consistentes com esclerodermia, incluindo alteração de motilidade e refluxo. Ele também é indicado quando os sintomas de pirose pioram, ou não melhoram, com o tratamento adequado.

Os sintomas e sinais de anemia ou melena, comumente decorrentes do sangramento digestivo crônico da EVAG, requerem uma investigação com endoscopia digestiva alta. O hemograma completo pode revelar anemia microcítica.

Pacientes com esclerodermia podem desenvolver miosite inflamatória. Nesse caso, eles apresentam fraqueza (geralmente nos músculos proximais). Os pacientes com esses sintomas, ou os que apresentam envolvimento muscular suspeito, requerem enzimas musculares séricas, possivelmente seguidas por eletromiografia (EMG)/estudo de condução nervosa e biópsia muscular. A miopatia da esclerodermia também pode ocorrer, mas é detectada pelas enzimas musculares elevadas sem fraqueza muscular.

Fatores de risco

Fortes

história familiar de esclerodermia

- Uma predisposição genética é sugerida por um estudo que mostra a prevalência elevada de esclerodermia entre parentes de primeiro grau dos probandos afetados.[10]
- A esclerodermia é associada aos alelos antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II.[13] Ela também está associada a polimorfismos de vários outros genes, a maioria dos quais afeta a função imunológica.[14]

desregulação imune (por exemplo, fator antinuclear [FAN] positivo)

- Os autoanticorpos são associados a fenótipos clínicos distintos de esclerodermia.
- Aproximadamente 90% dos pacientes têm FAN positivo. Nesse grupo, há subconjuntos de autoanticorpos mutuamente exclusivos associados a fenótipos clínicos distintos.
- O anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl 70) é observado em cerca de 20% dos casos e associado a um risco elevado de doença pulmonar intersticial e envolvimento difuso da pele.
- O anticorpo antiácido ribonucleico (RNA) de polimerase III (em cerca de 20% dos casos) é associado à crise renal.
- Os anticorpos anticentrômeros (20% a 25% dos casos) estão associados ao envolvimento limitado da pele e a um prognóstico geral melhor.

- Outros anticorpos específicos para esclerodermia, como anti-fibrilarina (também conhecido como U3RNP ou anti-Th-To), não estão prontamente disponíveis comercialmente e, juntos, representam apenas cerca de 5% a 10% de todos os pacientes com esclerose sistêmica.
- Os outros 35% a 40% dos pacientes com esclerodermia não possuem um autoanticorpo específico da esclerodermia identificado até o momento.

Fracos

exposição a substâncias ambientais e toxinas (por exemplo, poeira de sílica ou solventes)

- Vários fatores foram postulados como tendo uma associação com a esclerodermia, incluindo exposição à poeira de sílica e vários solventes, mas nenhum vínculo claro foi identificado.[\[12\]](#)

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores fortemente associados ao risco de evoluir para esclerodermia incluem história familiar da doença e desregulação imune (por exemplo, presença de fator antinuclear [FAN]).

Fenômeno de Raynaud (comum)

- Deve ser diferenciado do fenômeno de Raynaud primário, que geralmente é mais leve e sem história de ulcerações digitais e geralmente com FAN negativo.[\[17\]](#) [\[18\]](#)
- O início do fenômeno de Raynaud secundário é sugerido após os 30 anos de idade, com episódios assimétricos intensos associados a ulcerações isquêmicas, outras características clínicas sugestivas de doença do tecido conjuntivo (por exemplo, artrite inflamatória, testes de função pulmonar [TFPs] anormais) e evidência de doença microvascular na capilaroscopia da dobra ungueal.[\[15\]](#) [\[16\]](#)

[\[Fig-7\]](#)

nódulos ou úlceras digitais (comum)

- As úlceras ocorrem em até 50% dos pacientes.
- Localizada nos dígitos distais ou sobre proeminências ósseas.
- Pode ser dolorida, curar lentamente e causar uma deficiência funcional.
- Considera-se que as úlceras nas pontas dos dedos se originem simplesmente da isquemia.



Infarto da ponta do dedo

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas

[Fig-6]

- Polpas digitais sem ulceração também podem estar presentes.

[Fig-1]

edema das mãos e dos pés (comum)

- Pode ser uma manifestação inicial da afecção, mesmo antes do início do fenômeno de Raynaud.
- O edema da mão geralmente é associado à rigidez da mão e comumente é pior pela manhã.
- O edema do pé exige investigações de insuficiência cardíaca, comprometimento renal ou síndrome nefrótica.

espessamento da pele (comum)

- A doença cutânea difusa é caracterizada por alterações da pele proximais aos cotovelos e/ou parte anterior do tórax e abdome.
- O início explosivo com progressão rápida após o início do fenômeno de Raynaud é característico da doença difusa.
- A doença cutânea limitada é definida pelo espessamento da pele distal aos cotovelos e joelhos.
- O envolvimento da face é observado na doença difusa e limitada. Isso pode causar uma diminuição na abertura oral.

perda de função das mãos (comum)

- Particularmente, a incapacidade de segurar objetos firmemente.

- Ocorre como resultado do desenvolvimento da esclerodactilia.

esclerodactilia (comum)

- Espessamento da pele dos dedos.

[Fig-8]

[Fig-2]

[Fig-9]

[Fig-10]

pirose, refluxo e disfagia (comum)

- A pirose e a disfagia estão entre os sintomas mais comuns descritos na esclerodermia.
- A alteração da motilidade esofágica e a incompetência do esfíncter esofágico inferior são observadas.
- O tratamento é necessário para impedir as consequências de longo prazo, incluindo estenose esofágica, metaplasia de Barrett e adenocarcinoma.[19] [20]

distensão abdominal (comum)

- A distensão abdominal é um sintoma comum, devido à motilidade reduzida no estômago e no intestino delgado. A motilidade reduzida do intestino delgado pode ocasionar supercrescimento bacteriano e diarreia de má absorção, esteatorreia e perda de peso.

incontinência fecal (comum)

- A incontinência fecal pode ocorrer devido à perda do tônus do esfíncter anal.

artralgias e mialgias (comum)

- Pode ser um sintoma manifesto, embora inespecífico.

capilaroscopia anormal da dobra ungueal (comum)

- Indicativa de alterações na microvasculatura, ocorridas mesmo no início da doença.
- Também pode ajudar a diferenciar do fenômeno de Raynaud primário, onde a capilaroscopia deve ser normal.

telangiectasia (comum)

- Localização mais comum nos dedos, palmas, face e membranas da mucosa.

[Fig-3]

[Fig-4]

- Podem ser numerosas no estômago, são chamadas de 'estômago em melancia' (ectasia vascular antral gástrica ou EVAG) e podem causar sangramento digestivo crônico e anemia.

calcinose subcutânea (comum)

- Mais comum na doença de longa duração.
- Pode se apresentar como massas firmes, pequenas e localizadas geralmente nos dedos, antebraços ou outros pontos de pressão.
- Observada em radiografias simples.
- As lesões superficiais podem se abrir e se tornar secundariamente infectadas.

dispneia (comum)

- Pode ser um sinal de doença pulmonar intersticial, hipertensão pulmonar, pneumonite por aspiração crônica ou cardiomiopatia.
- Ecocardiogramas anuais e TFPs completos (com espirometria, volumes pulmonares e capacidade de difusão) devem ser realizados para a vigilância de pacientes com esclerodermia, para uma triagem do desenvolvimento de algumas dessas afecções.
- A detecção inicial é importante, pois o tratamento nesse estágio pode ser eficaz.

estertores secos nas bases pulmonares (comum)

- Pode ser indicativo de doença pulmonar intersticial.
- TFPs, radiografia torácica ou tomografia computadorizada (TC) de alta resolução devem ser realizados se houver suspeita clínica de doença pulmonar intersticial, particularmente com o padrão restritivo nos TFPs.
- A insuficiência cardíaca deve ser excluída se os estertores úmidos estiverem presentes.

crepitação tendínea (incomum)

- Atrito palpável e às vezes audível no movimento do tornozelo, punho, joelho, ombro ou cotovelo, causado pela irritação da bainha do tendão ou tecidos adjacentes.
- Geralmente encontrado na doença difusa.
- Um marcador da doença agressiva, com risco elevado de envolvimento do órgão interno.[21]

hipertensão moderada/acentuada de início abrupto (incomum)

- Pode ser o sintoma manifesto da esclerodermia em uma pequena porcentagem de pacientes.
- É um sinal de crise renal esclerodérmica, que se desenvolve em 10% a 15% dos pacientes, geralmente nos primeiros estágios da doença difusa.
- Decorrente da ativação isquêmica do sistema renina-angiotensina.
- A crise renal esclerodérmica é caracterizada pelo início da insuficiência renal aguda, início abrupto de hipertensão moderada/acentuada, um sedimento urinário que é frequentemente normal ou que revela apenas uma proteinúria leve com poucas células ou cilindros, e anemia hemolítica microangiopática.
- Outros achados de emergência hipertensiva podem ser encontrados (por exemplo, papiledema, cefaleia, confusão, débito urinário reduzido, dor torácica).

Outros fatores de diagnóstico

fadiga (comum)

- Pode ser uma manifestação inicial da afecção e continuar por toda a evolução da doença.
- Pode ser um sintoma sutil de doença pulmonar intersticial, hipertensão arterial pulmonar ou anemia decorrente do sangramento digestivo.

tosse seca (comum)

- Pode ser indicativa do envolvimento do pulmão pela doença pulmonar intersticial ou a aspiração crônica.

tolerância reduzida ao exercício (comum)

- Pode ser indicativa de cardiomiopatia ou envolvimento do pulmão por doença pulmonar intersticial, hipertensão pulmonar ou aspiração crônica.
- O nível reduzido de capacidade física também deve ser considerado.

perda de peso (incomum)

- Pode ser um sinal inicial e a causa da apresentação inicial.

artrite inflamatória (incomum)

- A presença de artrite inflamatória pode ser sugestiva de uma doença sobreposta ou mista do tecido conjuntivo.
- Pode ser reumatoide, com verdadeiras erosões no raio-X.

fraqueza muscular proximal (miosite inflamatória) (incomum)

- A miosite inflamatória pode ser observada em um subconjunto de pacientes com esclerodermia.
- Ela é diferenciada da miopatia da esclerodermia (outro tipo de afecção muscular associada à esclerodermia) pela presença de fraqueza (geralmente nos músculos proximais) e pelos achados típicos da eletromiografia (EMG)/condução nervosa e biópsia do músculo.

sinovite (incomum)

- Pode ser difícil de identificar como independente do edema difuso da mão e do espessamento da pele sobrejacente.
- A dor da articulação na compressão ou aperto deve estar presente.
- Marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação [VHS], proteína C-reativa) podem ser elevados.

maior acentuação do componente pulmonar do som cardíaco B2 (incomum)

- Se estiver presente, é sugestivo de hipertensão pulmonar.

sinais de anemia (incomum)

- Palidez, fadiga e manifestações cardíacas (taquicardia, sopro cardíaco ou alargamento cardíaco) podem estar presentes. Comumente decorrentes do sangramento digestivo crônico da EVAG.
- A anemia pode ser uma fonte importante de morbidade nos pacientes com esclerodermia.
- A anemia deve ser adicionalmente investigada com a endoscopia digestiva alta.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
autoanticorpos séricos <ul style="list-style-type: none"> Sempre devem ser realizados em pessoas com suspeita de esclerodermia. Importante na diferenciação de subconjuntos da doença, que também têm valor prognóstico. Alguns terão um padrão de centrômero: isso está associado a doença limitada. O anti-Scl 70 ou antitopoisomerase I também deve ser verificado; comumente associados à doença difusa ou doença respiratória intersticial, respectivamente. O teste do anticorpo antiácido ribonucleico (RNA) polimerase 3 está atualmente disponível no mercado. Sua presença é associada ao risco de crise renal inicial e à doença cutânea rapidamente progressiva. Pacientes com miosite inflamatória podem ter anticorpos anti-PM/Scl e anti-Sm/RNP. 	fator antinuclear (FAN) positivo em mais de 90% dos pacientes
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de sangramento digestivo crônico da ectasia vascular antral gástrica (EVAG) é firmado com a aparência típica da endoscopia digestiva alta, anemia microcítica crônica ou fezes hemopositivas. A crise renal esclerodérmica é caracterizada pelo início da insuficiência renal aguda; início abrupto de hipertensão moderada/acentuada; um sedimento urinário que é frequentemente normal ou que revela apenas uma proteinúria leve com poucas células ou cilindros; e anemia hemolítica microangiopática. 	pode ser normal; anemia microcítica com hemorragia digestiva crônica; anemia hemolítica microangiopática com crise renal esclerodérmica
ureia e creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> O início da insuficiência renal aguda é uma característica de crise renal esclerodérmica. 	geralmente normal; ureia e creatinina séricas elevadas na crise renal esclerodérmica
Velocidade de hemossedimentação (VHS) <ul style="list-style-type: none"> Um indicador inespecífico de inflamação. Uma VHS alta, considerada relacionada à esclerodermia, é um fator de prognóstico desfavorável.[22] 	geralmente normal, ocasionalmente elevada
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> Um indicador inespecífico de inflamação. 	ocasionalmente elevada, particularmente na doença grave
microscopia da urina <ul style="list-style-type: none"> Sedimento urinário é frequentemente normal. 	normal; proteinúria leve com algumas células ou cilindros ocorrem na crise renal esclerodérmica

Exame	Resultado
testes de função pulmonar completos (com espirometria, volumes pulmonares e medição da capacidade de difusão) <ul style="list-style-type: none"> • Importante avaliar para a doença pulmonar restritiva e hipertensão pulmonar. • Devem ser realizados no início e anualmente. • Se os sintomas estiverem progredindo, devem ser realizados com mais frequência. • A TC de alta resolução do tórax deve ser realizada para o declínio dos volumes pulmonares ou status funcional. • O encaminhamento para um pneumologista e/ou reumatologista deve ser feito se os resultados forem anormais. 	doença pulmonar intersticial: uma diminuição na capacidade vital forçada (CVF) e capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDCO) associada a um padrão restritivo geral; hipertensão pulmonar: uma queda desproporcional da CDCO comparada à CVF
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> • Queixas de dispneia, tosse seca ou tolerância reduzida ao exercício devem desencadear a avaliação do envolvimento pulmonar ou cardíaco incluindo um ECG. 	normal; pode demonstrar envolvimento cardíaco como arritmias
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> • Devem ser realizados no início e anualmente. • Se os sintomas estiverem progredindo, devem ser realizados com mais frequência. • Um ecocardiograma pode estimar o PSVD com base no jato de regurgitação tricúspide/pulmonar (jato RT/RP). • Os derrames pleurais geralmente são pequenos sem comprometimento hemodinâmico, porém são marcadores de um prognóstico desfavorável. • A disfunção diastólica do VD ou VE pode ser observada com a cardiomiopatia da esclerodermia, também um marcador de prognóstico desfavorável.[23] • O encaminhamento para o cateterismo cardíaco direito e a avaliação total devem ser realizados se a PSVD estiver elevada, porque os achados do ecocardiograma podem não indicar a verdadeira pressão arterial pulmonar. 	hipertensão pulmonar: um aumento na pressão sistólica no ventrículo direito (PSVD); podem estar presentes derrame pericárdico ou disfunção diastólica do ventrículo direito (VD) ou do ventrículo esquerdo (VE)
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Importante avaliar a doença pulmonar intersticial. • Deve ser feita no início se os testes de função pulmonar (TFPs) forem anormais e repetida se os TFPs mostrarem alguma alteração. • Uma TC de alta resolução dos pulmões é mais sensível que a radiografia torácica para a doença pulmonar intersticial precoce e deve ser realizada se os TFPs forem anormais ou se deteriorarem.[24] 	normal; evidência de doença pulmonar intersticial demonstrada por infiltrados intersticiais bibasilares; cardiomegalia ou sinais de insuficiência cardíaca direita podem estar presentes
esofagografia baritada <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser útil como investigação inicial para procurar características consistentes com esclerodermia, incluindo alteração de motilidade e refluxo. • Também deve ser feito se os sintomas de pirose piorarem ou não melhorarem com o tratamento adequado. 	peristaltismo esofágico reduzido e gastroparesia; tônus muscular reduzido na porção inferior do esôfago, com refluxo de bário; estenoses

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
TC de alta resolução do tórax <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser considerada nos pacientes com TFPs anormais e indicativos de doença pulmonar restritiva. • Também pode ser realizada se houver um declínio nos volumes pulmonares ou no status funcional. • Esse é um teste mais sensível para o diagnóstico de doença pulmonar intersticial inicial que a radiografia torácica, embora a radiografia torácica frequentemente seja um teste inicial no diagnóstico.^[24] • Também pode ser indicado para pessoas com anticorpos anti-Scl 70, pois representa um marcador para o desenvolvimento de doença pulmonar intersticial. 	normal ou evidência de doença pulmonar intersticial demonstrada com opacidades em vidro fosco, interstício espessado (fibrose intersticial); também bronquiectasia de tração e aparência de colmeia
endoscopia digestiva alta ± biópsia <ul style="list-style-type: none"> • A anemia microcítica inexplicável deve ser adicionalmente investigada pela endoscopia superior para excluir EVAG. • Também indicada com disfagia inicial para avaliar a estenose. • Precisa ser realizada com cuidado por causa da possibilidade de estenose esofágica. 	EVAG pode estar presente; inflamação esofágica, ulceração, estenoses, metaplasia de Barrett e adenocarcinoma podem estar presentes
enzimas musculares séricas <ul style="list-style-type: none"> • Enzimas musculares elevadas podem ser observadas, com frequência relativamente comum, sem fraqueza nos pacientes com esclerodermia. Isso é conhecido como miopatia da esclerodermia. • Se elevadas, os estudos da tireoide também devem ser verificados para avaliar uma miopatia subjacente do hipotireoidismo. • A miosite inflamatória pode ser observada em um subconjunto de pacientes com esclerodermia e é diferenciada da miopatia da esclerodermia com base na presença de fraqueza (geralmente nos músculos proximais) e os achados típicos do eletromiografia (EMG)/ estudo de condução nervosa e biópsia do músculo. 	elevadas na miopatia da esclerodermia
eletromiografia (EMG)/estudos da condução nervosa <ul style="list-style-type: none"> • Indicada se a fraqueza estiver presente no cenário das enzimas musculares elevadas e se o diagnóstico de miosite inflamatória estiver em questão. • A identificação de uma miosite inflamatória é importante, porque exige o tratamento com imunossupressão. 	miosite inflamatória: anormal com características inflamatórias
biópsia muscular <ul style="list-style-type: none"> • Indicada se a fraqueza estiver presente no cenário das enzimas musculares elevadas e se o diagnóstico de miosite inflamatória estiver em questão. • A identificação de uma miosite inflamatória é importante, porque exige o tratamento com imunossupressão. 	miosite inflamatória: anormal com características inflamatórias

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Fenômeno de Raynaud primário	<ul style="list-style-type: none"> • Tende a ter sintomas mais leves. • Os ataques são simétricos e precipitados pelo frio ou o estresse emocional. • Há uma ausência de úlceras digitais. • Nenhuma história ou sinais físicos sugestivos da causa secundária. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não há testes diagnósticos para o fenômeno de Raynaud primário. • Se realizado, o fator antinuclear (FAN) é negativo e a capilaroscopia é normal.
Esclerodermia localizada (mordeia)	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações clínicas e histopatológicas na pele não distinguíveis da esclerose sistêmica. • Pode estar em uma distribuição linear (esclerodermia linear). • Frequentemente observada em crianças e adultos jovens, não em idosos. • Há uma falta do fenômeno de Raynaud, esclerodactilia ou manifestações viscerais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografia torácica, testes da função pulmonar (TFPs) e esofagografia baritada anormais tornam o diagnóstico de esclerodermia mais provável que o de esclerodermia localizada (mordeia). • O diagnóstico é clínico.
Doença mista do tecido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> • Tipicamente, os pacientes têm características de lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerodermia e polimiosite. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ter testes consistentes com as características de esclerodermia. • Anticorpos anti-RNP de título alto geralmente presentes.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Fasciite eosinofílica	<ul style="list-style-type: none"> • Associada ao esforço físico excessivo. • Causa adesão da pele à fáscia subjacente, geralmente poupando as mãos e pés. • O fenômeno de Raynaud está ausente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia periférica. • A radiografia torácica não mostra evidências de doença pulmonar intersticial. • Os TFPs não mostram evidências de doença pulmonar intersticial ou hipertensão da artéria pulmonar associada à esclerodermia (os TFPs indicam a hipertensão pulmonar se a capacidade de difusão do monóxido de carbono [CDCO] for desproporcionalmente reduzida em comparação com a capacidade vital forçada [CVF]). • FAN negativo. • A biópsia profunda, incluindo a fáscia, é importante para firmar o diagnóstico. Ela mostra um infiltrado inflamatório com eosinófilos.
Escleromixedema	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizado por pápulas amarelas e vermelhas cerosas na cabeça, pescoço, braços e tronco, ocorrendo sobre a pele espessada e endurecida. • Associado a um diagnóstico de amiloidose. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pico monoclonal em eletroforese sérica ou de proteína urinária. • A radiografia torácica não mostra evidências de doença pulmonar intersticial. • Os TFPs não mostram evidências de doença pulmonar intersticial ou hipertensão da artéria pulmonar associada à esclerodermia (os TFPs indicam a hipertensão pulmonar se a CDCO for desproporcionalmente reduzida em comparação com a CVF).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Esclerodermia (esclerodermia diabetorum e esclerodermia de Buschke)	<ul style="list-style-type: none"> • A maioria dos pacientes também tem diabetes. • Caracterizada pelo espessamento da pele, afetando o pescoço, costas, ombros e tronco. • Fenômeno de Raynaud e envolvimento do órgão interno ausentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • A radiografia torácica não mostra evidências de doença pulmonar intersticial. • Os TFPs não mostram evidências de doença pulmonar intersticial ou hipertensão da artéria pulmonar associada à esclerodermia (os TFPs indicam a hipertensão pulmonar se a CDCO for desproporcionalmente reduzida em comparação com a CVF). • Anticorpos antitopoisomerase I e FAN negativos.
Fibrose sistêmica nefrogênica/dermopatia fibrosante nefrogênica	<ul style="list-style-type: none"> • Ocorre em pacientes com comprometimento renal, geralmente doença renal em estágio terminal (DRET). Associada à administração de gadolínio. • As alterações na pele podem ser indistinguíveis da esclerodermia, mas o fenômeno de Raynaud geralmente está ausente. • Pode ter fibrose do órgão interno. 	<ul style="list-style-type: none"> • A radiografia torácica não mostra evidências de doença pulmonar intersticial. • Os TFPs não mostram evidências de doença pulmonar intersticial ou hipertensão da artéria pulmonar associada à esclerodermia. Os TFPs indicam hipertensão pulmonar se a CDCO for desproporcionalmente reduzida em comparação com a CVF. • Anticorpos antitopoisomerase I e FAN negativos. Anticorpo antiácido ribonucleico (RNA) de polimerase III negativo (não há correlação com a fibrose sistêmica nefrogênica e a presença deste autoanticorpo). • A biópsia da pele tem achados patológicos distintos que o diferenciam da esclerodermia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Acrodermatite crônica atrofiante	<ul style="list-style-type: none"> • Associadas à infecção por <i>Borrelia</i>. • Tem uma evolução cronicamente progressiva, causando atrofia da pele. • Favorece os membros inferiores e geralmente é simétrica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Responde a antibióticos. • A radiografia torácica não mostra evidências de doença pulmonar intersticial. • Os TFPs não mostram evidências de doença pulmonar intersticial ou hipertensão da artéria pulmonar associada à esclerodermia (os TFPs indicam a hipertensão pulmonar se a CDCO for desproporcionalmente reduzida em comparação com a CVF). • Anticorpos antitopoisomerase I e FAN negativos.

Abordagem passo a passo do tratamento

As metas do tratamento são baseadas na distribuição do envolvimento do órgão. O tratamento é voltado aos processos patológicos potencialmente reversíveis (por exemplo, inflamação ativa ou vasoconstrição) e tem como objetivo minimizar o comprometimento funcional do paciente.

A história médica, o exame físico, os exames laboratoriais e estudos de imagem que possibilitam o diagnóstico inicial fornecem muitas das informações necessárias para determinar a distribuição do envolvimento do órgão. Testes funcionais (por exemplo, testes de função pulmonar [TFPs]) e estudos de imagens adicionais (por exemplo, tomografia computadorizada [TC] de alta resolução e ecocardiografia) podem ser necessários para determinar a distribuição, gravidade e natureza dos processos relacionados à esclerodermia, antes de desenvolver um plano de tratamento.

É comum descrever os tratamentos para esclerodermia de acordo com o envolvimento do sistema. No entanto, uma vez que a esclerodermia pode se manifestar em uma variedade de sistemas corporais, os pacientes individuais podem precisar de tratamentos multimodais. É necessária a consulta com um especialista.

Fenômeno de Raynaud sem úlceras digitais

O tratamento do fenômeno de Raynaud é importante para evitar a progressão para a ulceração digital. O objetivo é a vasodilatação. O tratamento de primeira linha inclui evitar estímulos (por exemplo, clima frio). Outros métodos simples incluem:

- Terapia de relaxamento
- Exercícios para a mão
- Biofeedback
- Abandono do hábito de fumar.

Não há evidências para essas medidas simples. Se as medidas conservadoras falharem, são adicionados os bloqueadores de canal de cálcio de di-hidropiridina. Os bloqueadores de canal de cálcio são um tratamento eficaz nesses pacientes.^{[25] 1[C]}[Evidence](#) Os agentes antiplaquetários (por exemplo, aspirina) ou para a redução da viscosidade do sangue (por exemplo, pentoxifilina) também podem ser usados isolados ou adicionados ao tratamento com um bloqueador dos canais de cálcio.

Os nitratos tópicos podem ser experimentados a seguir, nas pessoas com sintomas persistentes, em associação com qualquer terapia existente. No entanto, a combinação de agentes pode resultar em efeitos adversos inaceitáveis, particularmente a hipotensão. Isso pode exigir a descontinuação de um tratamento.

Fenômeno de Raynaud com desenvolvimento de úlcera digital

Se o fenômeno de Raynaud tornar-se mais grave e a ulceração digital ocorrer, vários tratamentos podem ser usados para promover a vasodilatação máxima. Além dos tratamentos mencionados acima, também estão incluídos:

- Inibidores de fosfodiesterase-5 (PDE-5)
- Antagonistas do receptor de endotelina 1 (ARE)
- Agonistas da prostaciclina (no Reino Unido e Europa, os agonistas da prostaciclina são aprovados para esta indicação e podem ser usados antes do inibidor de PDE-5 ou AREs).

Geralmente, apenas um agente desses grupos é usado em um dado momento, pois uma combinação provavelmente será intolerável. O tratamento é fornecido por um especialista. Os medicamentos para o manejo do fenômeno de Raynaud com ulceração não são todos aprovados em certos países, mas são usados como padrão de cuidados. Esses agentes podem ser adicionados à terapia existente, mas é necessário observar a pressão arterial (PA) sistêmica com cuidado para evitar a hipotensão.

A evidência sobre inibidores do PDE-5 para a síndrome de Raynaud secundária é bastante fraca.[26] [27] [28] A sildenafil pode ser útil para diminuir o desenvolvimento de novas úlceras.[29] Algumas evidências dão suporte ao uso de bosentana (um antagonista do receptor de endotelina 1), particularmente em pessoas com úlceras múltiplas ou recorrentes.[30] 2[B]Evidence Os testes da função hepática devem ser monitorados frequentemente nos pacientes ao longo do tratamento com antagonista do receptor de endotelina 1.

Agonistas da prostaciclina, como iloprost (inalado ou por infusão intravenosa),[31] epoprostenol (infusão intravenosa) ou treprostinil (infusão subcutânea ou intravenosa) podem ser usados. O epoprostenol intravenoso (IV) pode ser adequado para o tratamento de curto prazo se outras medidas falharem e o iloprost IV não estiver disponível. Um monitoramento cuidadoso e rigoroso da pressão arterial e da frequência cardíaca é necessário durante a titulação da infusão. Os efeitos adversos são cefaleia e náuseas. Uma infusão de curto prazo não deve ser administrada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, pois essa afecção pode piorar abruptamente uma vez que a infusão seja interrompida.

O tratamento da ferida da ulceração é necessário, junto com o manejo da dor. Paracetamol ou tramadol pode ser usado inicialmente. O uso de narcóticos deve ser evitado se possível, mas pode se tornar necessário. Qualquer infecção secundária complicadora exige tratamento imediato com antibióticos.

A simpatectomia digital é o tratamento de último recurso em pessoas com fenômeno de Raynaud grave com ulceração. O procedimento é difícil nesta população de pacientes. Ele deve ser realizado apenas por cirurgiões experientes no manejo de pacientes com esclerodermia.

Envolvimento generalizado da pele (por exemplo, ressecamento, espessamento, prurido)

Os emolientes são usados para tratar o ressecamento da pele, mas os cremes devem ser usados com frequência e podem ter um efeito limitado. A ciclofosfamida foi o único agente que demonstrou algumas evidências de benefícios para a melhora no espessamento da pele.[32] [33] 3[B]Evidence A seleção cuidadosa de pacientes com doença difusa inicial e rapidamente progressiva pode ter a razão mais alta de risco/benefício. Esses pacientes devem ser encaminhados ao especialista em esclerodermia para as decisões sobre o tratamento. A razão de risco/benefício precisa ser considerada com cuidado em cada paciente. No entanto, em uma reanálise de um ensaio clínico de metotrexato versus placebo, o uso do metotrexato foi associado à melhora nos escores de pele e à avaliação global física.[34] Para pacientes com grave comprometimento de pele e doença interna de órgão, particularmente doença pulmonar intersticial, quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células-tronco demonstrou melhorar a sobrevida livre de eventos em longo prazo. No entanto, essa abordagem terapêutica está associada a uma maior mortalidade relacionada ao tratamento que a ciclofosfamida intravenosa isolada no primeiro ano após o tratamento.[35]

O prurido pode causar desconforto no início da doença, antes do surgimento do espessamento da pele. Os tratamentos usados incluem emolientes, corticosteroides tópicos e corticosteroides orais de baixa dose. Os anti-histamínicos orais geralmente oferecem benefício limitado. Esse sintoma geralmente melhora com o tempo.

Envolvimento gastrointestinal

A pirose e a disfagia estão entre os sintomas mais comuns descritos na esclerodermia. A alteração da motilidade esofágica e a incompetência do esfíncter esofágico inferior podem ser observadas. O tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é importante, tanto para o conforto do paciente como para evitar complicações como estenose, úlceras esofágicas, metaplasia de Barrett e pneumonite de aspiração. Os inibidores da bomba de prótons são essenciais para o tratamento eficaz. Os sintomas leves são tratados com inibidores da bomba de prótons. Modificações do estilo de vida também são recomendadas, incluindo recomendações para:

- Evitar alimentar-se 2 a 3 horas antes de deitar
- Evitar tomar cafeína e bebidas carbonatadas
- Elevar a cabeceira da cama.

Se houver náuseas, distensão abdominal pós-prandial e saciedade precoce, a gastroparesia e/ou a alteração da motilidade intestinal são prováveis. Isso pode ser avaliado com um estudo de esofagografia baritada. Agentes pró-motilidade como eritromicina de dose baixa, azitromicina ou domperidona podem ser úteis.[36] Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente aumentado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Como consequência, as agências recomendam que a domperidona seja usada apenas no tratamento de sintomas de náuseas e vômitos e não mais para o tratamento de afecções como pirose, distensão abdominal ou desconforto estomacal. Os riscos e benefícios devem ser levados em consideração antes do uso desse medicamento para essa indicação off-label. Ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.[37] A octreotida é usada nos casos graves que não respondem a outros agentes pró-motilidade. As possíveis desvantagens incluem efeitos inibidores no esvaziamento gástrico, secreção pancreática e contratilidade da vesícula biliar. A metoclopramida não é mais recomendada pela European Medicines Agency para o tratamento de afecções crônicas como a gastroparesia.[38]

As complicações da perda de peso não intencional com diarreia são um sinal de supercrescimento bacteriano e má absorção e devem ser tratadas com antibióticos.[36]

Os pacientes que foram diagnosticados com ectasia vascular antral gástrica (EVAG) precisam de encaminhamento e manejo em um centro especializado. Eles podem precisar de transfusões episódicas em alguns casos crônicos, porém o sangramento raramente é agudo e maciço. A coagulação endoscópica com sonda de calor, sonda de ouro, coagulação por plasma de argônio ou laserterapia oblitera a ectasia vascular e pode reduzir o grau de sangramento.

Envolvimento musculoesquelético (crepitações tendíneas, sinovite e miopatia)

O tratamento da sinovite e das crepitações com metotrexato semanal e prednisolona de dose baixa pode ser bastante eficaz. O metotrexato pode ser problemático nos pacientes com doença pulmonar intersticial e deve ser usado com cuidado. Embora as complicações pulmonares sejam incomuns, o metotrexato poderia causar confusão diagnóstica neste cenário. O leflunomida, outro medicamento modificador da doença, é uma alternativa em pacientes com doença pulmonar.

Outra manifestação musculoesquelética da esclerodermia é a miosite inflamatória, que é diferenciada da miopatia da esclerodermia pela presença de fraqueza (geralmente nos músculos proximais) e os achados anormais da eletromiografia (EMG)/estudo de condução nervosa e biópsia do músculo. O tratamento para a miosite inflamatória inclui corticoterapia. Um agente para poupar corticosteroides como o metotrexato pode ser adicionado se necessário. O encaminhamento deve ser feito a um especialista em esclerodermia.

O tratamento da artrite inflamatória ocorre, como em outras formas de artrite inflamatória, com agentes como metotrexato e corticosteroides de dose baixa.

Doença pulmonar intersticial

Qualquer paciente com evidência de doença pulmonar deve ser encaminhado a um especialista para avaliar a doença pulmonar progressiva. Nem todos os pacientes de esclerodermia com doença pulmonar restritiva inicial vão evoluir. Nenhum tratamento é necessário se houver resultados estáveis da função pulmonar. Uma TC de alta resolução do tórax inicial deve ser realizada para estabelecer o diagnóstico de doença pulmonar intersticial e pode ser repetida se os volumes pulmonares ou o status funcional estiverem declinando.

O tratamento com ciclofosfamida tem benefícios para estabilizar a função pulmonar e a dispneia em pacientes com envolvimento pulmonar.[33] 4[A]Evidence A adição do corticosteroide de baixa dose pode ser benéfica e alguns pacientes podem se beneficiar com a azatioprina após um ciclo de ciclofosfamida.[39] O tratamento com imunossupressão deve ser ponderado contra os riscos significativos da terapia: principalmente, o risco elevado de infecções. Isso é mais bem avaliado por um especialista. Se a ciclofosfamida for usada, a broncoscopia pode ser necessária antes do início do tratamento, para descartar infecção. Além disso, a contagem leucocitária deve ser monitorada 2 semanas após a infusão de ciclofosfamida, e a análise da urina deve ser monitorada quanto ao desenvolvimento de hematúria.

Micofenolato é uma terapia alternativa para a doença pulmonar intersticial relacionada à ES e parece ser mais bem tolerado, com menos toxicidade, que a ciclofosfamida.[40] Alguns pacientes podem se beneficiar de um ensaio clínico de micofenolato como terapia de primeira linha em vez de ciclofosfamida, ou micofenolato como terapia adjuvante após um ciclo de ciclofosfamida.[41]

A avaliação para a oxigenoterapia contínua deve ser feita de acordo com as diretrizes locais. O encaminhamento para o transplante de pulmão deve ser feito para um envolvimento pulmonar que não cede ao tratamento. As taxas de sobrevida após o transplante pulmonar são semelhantes a aquelas de fibrose pulmonar idiopática e hipertensão pulmonar (sobrevida de 50% a 60% em 5 anos).[42] [43]

Envolvimento renal

A doença renal grave e com risco de vida se desenvolve em 10% a 15% dos pacientes de esclerodermia e foi a maior causa de mortalidade antes da introdução dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Os pacientes em risco mais alto são aqueles com doença difusa inicial. A consulta a um reumatologista/especialista em esclerodermia e um nefrologista é exigida se houver suspeita de crise renal esclerodérmica. Os pacientes com doença difusa inicial devem receber instruções rigorosas sobre o monitoramento da pressão arterial, porque o início precoce do tratamento é essencial para impedir a insuficiência renal irreversível.[44] 5[C]Evidence

A crise renal esclerodérmica é caracterizada por:

- Início de insuficiência renal aguda
- Início abrupto de hipertensão moderada/acentuada
- Sedimento urinário frequentemente normal, ou que revela apenas proteinúria leve com algumas células ou cilindros
- Anemia hemolítica microangiopática.

A hipertensão é tratada com inibidores da ECA, ajustada até a dose máxima permitida e tolerada. Uma diminuição leve na taxa de filtração glomerular (TFG; cerca de 10%) com o início do tratamento com o inibidor da ECA não deve causar alarme ou a descontinuação do tratamento. O objetivo é estabelecer uma pressão arterial (PA) absolutamente normal, para otimizar as chances de recuperação renal. Os inibidores da ECA são muito eficazes na redução da PA, porém outros agentes anti-hipertensivos podem ser adicionados após uma administração máxima de inibição da ECA. Há muitos e variados agentes que podem ser usados. Mais especificamente, os bloqueadores de canal de cálcio são apropriados; geralmente um antagonista do receptor de angiotensina II deve ser evitado, junto com a dose máxima do inibidor de ECA, para evitar a hipercalcemia. Os betabloqueadores não seletivos também devem ser evitados se piorarem o fenômeno de Raynaud. A prednisona (prednisolona) (15 mg/dia ou mais) foi associada a um risco elevado de crise renal, portanto deve ser evitada se possível.[45] [46] A ciclosporina também foi relatada como fator desencadeante de crise renal, portanto seu uso também deve ser evitado em todas as pessoas com esclerodermia.

A crise renal normotensa pode ocorrer em uma minoria dos pacientes e tende a ser menos passível de uma intervenção bem-sucedida.[45] [47] [48]

Derrame pericárdico ou tamponamento cardíaco

Derrames pericárdicos pequenos e assintomáticos podem ocorrer se houver envolvimento cardíaco, e devem ser observados. A prednisolona oral deve ser administrada para pacientes com derrames pericárdicos causando sintomas acentuados. Esses pacientes correm o risco de evoluir para tamponamento cardíaco. Eles precisam do monitoramento rigoroso da PA e da função renal, porque a crise renal esclerodérmica pode ser precipitada por corticosteroides em altas doses. Os inibidores da ECA podem ser instituídos para impedir a crise renal esclerodérmica. Os pacientes com tamponamento devem receber uma janela pericárdica e corticosteroides sistêmicos.

Hipertensão arterial pulmonar

As complicações muitas vezes exigem o manejo simultaneamente ao tratamento geral, e devem ser monitoradas. Particularmente importantes são a identificação precoce e o manejo da hipertensão da artéria pulmonar.

A identificação precoce da hipertensão pulmonar é crucial, com ecocardiogramas periódicos para o rastreamento nos pacientes adequados.[49] [50] e o cateterismo cardíaco direito para confirmar o diagnóstico. Múltiplos tratamentos estão disponíveis atualmente, incluindo antagonistas receptores da endotelina (bosentana, ambrisentana, macitentan), inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil, tadalafila, vardenafila),[51] riociguat e agonistas da prostaciclina (iloprost, treprostinil, epoprostenol).[52] [53] Algumas medicações para hipertensão arterial pulmonar demonstraram melhorar o tempo da caminhada de 6 minutos e/ou tempo de piora clínica.[54] A oxigenoterapia também pode ser exigida. Os pacientes que não responderem ao tratamento médico devem ser encaminhados a um transplante pulmonar duplo.[42]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
crise renal esclerodérmica		
	1a	inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)
	mais	terapia anti-hipertensiva adicional
	2a	diálise ou transplante renal
tamponamento cardíaco		
	1a	janela pericárdica + prednisolona oral
	adjunto	profilaxia com inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)

Em curso (resumo)		
Fenômeno de Raynaud: sem úlceras		
	1a	modificação do estilo de vida
	adjunto	bloqueador dos canais de cálcio
	adjunto	aspirina ou pentoxifilina
■ resposta inadequada ao tratamento inicial, ausência de úlceras	mais	nitrito tópico
Fenômeno de Raynaud: com desenvolvimento de úlcera digital		
	1a	inibidor da fosfodiesterase-5 ou inibidor do receptor da endotelina 1 + mudanças de estilo de vida
	adjunto	bloqueador dos canais de cálcio conforme tolerado
	adjunto	aspirina ou pentoxifilina
	adjunto	nitrito tópico conforme tolerado
	mais	cuidados com a ferida e analgesia
	2a	agonista da prostaciclina + mudanças de estilo de vida
	adjunto	bloqueador dos canais de cálcio conforme tolerado
	adjunto	aspirina ou pentoxifilina

Em curso		(resumo)
	adjunto	nitrato tópico conforme tolerado
	mais	cuidados com a ferida e analgesia
	3a	simpatectomia digital + cuidados com a ferida e analgesia
envolvimento generalizado da pele		
■ com prurido	1a	emoliente tópico
	mais	corticosteroide oral em dose baixa ou corticosteroide tópico
■ com espessamento	adjunto	anti-histamínico oral
	adjunto	ciclofosfamida
	adjunto	metotrexato
	adjunto	quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células-tronco
Envolvimento gastrointestinal		
■ com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	1a	aconselhamento sobre o estilo de vida associado a inibidor da bomba de prótons
■ com gastroparesia e/ou alteração da motilidade do intestino	1a	agentes procinéticos
	adjunto	antibióticos
■ com ectasia vascular antral gástrica	1a	coagulação endoscópica + transfusão de sangue
miopatia		
■ sem fraqueza	1a	observação
■ com fraqueza associada	1a	corticosteroide oral + monitoramento rigoroso da pressão arterial (PA)
	adjunto	agente poupador de corticosteroide
sinovite, crepitação tendínea ou artrite inflamatória		
	1a	corticosteroide oral em dose baixa
	adjunto	metotrexato ou leflunomida
doença pulmonar intersticial		
	1a	observação ± terapia de imunomodulação
	adjunto	corticosteroide oral em dose baixa
	adjunto	azatioprina

Em curso		(resumo)	
		adjunto	oxigenoterapia contínua
		adjunto	encaminhamento para transplante de pulmão
derrame pericárdico			
	■ não causando sintomas acentuados	1a	observação
	■ causando sintomas acentuados	1a	prednisolona oral + monitoramento rigoroso da pressão arterial (PA)
hipertensão arterial pulmonar			
		1a	antagonista do receptor da endotelina ou inibidor da fosfodiesterase-5 ou agonista da prostaciclina ou riociguat
		adjunto	oxigênio suplementar
		adjunto	encaminhamento para transplante de pulmão

Opções de tratamento

Agudo

crise renal esclerodérmica

1a

inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)

Opções primárias

» **captopril**: 12.5 a 25 mg por via oral duas a três vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta

OU

» **enalapril**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta

OU

» **enalaprilate**: 0.625 a 1.25 mg por via intravenosa a cada 6 horas inicialmente, aumentar de acordo com a resposta

OU

» **lisinopril**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta

» A doença renal grave e com risco de vida se desenvolve em 10% a 15% dos pacientes com esclerodermia.

» A crise renal esclerodérmica é caracterizada por: início da insuficiência renal aguda; início abrupto de hipertensão moderada ou acentuada; um sedimento urinário normal ou que revela apenas uma proteinúria leve com poucas células ou cilindros; e anemia hemolítica microangiopática.

» Os corticosteroides de dose alta são associados ao risco elevado de crise renal.[45] [46]

» Os pacientes são tratados com inibidores da ECA ajustados até a dose máxima permitida e tolerada. A progressão agressiva da dose pode ser necessária. Consulte um especialista para obter orientação adicional sobre a progressão da dose.

» A crise renal normotensa pode ocorrer em uma minoria dos pacientes e tende a ser menos

Agudo

- passível de uma intervenção bem-sucedida.[45]
[47] [48]
- mais** **terapia anti-hipertensiva adicional**
- » O objetivo é estabelecer uma pressão arterial (PA) absolutamente normal, para otimizar as chances de recuperação renal.
 - » Os inibidores da ECA são muito eficazes na redução da PA, mas outros agentes anti-hipertensivos podem ser adicionados após a administração máxima da inibição da ECA.
 - » Há muitos agentes que podem ser usados. Os bloqueadores de canal de cálcio são apropriados; geralmente um bloqueador do receptor de angiotensina deve ser evitado, junto com a dose máxima do inibidor de ECA, para evitar a hipercalemia; os betabloqueadores não seletivos também devem ser evitados se piorarem o fenômeno de Raynaud.
 - » A crise renal normotensa pode ocorrer em uma minoria dos pacientes e tende a ser menos passível de uma intervenção bem-sucedida.[45]
[47] [48]
- 2a** **diálise ou transplante renal**
- » A diálise pode ser necessária apenas temporariamente.
 - » A função renal pode se recuperar para níveis que não exigem mais a diálise, se a PA for bem controlada.
 - » Transplante renal é geralmente bem tolerado, com a crise renal esclerodérmica raramente recorrendo após o transplante.
 - » A crise renal normotensa pode ocorrer em uma minoria dos pacientes e tende a ser menos passível de uma intervenção bem-sucedida.[45]
[47] [48]

tamponamento cardíaco

- 1a** **janela pericárdica + prednisolona oral**
- Opções primárias**
- » **prednisolona:** 10 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar a dose se não houver resposta mas usar pela menor duração possível
 - » O desenvolvimento do tamponamento exige uma janela pericárdica aguda juntamente com a administração de prednisolona.

Agudo

» Há um risco de crise renal esclerodérmica com essa dose de prednisolona, portanto a PA deve ser monitorada rigorosamente.

» Os inibidores da ECA podem ser iniciados de maneira profilática se a PA tolerar, embora existam poucos dados que possam dar suporte a isso.

adjunto **profilaxia com inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)**

Opções primárias

» **captopril**: 12.5 a 25 mg por via oral duas a três vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta

OU

» **enalapril**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta

OU

» **enalaprilate**: 0.625 a 1.25 mg por via intravenosa a cada 6 horas inicialmente, aumentar de acordo com a resposta

OU

» **lisinopril**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta

» Os inibidores da ECA podem ser iniciados de maneira profilática (para reduzir o risco de crise renal esclerodérmica associado às doses altas de corticosteroide) se a PA tolerar, embora existam poucos dados que possam dar suporte a isso.

Em curso

Fenômeno de Raynaud: sem úlceras

1a **modificação do estilo de vida**

» O tratamento de primeira linha inclui medidas conservadoras, como evitar a exposição ao frio. Outros métodos simples incluem terapia de relaxamento, exercícios para a mão, biofeedback e abandono do hábito de fumar, mas não há evidências para essas medidas.^[26]

adjunto **bloqueador dos canais de cálcio**

Em curso

Opções primárias

» **anlodipino**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

OU

» **nifedipino**: 30 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 90 mg/dia

» Os bloqueadores de canal de cálcio de di-hidropiridina (por exemplo, anlodipino, nifedipino) podem ser usados se as medidas conservadoras estiverem falhando. Foi observado que tais bloqueadores são um tratamento eficaz para esses pacientes.^[25] [1\[C\]Evidence](#)

» É necessário tomar cuidado com a titulação, porque a PA pode se tornar muito baixa.

» Iniciar o medicamento antes de dormir pode minimizar os efeitos adversos. É melhor iniciar com doses mínimas para evitar a hipotensão.

adjunto **aspirina ou pentoxifilina**

Opções primárias

» **aspirina**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pentoxifilina**: 400 mg por via oral duas a três vezes ao dia

» A aspirina (um agente antiplaquetário) ou pentoxifilina (um agente de redução da viscosidade do sangue) pode ser usada isolada ou adicionada ao tratamento existente com um bloqueador dos canais de cálcio.

mais **nitrato tópico**

Opções primárias

» **nitroglicerina transdérmica**: adesivo de 0.1 mg/hora por 12 horas seguido por intervalo de 12 horas inicialmente, aumentar a dose de acordo com a resposta, máximo de 0.8 mg/hora

» Usado em associação com os agentes de primeira linha quando a resposta é inadequada.

■ **resposta inadequada ao tratamento inicial, ausência de úlceras**

Em curso

» A combinação de agentes pode resultar em efeitos adversos inaceitáveis (particularmente, hipotensão), exigindo a descontinuação de uma das terapias existentes.

Fenômeno de Raynaud: com desenvolvimento de úlcera digital

1a inibidor da fosfodiesterase-5 ou inibidor do receptor da endotelina 1 + mudanças de estilo de vida

Opções primárias

» **sildenafil**: 20 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **bosentana**: peso <40 kg: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia; peso >40 kg: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente por 4 semanas, seguidos por 125 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **ambrisentana**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, seguidos por 10 mg uma vez ao dia

» Pode ser usado para tratar o fenômeno de Raynaud grave com ulceração digital.

» Pode ser adicionado ao tratamento existente, mas é necessário cuidado para evitar a hipotensão. A terapia existente pode precisar ser descontinuada.

» Pode ser fornecido apenas para um tratamento de curto prazo. A avaliação da hipertensão pulmonar deve ser realizada antes do início. Pode ser necessário continuar o tratamento indefinidamente, se houver hipertensão pulmonar.

» Geralmente, apenas um agonista da prostaciclina, sildenafil, tadalafila ou um inibidor receptor da endotelina 1 seria usado em um dado momento.

» A evidência sobre inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) para a síndrome de

Em curso

Raynaud secundária é bastante fraca.[26] [27] [28] A sildenafil pode ser útil para diminuir o desenvolvimento de novas úlceras.[29] Algumas evidências dão suporte ao uso de bosentana (um antagonista do receptor de endotelina 1), particularmente em pessoas com úlceras múltiplas ou recorrentes.[30] 2[B]Evidence

» Os testes da função hepática devem ser monitorados nos pacientes ao longo do tratamento com o antagonista do receptor da endotelina 1 (bosentana e ambrisentana).

» As medidas conservadoras, como evitar a exposição ao frio, são o padrão para todos os pacientes com Raynaud, mas não há evidências para essas medidas.[26]

adjunto **bloqueador dos canais de cálcio conforme tolerado**

Opções primárias

» **anlodipino**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

OU

» **nifedipino**: 30 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 90 mg/dia

» Os bloqueadores de canal de cálcio de di-hidropiridina (por exemplo, anlodipino, nifedipino) podem ser um tratamento existente em pessoas que apresentam agudamente o fenômeno de Raynaud grave e a ulceração.

» O tratamento existente pode ser continuado, mas apenas se tolerado.

» É necessário cuidado para observar a PA sistêmica para evitar hipotensão, que pode ocorrer na combinação de tratamentos vasodilatadores.

adjunto **aspirina ou pentoxifilina**

Opções primárias

» **aspirina**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pentoxifilina**: 400 mg por via oral duas a três vezes ao dia

Em curso

» A aspirina (um agente antiplaquetário) ou pentoxifilina (um agente de redução da viscosidade do sangue) pode ser um tratamento existente em pessoas que apresentam agudamente o fenômeno de Raynaud grave e a ulceração.

» O tratamento existente pode ser continuado, mas apenas se tolerado.

» É necessário cuidado para observar os efeitos adversos.

adjunto nitrato tópico conforme tolerado**Opções primárias**

» **nitroglicerina transdérmica**: adesivo de 0.1 mg/hora por 12 horas seguido por intervalo de 12 horas inicialmente, aumentar a dose de acordo com a resposta, máximo de 0.8 mg/hora

» Os nitratos tópicos podem ser um tratamento existente em pessoas que apresentam agudamente o fenômeno de Raynaud grave e a ulceração.

» Ele pode ser continuado. No entanto, a combinação de agentes pode resultar em efeitos adversos inaceitáveis, particularmente relacionados à hipotensão. Isso pode exigir sua descontinuação.

mais cuidados com a ferida e analgesia**Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4 a 6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

Opções secundárias

» **tramadol**: 50 mg por via oral (liberação imediata) a cada 6 horas quando necessário, máximo de 400 mg/dia

» As medidas de suporte incluem cuidados com a ferida, manejo da dor e tratamento de qualquer infecção secundária da ferida.

2a agonista da prostaciclina + mudanças de estilo de vida**Opções primárias**

» **iloprost**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

Em curso

» **epoprostenol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Agonistas da prostaciclina intravenosa, como iloprostá,[31] epoprostenol ou treprostinila, podem ser usados para tratar o fenômeno de Raynaud grave com ulceração digital. O iloprostá intravenoso (IV) pode ser considerado como agente de primeira linha no Reino Unido e Europa, onde está disponível e aprovado para essa indicação.

» Pode ser adicionado ao tratamento existente, mas é necessário observar a PA para evitar a hipotensão.

» A internação é necessária para a infusão intravenosa contínua.[31]resistente.

» O epoprostenol (infusão intravenosa) pode ser usado se outros agentes forem ineficazes. Os efeitos adversos limitantes comuns são a cefaleia e náuseas. Um monitoramento rigoroso e cuidadoso da pressão arterial e da frequência cardíaca é necessário durante a titulação da infusão.

» A terapia intravenosa (por exemplo, epoprostenol) não deve ser administrada como infusão de curto prazo para portadores de hipertensão pulmonar.

» As medidas conservadoras, como evitar a exposição ao frio, são o padrão para todos os pacientes com Raynaud, mas não há evidências para essas medidas.[26]

adjunto **bloqueador dos canais de cálcio conforme tolerado**

Opções primárias

» **anlodipino**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

OU

» **nifedipino**: 30 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 90 mg/dia

» Os bloqueadores de canal de cálcio de di-hidropiridina (por exemplo, anlodipino, nifedipino) podem ser um tratamento existente

Em curso

em pessoas que apresentam agudamente o fenômeno de Raynaud grave e a ulceração.

» O tratamento existente pode ser continuado, mas apenas se tolerado.

» É necessário cuidado para observar a PA sistêmica para evitar hipotensão, que pode ocorrer na combinação de tratamentos vasodilatadores.

adjunto aspirina ou pentoxifilina**Opções primárias**

» **aspirina:** 75 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pentoxifilina:** 400 mg por via oral duas a três vezes ao dia

» A aspirina (um agente antiplaquetário) ou pentoxifilina (um agente de redução da viscosidade do sangue) pode ser um tratamento existente em pessoas que apresentam agudamente o fenômeno de Raynaud grave e a ulceração.

» O tratamento existente pode ser continuado, mas apenas se tolerado.

» É necessário cuidado para observar os efeitos adversos.

adjunto nitrato tópico conforme tolerado**Opções primárias**

» **nitroglicerina transdérmica:** adesivo de 0.1 mg/hora por 12 horas seguido por intervalo de 12 horas inicialmente, aumentar a dose de acordo com a resposta, máximo de 0.8 mg/hora

» Os nitratos tópicos podem ser um tratamento existente em pessoas que apresentam agudamente o fenômeno de Raynaud grave e a ulceração.

» Ele pode ser continuado. No entanto, a combinação de agentes pode resultar em efeitos adversos inaceitáveis, particularmente relacionados à hipotensão. Isso pode exigir sua descontinuação.

mais cuidados com a ferida e analgesia**Opções primárias**

Em curso

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4 a 6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

Opções secundárias

» **tramadol**: 50 mg por via oral (liberação imediata) a cada 6 horas quando necessário, máximo de 400 mg/dia

» As medidas de suporte incluem cuidados com a ferida, manejo da dor e tratamento de qualquer infecção secundária da ferida.

3a simpatectomia digital + cuidados com a ferida e analgesia**Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4 a 6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

Opções secundárias

» **tramadol**: 50 mg por via oral (liberação imediata) a cada 6 horas quando necessário, máximo de 400 mg/dia

» Para úlceras refratárias que não respondem a outras modalidades.

» A simpatectomia digital é difícil nesta população de pacientes, e deve ser realizada apenas por cirurgiões experientes em esclerodermia.

» Dados limitados para dar suporte à eficácia.

» As medidas de suporte incluem cuidados com a ferida, manejo da dor e tratamento de qualquer infecção secundária da ferida.

envolvimento generalizado da pele

envolvimento generalizado da pele

1a emoliente tópico

» Usado para tratar o ressecamento da pele, mas deve ser usado com frequência e tem apenas um efeito limitado.

■ com prurido

mais corticosteroide oral em dose baixa ou corticosteroide tópico**Opções primárias**

» **prednisolona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Em curso

» **hidrocortisona tópica:** (0.5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **fluocinolona tópica:** (0.025 a 0.01%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

OU

» **fluticasona tópica:** (0.05%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

OU

» **hidrocortisona tópica:** (0.2%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

OU

» **prednicarbato tópico:** (0.1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

OU

» **alclometasona tópica:** (0.05%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

OU

» **desonida tópica:** (0.05%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

» Tratamentos que podem ser benéficos incluem prednisolona de baixa dose ou um creme de corticosteroide tópico (efeito dura algumas horas, portanto deve ser usado antes de dormir). Doses de prednisolona de 15 mg ou acima devem ser evitadas, devido ao risco elevado de precipitar a crise renal.[45] [46] Doses de prednisolona ainda mais baixas devem ser usadas com cuidado, porque podem contribuir com um risco elevado de crise renal.

» Há numerosas opções de corticosteroides tópicos. Inicialmente, o creme de hidrocortisona de venda livre (0.5%) pode ser iniciado uma ou duas vezes ao dia. Caso não seja eficaz, então pode ser usada, uma ou duas vezes ao dia, uma preparação de baixa a média concentração como fluocinolona acetona 0.025%, propionato de fluticasona 0.05%, valerato de hidrocortisona 0.2%, prednicarbato 0.1%, dipropionato de alclometasona 0.05%, desonida 0.05%, fluocinolona acetona 0.01%.

Em curso

» As áreas deterioradas da pele podem se tornar secundariamente infectadas.

» O prurido geralmente melhora. Ele é pior na doença difusa inicial.

adjunto anti-histamínico oral**Opções primárias**

» **cetirizina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **desloratadina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **difenidramina**: 25-50 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **fexofenadina**: 60 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **levocetirizina**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **loratadina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

» Os anti-histamínicos orais geralmente oferecem benefício limitado. Um anti-histamínico pode ser usado para o prurido, mas pode causar torpor. Não há motivo médico algum para escolher um ou outro, exceto que a difenidramina é a mais sedativa. A combinação desses produtos com pseudoefedrina deve ser evitada por causa da natureza vasoconstritora da pseudoefedrina, que pode piorar o fenômeno de Raynaud. Além disso, é necessário cuidado se houver comprometimento renal.

■ **com espessamento****adjunto ciclofosfamida****Opções primárias**

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Em curso

» A ciclofosfamida foi o único tratamento considerado benéfico, porém é usada com hesitação por causa de seus efeitos adversos.[32] [33] 3[B]Evidence

» O encaminhamento deve ser feito a um especialista em esclerodermia.

adjunto metotrexato**Opções primárias**

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Em uma reanálise de um ensaio clínico de metotrexato versus placebo, o uso do metotrexato foi associado à melhora nos escores de pele e na avaliação global física.[34]

» O encaminhamento deve ser feito a um especialista em esclerodermia.

adjunto quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células-tronco

» Para indivíduos com grave comprometimento de pele e doença interna de órgão, particularmente doença pulmonar intersticial, quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células-tronco demonstrou melhorar a sobrevida livre de eventos em longo prazo. No entanto, essa abordagem terapêutica está associada a uma maior mortalidade relacionada ao tratamento que a ciclofosfamida intravenosa isolada no primeiro ano após o tratamento.[35]

» O encaminhamento deve ser feito a um especialista em esclerodermia.

Envolvimento gastrointestinal

■ **com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)**

1a

aconselhamento sobre o estilo de vida associado a inibidor da bomba de prótons**Opções primárias**

» **esomeprazol**: 40 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **omeprazol**: 20 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

Em curso

» **lansoprazol**: 30 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **rabeprazol**: 20 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **pantoprazol**: 40 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

OU

» **dexlansoprazol**: 30 mg por via oral uma vez ao dia

» Os sintomas leves incluem refluxo decorrente da alteração da motilidade esofágica.

» O aconselhamento sobre o estilo de vida inclui: não se alimentar 2 a 3 horas antes de deitar, evitar cafeína e bebidas carbonatadas e elevar a cabeceira da cama.

» O aconselhamento é fornecido junto com os inibidores da bomba de prótons.

» O tratamento é geralmente vitalício.

» O dexlansoprazol não está disponível no Reino Unido.

■ **com gastroparesia e/ou alteração da motilidade do intestino**

1a

agentes procinéticos

Opções primárias

» **eritromicina**: 100-150 mg por via oral quatro vezes ao dia

OU

» **azitromicina**: 400 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **domperidona**: 10 mg por via oral três vezes ao dia por um máximo de 7 dias, máximo de 30 mg/dia

OU

» **octreotida**: 50 microgramas por via subcutânea ao deitar

Em curso

» Se houver náuseas, distensão abdominal pós-prandial e saciedade precoce, a gastroparesia e/ou a alteração da motilidade intestinal são prováveis. Isso pode ser avaliado com um estudo de esofagografia baritada.

» Agentes pró-motilidade como eritromicina de dose baixa, azitromicina ou domperidona podem ser úteis.[36]

» Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente aumentado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Como consequência, as agências recomendam que a domperidona seja usada apenas no tratamento de sintomas de náuseas e vômitos e não mais para o tratamento de afecções como pirose, distensão abdominal ou desconforto estomacal. Os riscos e benefícios devem ser levados em consideração antes do uso desse medicamento para essa indicação off-label. Ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.[37]

» A octreotida é usada nos casos graves que não respondem a outros agentes pró-motilidade. As possíveis desvantagens incluem efeitos inibidores no esvaziamento gástrico, secreção pancreática e contratilidade da vesícula biliar.

adjunto antibióticos

Opções primárias

» **cefalexina**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia

-e-

» **metronidazol**: 250 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **minociclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

Em curso

OU

» amoxicilina/ácido clavulânico: 875 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» tetraciclina: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia

OU

» doxiciclina: 50-100 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» norfloxacino: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» cloranfenicol: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia

OU

» rifaximina: 400 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» nitazoxanida: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

» Nos pacientes com alteração da motilidade do intestino, as complicações da perda de peso não intencional com diarreia são um sinal de supercrescimento bacteriano e má absorção e devem ser tratadas com antibióticos.[36]

» A duração do tratamento é de 7 a 21 dias.

» Nitazoxanida e rifaximina não estão disponíveis no Reino Unido.

■ com ectasia vascular antral gástrica

1a

coagulação endoscópica + transfusão de sangue

Em curso

- » Também conhecida como estômago em melancia.
- » Transfusões episódicas são exigidas em alguns casos crônicos, porém o sangramento agudo ou maciço é raro.
- » A coagulação endoscópica com sonda de calor, sonda de ouro, coagulação por plasma de argônio ou laserterapia oblitera a ectasia vascular e pode reduzir o grau de sangramento.

miopatia

■ sem fraqueza

1a

observação

- » As enzimas musculares elevadas sem fraqueza muscular progressiva são relativamente comuns e são chamadas de miopatia da esclerodermia.
- » A melhor opção é a observação, uma vez que nenhum tratamento específico é necessário.

■ com fraqueza associada

1a

corticosteroide oral + monitoramento rigoroso da pressão arterial (PA)**Opções primárias**

» **prednisolona**: 20-60 mg por via oral uma vez ao dia, diminuir a dose gradualmente conforme o quadro clínico permitir

» A miosite inflamatória pode ser observada em um subconjunto de pacientes com esclerodermia e é diferenciada da miopatia da esclerodermia com base na presença de fraqueza (geralmente nos músculos proximais) e os achados típicos da eletromiografia (EMG)/ estudo de condução nervosa e biópsia do músculo.

» Pacientes com miosite inflamatória podem ter anticorpos anti-PM/Scl e anti-Sm/RNP.

» O encaminhamento deve ser feito a um especialista em esclerodermia.

» O tratamento inclui a corticoterapia, com o monitoramento cuidadoso da PA por causa do risco da crise renal da esclerodermia com os corticosteroides.[45] [46]

adjunto

agente poupador de corticosteroide**Opções primárias**

» **metotrexato**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

Em curso

-e-

» **ácido fólico**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **azatioprina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **micofenolato de mofetila**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **leflunomida**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

Opções secundárias

» **imunoglobulina humana normal**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» O metotrexato pode ser considerado um agente poupador de corticosteroides, para minimizar sua dose e permitir a redução precoce. Ele não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal.

» O metotrexato pode ser problemático nos pacientes com doença pulmonar intersticial, e deve ser usado com cuidado.

» Embora as complicações pulmonares do metotrexato sejam incomuns, ele poderia causar confusão diagnóstica neste cenário. O ácido fólico deve ser administrado diariamente para evitar os efeitos adversos em pessoas que tomam metotrexato.

» Azatioprina, micofenolato e leflunomida, outros medicamentos modificadores da doença, são alternativas em pacientes com doença pulmonar.

» A imunoglobulina intravenosa (IGIV) também pode ser usada em casos resistentes ao metotrexato.

sinovite, crepitação tendínea ou artrite inflamatória

Em curso

1a corticosteroide oral em dose baixa

Opções primárias

» **prednisolona**: 5 mg por via oral uma vez ao dia

» A presença de crepitações tendíneas é um sinal de prognóstico desfavorável. Esses pacientes devem ser avaliados inicialmente para os agentes imunomoduladores.

» A artrite inflamatória é observada em alguns pacientes.

» A sinovite pode ser difícil de identificar como independente do edema difuso da mão e do espessamento da pele sobrejacente.

» A dor da articulação na compressão ou aperto deve estar presente.

adjunto metotrexato ou leflunomida

Opções primárias

» **metotrexato**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-e-

» **ácido fólico**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **leflunomida**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» O metotrexato pode ser considerado um agente poupador de corticosteroides, para minimizar sua dose e permitir a redução precoce. Ele não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal.

» O metotrexato pode ser problemático nos pacientes com doença pulmonar intersticial, e deve ser usado com cuidado nesta população de pacientes.

» Embora as complicações pulmonares do metotrexato sejam incomuns, ele poderia causar confusão diagnóstica neste cenário. O ácido fólico deve ser administrado diariamente para evitar os efeitos adversos em pessoas que tomam metotrexato.

Em curso

» O leflunomida, outro medicamento modificador da doença, é uma alternativa em pacientes com doença pulmonar.

doença pulmonar intersticial

1a observação ± terapia de imunomodulação

Opções primárias

» **ciclofosfamida**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **micofenolato de mofetila**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

Opções secundárias

» **ciclofosfamida**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-e-

» **micofenolato de mofetila**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Testes de função pulmonar (TFPs) anuais (espirometria, volumes pulmonares e medição da capacidade de difusão) devem ser realizados sem que um tratamento seja necessário, se os resultados forem estáveis.

» O paciente deve ser encaminhado a um especialista se houver suspeita de doença pulmonar.

» A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax deve ser realizada para o declínio dos volumes pulmonares ou status funcional.

» Se a doença pulmonar intersticial ativa se desenvolver (alveolite, conforme indicado na TC de alta resolução), o único tratamento observado como benéfico é a ciclofosfamida. Isso é associado a efeitos adversos significativos.[33] 4[A]Evidence

» As decisões sobre o início da ciclofosfamida devem ser tomadas por um especialista em esclerodermia.

» A broncoscopia pode ser necessária antes do início do tratamento para descartar a infecção.

Em curso

» A contagem de leucócitos deve ser monitorada 2 semanas após a infusão de ciclofosfamida; a análise da urina deve ser monitorada para o desenvolvimento de hematúria.

» Alguns pacientes podem se beneficiar de um ensaio clínico de micofenolato como terapia de primeira linha em vez de ciclofosfamida, ou micofenolato como terapia adjuvante após um ciclo de ciclofosfamida.[41]

adjunto corticosteroide oral em dose baixa

Opções primárias

» **prednisolona**: 5 mg por via oral uma vez ao dia

» A adição do corticosteroide de dose baixa pode ter benefícios.[39]

adjunto azatioprina

Opções primárias

» **azatioprina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Alguns pacientes podem se beneficiar com azatioprina após um ciclo de ciclofosfamida.[39]

adjunto oxigenoterapia contínua

» A avaliação para a oxigenoterapia contínua deve ser feita de acordo com as diretrizes locais. Nos EUA, as recomendações da Health Care Financing Administration (HCFA) são usadas com base na saturação de oxigênio em repouso e com atividade.[55]

adjunto encaminhamento para transplante de pulmão

» O encaminhamento para o transplante de pulmão deve ser feito para um envolvimento pulmonar que não cede ao tratamento.

» As taxas de sobrevida são semelhantes a aquelas de fibrose pulmonar idiopática e hipertensão pulmonar: sobrevida de 50% a 60% em 5 anos.[42] [43]

derrame pericárdico

■ **não causando sintomas acentuados**

1a

observação

» Deve ser monitorado para os sintomas, que se baseiam na taxa de acúmulo do derrame.

Em curso

■ causando sintomas acentuados

1a

prednisolona oral + monitoramento rigoroso da pressão arterial (PA)

Opções primárias

» **prednisolona**: 10 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar a dose se não houver resposta mas usar pela menor duração possível

» O derrame pericárdico moderado causando sintomas e sinais acentuados (por exemplo, dispneia e pulso paradoxal) é um sinal de prognóstico insatisfatório, porque pode evoluir para o tamponamento.

» O tratamento ocorre com prednisolona, embora exista um risco de crise renal, portanto a PA requer um monitoramento rigoroso.

» Se não houver resposta a 10 mg de prednisolona, doses mais altas podem ser usadas pela duração mais curta possível, com um monitoramento cuidadoso da PA para a crise renal esclerodérmica.

hipertensão arterial pulmonar

1a

antagonista do receptor da endotelina ou inibidor da fosfodiesterase-5 ou agonista da prostaciclina ou riociguat

Opções primárias

» **sildenafil**: 20 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **vardenafila**: 10-15 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **bosentana**: peso <40 kg: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia; peso >40 kg: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente por 4 semanas, seguidos por 125 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

Em curso

» **ambrisentana**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, seguidos por 10 mg uma vez ao dia

OU

» **macitentana**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **iloprostá**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **epoprostenol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **treprostinil**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **riociguat**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A identificação precoce da hipertensão pulmonar é crucial, com ecocardiogramas periódicos para a triagem[49] [50] e o cateterismo cardíaco direito para confirmar o diagnóstico. Múltiplos tratamentos estão disponíveis atualmente, incluindo antagonistas receptores da endotelina (bosentana, ambrisentana, macitentana), inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil, tadalafila, vardenafila), [51] e agonistas da prostaciclina (iloprostá, treprostinil, epoprostenol).[52] [53]

» O tratamento com sildenafil ou tadalafila precisa ser continuado indefinidamente se houver hipertensão pulmonar.

» Geralmente, apenas um agonista da prostaciclina, um inibidor de fosfodiesterase ou um inibidor receptor da endotelina 1 seria usado em um dado momento. No entanto, a terapia combinada pode ser usada se houver deterioração clínica na vigência da monoterapia.[56] Consulte um especialista para orientação sobre combinações de medicamentos e doses.

Em curso

» No uso de agonistas da prostaciclina, é necessário cuidado para observar a PA, a fim de evitar a hipotensão.

» A internação é necessária para a infusão intravenosa.[31]

» O epoprostenol (infusão intravenosa) pode ser apropriado quando a internação for necessária. Os efeitos adversos limitantes comuns são a cefaleia e náuseas. O monitoramento contínuo de telemetria é necessário durante a titulação da infusão.

» A treprostinila (infusão subcutânea) exige internação. É essencial ter um acesso imediato a uma bomba de reserva, conjuntos de infusão e medicamentos para impedir as interrupções no tratamento, que podem ser fatais.

» A terapia contínua (por exemplo, epoprostenol e treprostinila) não deve ser administrada como infusão de curto prazo para portadores de hipertensão pulmonar.

» O riociguate é um medicamento por via oral para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar e para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). É um estimulador da guanilato ciclase solúvel, que resulta em vasodilatação.

» Algumas medicações para hipertensão arterial pulmonar demonstraram melhorar o tempo da caminhada de 6 minutos e/ou tempo de piora clínica.[54]

adjunto **oxigênio suplementar**

» A oxigenoterapia noturna pode ser necessária, com oxigênio suplementar fornecido durante o dia se houver dessaturação à atividade física.

adjunto **encaminhamento para transplante de pulmão**

» Os pacientes que não responderem ao tratamento médico (incluindo a terapia combinada) devem ser encaminhados para um transplante pulmonar duplo.[42]

Novidades

Inibidores de tirosina quinase

O imatinibe é um inibidor de tirosina quinase que é efetivo para o tratamento da leucemia mielogênica crônica e tumores do trato gastrointestinal. Embora tenha sido demonstrado que possui propriedades antifibróticas in vitro, os resultados preliminares foram decepcionantes, em parte devido a uma incidência de efeitos adversos superior ao esperado. O nintedanibe demonstrou reduzir o declínio funcional e a progressão da doença na fibrose pulmonar idiopática, mas a eficácia na doença pulmonar intersticial relacionada com a esclerose sistêmica ainda não foi estabelecida.^[57] Outros inibidores da tirosina quinase estão sendo estudados para utilização em potencial na esclerose sistêmica.

Pirfenidona

A pirfenidona demonstrou reduzir o declínio funcional e a progressão da doença na fibrose pulmonar idiopática, mas a eficácia na doença pulmonar intersticial relacionada com a esclerose sistêmica ainda não foi estabelecida.^[57]

Outros agentes

Vários outros imunossuppressores e biológicos estão presentes atualmente em ensaios clínicos de esclerose sistêmica para o tratamento do espessamento da pele ou da doença pulmonar intersticial, mas os resultados desses ensaios ainda não estão disponíveis.

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento da evolução clínica nos pacientes é recomendado a cada 3 a 6 meses para aqueles com doença inicial, e menos frequentemente (6-12 meses) para os portadores de uma doença estável e de longa duração. Os testes de função pulmonar (TFPs) anuais (com espirometria, volumes pulmonares e medição da capacidade de difusão) e ecocardiogramas devem ser realizados para avaliar a hipertensão da artéria pulmonar e a doença pulmonar intersticial. O nível de evidências para essas recomendações é a opinião dos especialistas, embora uma análise publicada em 2007 tenha proposto diretrizes semelhantes.^[61]

Outros testes são realizados conforme necessário e podem ser específicos dos tratamentos individuais usados. Testes da função hepática, hemograma completo e função renal exigem monitoramento durante o uso de agentes imunomoduladores. A contagem de leucócitos deve ser monitorada 2 semanas após a infusão de ciclofosfamida, e a urinálise é realizada durante o tratamento com ciclofosfamida para monitorar a cistite hemorrágica.

A prednisolona deve ser evitada em doses acima de 10 mg/dia, devido ao risco elevado de precipitar a crise renal. Se esse tratamento for necessário, deve ser reduzido o mais rapidamente possível e a pressão arterial (PA) exige um monitoramento rigoroso.

Quando os vasodilatadores são usados para o tratamento do fenômeno de Raynaud ou da ulceração digital, é necessário monitorar a PA quanto a hipotensão. Os testes da função hepática devem ser monitorados frequentemente nos pacientes ao longo do tratamento com alguns antagonistas do receptor de endotelina 1 (por exemplo, bosentana). O monitoramento contínuo por telemetria é necessário durante a titulação de uma infusão intravenosa de epoprostenol para Raynaud/úlceras digitais.

Instruções ao paciente

Precauções antirrefluxo. Os pacientes devem:

- Evitar refeições pesadas 4 horas antes de deitar
- Manter a cabeceira da cama elevada
- Evitar os alimentos que são fatores desencadeantes.

Prevenção de Raynaud. Os pacientes devem:

- Manter a temperatura central do corpo
- Proteger as mãos
- Minimizar o ato de coçar para evitar infecções secundárias
- Usar emolientes frequentes para o prurido
- Evitar fumar.

Os portadores de doença difusa inicial devem:

- Monitorar e registrar sua PA pelo menos semanalmente
- Medições acima de 140/90 mm/Hg ou aumentos acima da linha basal devem ser relatados.

Os pacientes podem encontrar informações úteis na Web. [\[American College of Rheumatology\]](#) [\[Scleroderma Foundation\]](#) [\[Raynaud's and Scleroderma Association\]](#) [\[Scleroderma Society\]](#)

O site do National Institutes of Health (NIH) fornece informações sobre os ensaios clínicos em curso. [\[National Institutes of Health: clinical trials\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
úlceras da pele (além da ulceração digital)	variável	alta
<p>Úlceras e infartos ocorrem principalmente por causa da isquemia.</p> <p>Úlceras sobre contraturas ou articulações são decorrentes da deterioração da pele esticada e do microtrauma repetitivo.</p>		
hipotireoidismo	variável	alta
<p>Geralmente a variante de Hashimoto.</p> <p>Rastreamento é recomendado pelo menos uma vez ao ano ou com sintomas sugestivos.</p>		
infecção secundária da pele	variável	média
<p>Pode ocorrer por causa do prurido excessivo ou úlceras infectadas; tratar com cuidado a ferida, antibióticos e tratamento do fenômeno de Raynaud se aplicável.</p> <p>Os sinais de infecção da ferida incluem exsudato purulento, flutuação ou sinais sistêmicos como febre ou calafrios. A avaliação da osteomielite também deve ser feita para úlceras digitais infectadas, usando radiografias simples ou ressonância nuclear magnética (RNM; mais sensível).</p> <p>Cobertura dupla para estafilococos e outros anaeróbios pode ser exigida para as úlceras digitais infectadas.</p> <p>Se as infecções não respondem às terapias de primeira linha, recomenda-se a consulta com um especialista em doenças infecciosas.</p> <p>A avaliação por um cirurgião experiente em desbridamento pode ser necessária para uma ferida infectada.</p>		
osteomielite	variável	média
<p>Pode ocorrer decorrente da pele infectada com a disseminação da infecção das úlceras.</p> <p>Uma complicação incomum da ulceração digital.</p> <p>Tratamento com antibióticos, desbridamento se necessário e tratamento do fenômeno de Raynaud.</p> <p>O tratamento por oxigenoterapia hiperbárica pode ser usado para os casos graves.^[60]</p>		
diarreia de má absorção, esteatorreia e perda de peso	variável	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>As complicações da perda de peso não intencional com diarreia são um sinal de supercrescimento bacteriano e má absorção e devem ser tratadas com antibióticos.[36]</p> <p>Devem ser suspeitas em pacientes com envolvimento do intestino delgado (tipicamente com distensão abdominal e constipação por causa do peristaltismo reduzido), com esses sintomas recentemente desenvolvidos.</p> <p>O diagnóstico é sustentado pelo teste do hidrogênio no ar expirado com glicose positiva. Os resultados do teste não são confiáveis se o paciente usar o inibidor da bomba de prótons.</p> <p>Esses pacientes podem precisar alternar os antibióticos de forma intermitente.</p> <p>A consulta a um especialista em trato gastrointestinal é necessária nesses casos.</p> <p>Após a antibioticoterapia, um agente pró-motilidade pode ser útil.</p>		
amputação digital	variável	média
<p>Pode ser autoamputação resultante da isquemia crônica, ou a amputação pode ser feita por causa da osteomielite decorrente de uma úlcera infectada que não cura.</p>		
secura	variável	média
<p>A xerostomia é manejada sintomaticamente com a ingestão frequente de líquidos e os cuidados dentais frequentes.</p> <p>Os agonistas muscarínicos, como a cevimelina, podem ser usados se os sintomas forem graves.</p> <p>A xeroftalmia pode ser tratada com gotas de soro fisiológico e os pacientes são encaminhados a um oftalmologista para um colírio de ciclosporina se os sintomas forem graves.</p> <p>As oclusões punctais também podem ser usadas para tratar a xeroftalmia.</p>		
hipotensão sintomática associada ao bloqueador dos canais de cálcio	variável	média
<p>Para evitar esse efeito adverso, a dose mais baixa possível deve ser usada inicialmente e administrada antes de deitar.</p> <p>A dose pode ser ajustada lentamente, conforme a pressão arterial (PA) permitir.</p>		
hipertensão da artéria pulmonar	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>A identificação precoce da hipertensão pulmonar é crucial, porque múltiplos tratamentos estão atualmente disponíveis.</p> <p>É necessário encaminhar para a avaliação por um especialista em hipertensão da artéria pulmonar, incluindo cateterismo cardíaco direito, antes do início do tratamento.</p> <p>O tratamento deve ser administrado de acordo com as diretrizes para o manejo da hipertensão pulmonar idiopática: por exemplo, do American College of Chest Physicians (ACCP).[54]</p> <p>O tratamento inclui antagonistas dos receptores da endotelina 1 (bosentana, ambrisentana, macitentan), inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil, tadalafila), prostaciclina por via inalatória (iloprost), treprostinil subcutânea ou epoprostenol intravenoso.</p> <p>Foi demonstrado que esses tratamentos têm benefícios clínicos nos pacientes com esclerodermia com hipertensão da artéria pulmonar.[59]</p>		
estenose esofágica	variável	baixa
<p>Necessária se o paciente tiver disfagia decorrente de estenose esofágica.</p> <p>Requer visualização radiográfica ou endoscópica para diagnosticar uma estenose, pois a disfagia pode ser decorrente da motilidade não sincronizada sem uma estenose fixa.</p> <p>A estenose deve ser suspeita na disfagia inicial ou no retardo do crescimento pômbero-estatural.</p> <p>As estenoses podem precisar da dilatação por balão endoscópico.</p>		
esôfago de Barrett	variável	baixa
<p>Uma alteração no epitélio escamoso do esôfago para o epitélio do tipo intestinal, com metaplasia na biópsia.</p> <p>Pode ocorrer como uma complicação de longo prazo da pirose.</p> <p>Portanto, é importante tratar a pirose precocemente.</p>		
pneumonia por aspiração	variável	baixa
<p>Pode ocorrer como uma complicação da estenose esofágica e disfagia. Requer uma avaliação da deglutição.</p> <p>Dispneia e tolerância reduzida ao exercício podem ser sintomas da aspiração crônica.</p>		
grave alteração da motilidade pangastrointestinal, com incapacidade de manter a nutrição	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Os pacientes com alteração da motilidade progressiva em todo o trato gastrointestinal podem precisar da hiperalimentação contínua como último recurso, se todos os outros métodos para tratar a alteração da motilidade falharam.</p> <p>O tratamento com um agente pró-cinético, bem como a avaliação do supercrescimento bacteriano, devem ser feitos antes do início.</p>		
arritmia cardíaca	variável	baixa
<p>O tratamento dependerá do tipo de arritmia diagnosticado e do quadro clínico do paciente.</p> <p>Os antiarrítmicos ou a inserção de um marca-passo podem ser necessários.</p> <p>Se os betabloqueadores forem usados, betabloqueadores seletivos são recomendados para não exacerbar os sintomas do fenômeno de Raynaud.</p> <p>Atenolol e metoprolol são agentes seletivos B1 que podem ser usados para algumas arritmias taquicárdicas.</p> <p>Diltiazem e verapamil podem ser usados no tratamento de arritmias quando for necessário evitar os betabloqueadores.</p> <p>Os pacientes com bloqueios parciais podem progredir repentinamente para o bloqueio cardíaco de terceiro grau, devido ao envolvimento cardíaco da esclerodermia.</p>		
fibrose hepática e cirrose associada ao tratamento com metotrexato	variável	baixa
<p>Ocorrem em casos de uso do metotrexato de longa duração.</p> <p>Os testes da função hepática devem ser monitorados a cada 3 a 4 meses.</p>		
neutropenia associada à ciclofosfamida	variável	baixa
<p>Para evitar esse efeito adverso, a dose mais baixa possível deve ser usada inicialmente.</p>		
cistite hemorrágica e câncer de bexiga associados à ciclofosfamida	variável	baixa
<p>A hidratação adequada é recomendada para impedir essa complicação. A profilaxia com mesna também é usada regularmente.</p> <p>A incidência é inferior no uso intravenoso, comparado com o tratamento oral.</p>		
pneumonite por hipersensibilidade associada ao tratamento com metotrexato	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Geralmente no início do ciclo do tratamento.</p> <p>Os pacientes podem apresentar tosse, hipóxia e infiltrados difusos na radiografia torácica.</p> <p>A infecção deve ser descartada e o metotrexato removido. Tratado com corticosteroides em altas doses.</p>		
infertilidade associada ao tratamento com ciclofosfamida	variável	baixa
<p>Risco reduzido com o tratamento intravenoso de pulso mensal devido a uma exposição menos cumulativa.</p> <p>Pode fornecer leuprorrelina análoga do GnRH no meio do ciclo menstrual e programar a infusão de ciclofosfamida para minimizar a exposição do ovário.</p> <p>Para os homens, o uso de um banco de espermatozoides deve ser abordado.</p>		

Prognóstico

Os portadores de esclerose sistêmica cutânea limitada têm um prognóstico melhor que aqueles com a forma difusa da doença. No entanto, alguns pacientes com doença limitada continuarão tendo um significativo envolvimento visceral, por isso a necessidade de monitoramento vigilante. As opções de tratamento muitas vezes resultam em efeitos adversos indesejáveis. Pode ser desafiador encontrar o equilíbrio entre os efeitos do tratamento e a supressão da doença. Por esse motivo, o tratamento com imunossupressão é usado sob condições definidas.

Considerando a esclerose sistêmica difusa, a maioria dos pacientes terá uma evolução progressiva inicial da fibrose da pele, seguida pela estabilização e depois a regressão. As crepitações tendíneas, que podem estar presentes nos estágios iniciais da doença difusa, são indicadoras de prognóstico desfavorável. Pacientes com crepitações tendíneas devem ser avaliados para a terapia imunossupressora, como o metotrexato, se forem persistentes e interferirem na função (por exemplo, atritos no tornozelo interferindo na deambulação).

A doença renal grave e com risco de vida se desenvolve em 10% a 15% dos pacientes de esclerodermia, geralmente, mas não exclusivamente, naqueles com esclerose sistêmica difusa. O risco de crise renal esclerodérmica é maior nos primeiros 5 anos da doença. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) devem ser iniciados precocemente nos pacientes com suspeita de crise renal e/ou para o tratamento da hipertensão essencial, para evitar os danos irreversíveis ao rim.

Os sintomas de pirose devem ser tratados precocemente para evitar as complicações de longo prazo, incluindo estenoses e metaplasia de Barrett.

A doença pulmonar intersticial ocorre nos primeiros anos após o início da doença e pode ser lentamente progressiva. Novamente, o risco é maior na doença difusa que na limitada, mas algumas pessoas

com doença cutânea limitada podem desenvolver uma doença pulmonar intersticial significativa. No entanto, pessoas com o anticorpo anticentrômero raramente desenvolvem a doença pulmonar intersticial progressiva, portanto é válido considerar o perfil do autoanticorpo ao determinar o monitoramento e o tratamento.

A hipertensão da artéria pulmonar pode ocorrer como uma manifestação tardia e inclui os pacientes com anticorpos anticentrômeros e também outros anticorpos específicos da esclerose sistêmica. Os pacientes podem apresentar queixas sutis, incluindo fadiga e tolerância reduzida a exercício. Os testes de função pulmonar (TFPs) anuais (com espirometria, volumes pulmonares e medição da capacidade de difusão) e ecocardiogramas devem ser realizados para a vigilância. O encaminhamento ao transplante pulmonar deve ser feito para um envolvimento pulmonar (doença pulmonar intersticial ou hipertensão arterial pulmonar) que não cede ao tratamento. As taxas de sobrevida na ES após o transplante pulmonar são semelhantes a daquelas de fibrose pulmonar idiopática e hipertensão pulmonar (sobrevida de 50% a 60% em 5 anos).^[42]

Sobrevida

A sobrevida média é de cerca de 12 anos após o diagnóstico,^[58] mas há uma ampla variação na sobrevida, refletindo a heterogeneidade na gravidade da doença. Na extremidade mais leve do espectro da doença, a sobrevida pode se aproximar à da população geral. Dados de estudos que utilizam as abordagens de tratamento contemporâneas não estão disponíveis.

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative

Publicado por: American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism

Última publicação em: 2013

Diretrizes de tratamento

Europa

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Publicado por: European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS)

Última publicação em: 2015

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)

Publicado por: EULAR Scleroderma Trials and Research group

Última publicação em: 2009

Recursos online

1. [American College of Rheumatology](#) (*external link*)
2. [Scleroderma Foundation](#) (*external link*)
3. [Raynaud's and Scleroderma Association](#) (*external link*)
4. [Scleroderma Society](#) (*external link*)
5. [National Institutes of Health: clinical trials](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Frequência e gravidade dos ataques vasoespasmódicos de Raynaud: há evidências de baixa qualidade de que, em comparação com o placebo, os bloqueadores de canal de cálcio (principalmente o nifedipino) podem ser mais eficazes para reduzir a frequência e a gravidade dos ataques vasoespasmódicos em 2 semanas, em pessoas com fenômeno de Raynaud secundário a esclerose sistêmica.

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

2. Taxa de desenvolvimento de novas úlceras digitais: há evidências de qualidade moderada de que, comparada com placebo, a bosentana pode ser mais eficaz para reduzir o número de novas úlceras digitais em pessoas com esclerodermia e histórico de ulceração digital nos últimos 12 meses, mas não para melhorar as taxas de cicatrização das úlceras.

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

3. Melhora nos sintomas de espessamento da pele: há evidências de qualidade moderada de que 1 ano de terapia com ciclofosfamida oral, em pessoas com doença pulmonar intersticial relacionada à esclerodermia, melhora os sintomas de espessamento da pele em comparação ao placebo.[33]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

4. Melhora da função pulmonar e dispneia: há evidências de alta qualidade de que 1 ano de terapia com ciclofosfamida oral está associado a um benefício significativo, porém modesto, na função pulmonar e dispneia em comparação ao placebo, em pessoas com doença pulmonar intersticial relacionada a esclerodermia. Há uma frequência mais alta de efeitos adversos da ciclofosfamida, em comparação ao placebo.[33]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

5. Melhora na função renal: há evidências de baixa qualidade de que o tratamento inicial com captopril em pacientes com esclerodermia e hipertensão e insuficiência renal combinadas pode resultar no controle da pressão arterial (PA) e na estabilização ou melhora da função renal em 1 ano. Outras complicações da esclerodermia ou efeitos adversos associados ao tratamento com o inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) podem ocorrer.[44]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, et al. Kelley's textbook of rheumatology. 7th Ed. Elsevier Saunders; 2005.
- Leroy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. Clin Exp Rheumatol. 1992;10:485-488. [Resumo](#)
- Wigley FM. Clinical practice: Raynaud's phenomenon. N Eng J Med. 2002;347:1001-1008. [Resumo](#)
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006;354:2655-2666. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Baron M, Bernier P, Côté LF, et al. Screening and therapy for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(suppl 58):S42-S46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Iudici M, van der Goes MC, Valentini G, et al. Glucocorticoids in systemic sclerosis: weighing the benefits and risks - a systematic review. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(suppl 76):157-165. [Resumo](#)
- Medsger TA, Masi AT, Rodnan GP, et al. Survival with systemic sclerosis: a life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. Ann Intern Med. 1971;75:369-376. [Resumo](#)
- Johnson SR, Brode SK, Mielniczuk LM, et al. Dual therapy in IPAH and SSc-PAH. A qualitative systematic review. Respir Med. 2012;106:730-739. [Resumo](#)

Referências

1. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013;72:1747-1755. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Hoffmann-Vold AM, Gunnarsson R, Garen T, et al. Performance of the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for systemic sclerosis (SSc) in large, well-defined cohorts of SSc and mixed connective tissue disease. J Rheumatol. 2015;42:60-63. [Resumo](#)
3. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, et al. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2015;54:1454-1458. [Resumo](#)
4. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets, and pathogenesis. J Rheumatol. 1988;15:202-205. [Resumo](#)
5. Mayes MD, Reveille JD. Epidemiology, demographics, and genetics. In: Clements P, Furst D, ed. Systemic sclerosis, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:89-93.

6. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:223-235. [Resumo](#)
7. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58:15-25. [Resumo](#)
8. Zhou X, Tan FK, Xiong M, et al. Monozygotic twins clinically discordant for scleroderma show concordance for fibroblast gene expression profiles. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3305-3314. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Kuwana M, Feghali CA, Medsger TA Jr, et al. Autoreactive T cells to topoisomerase I in monozygotic twins discordant for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1654-1659. [Resumo](#)
10. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1359-1362. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Tan FK, Stivers DN, Arnett FC, et al. HLA haplotypes and microsatellite polymorphisms in and around the major histocompatibility complex region in a Native American population with a high prevalence of scleroderma (systemic sclerosis). *Tissue Antigens.* 1999;53:74-80. [Resumo](#)
12. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:520-526. [Resumo](#)
13. Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, et al. *Kelley's textbook of rheumatology.* 7th Ed. Elsevier Saunders; 2005.
14. Assassi S, Radstake TR, Mayes MD, et al. Genetics of scleroderma: implications for personalized medicine? *BMC Med.* 2013;11:9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:11-30. [Resumo](#)
16. Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, et al. Development of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:634-641. [Resumo](#)
17. Leroy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:485-488. [Resumo](#)
18. Wigley FM. Clinical practice: Raynaud's phenomenon. *N Eng J Med.* 2002;347:1001-1008. [Resumo](#)
19. Turner R, Lipshutz W, Miller W, et al. Esophageal dysfunction in collagen vascular disease. *Am J Med Sci.* 1973;265:191-199. [Resumo](#)
20. Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1989;28:281-286. [Resumo](#)

21. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100:485-494. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Bryan C, Knight C, Black CM, et al. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2660-2665. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:841-860. [Resumo](#)
24. Clements PJ, Goldin JG, Kleerup EC, et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1909-1917. [Resumo](#)
25. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1841-1847. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Herrick A. Raynaud's phenomenon (secondary). *Clinical Evid*. 2008;pii:1125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907943/> (last accessed 10 August 2016). [Resumo](#)
27. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1475-1478. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2420-2428. [Resumo](#)
29. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1009-1015. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:32-38. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000953. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Valentini G, Paone C, La Montagna G, et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: an open prospective efficacy study in patients with early diffuse disease. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:35-38. [Resumo](#)
33. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-2666. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36:323-329. [Resumo](#)

35. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490-2498. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Baron M, Bernier P, Côté LF, et al. Screening and therapy for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(suppl 58):S42-S46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. European Medicines Agency. CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. April 2014. <http://www.ema.europa.eu> (last accessed 10 August 2016). [Texto completo](#)
38. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. July 2013. <http://www.ema.europa.eu> (last accessed 10 August 2016). [Texto completo](#)
39. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3962-3970. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:708-719. [Resumo](#)
41. National Institute for Health and Care Excellence. Scleroderma: oral mycophenolate. July 2014. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 10 August 2016). [Texto completo](#)
42. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3954-3961. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Shitrit D, Amital A, Peled N, et al. Lung transplantation in patients with scleroderma: case series, review of the literature, and criteria for transplantation. *Clin Transplant*. 2009;23:178-183. [Resumo](#)
44. Beckett VL, Donadio JV Jr, Brennan LA Jr, et al. Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: a prospective study. *Mayo Clin Proc*. 1985;60:763-771. [Resumo](#)
45. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1613-1619. [Resumo](#)
46. Iudici M, van der Goes MC, Valentini G, et al. Glucocorticoids in systemic sclerosis: weighing the benefits and risks - a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(suppl 76):157-165. [Resumo](#)
47. Medsger TA, Masi AT, Rodnan GP, et al. Survival with systemic sclerosis: a life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med*. 1971;75:369-376. [Resumo](#)

48. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1128-1134. [Resumo](#)
49. Tamborrini G, Distler O. Update in pulmonary hypertension associated with connective tissue diseases: a systematic literature review. *Dtsche Med Wochenschr.* 2008;133(suppl 6):S199-S202. [in German] [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, et al. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by the EPOSS group. *J Rheumatol.* 2010;37:105-115. [Resumo](#)
51. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Efficacy and safety of Vardenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension (EVALUATION) Study Group. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1723-1729. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Avouac J, Wipff J, Kahan A, et al. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:808-814. [Resumo](#)
53. Grünig E. Treatment of pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease. *Drugs.* 2012;72:1039-1056. [Resumo](#)
54. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2014;146:449-475. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. O'Donohue WJ. Home oxygen therapy. *Clin Chest Med.* 1997;18:535-545. [Resumo](#)
56. Johnson SR, Brode SK, Mielniczuk LM, et al. Dual therapy in IPAH and SSc-PAH. A qualitative systematic review. *Respir Med.* 2012;106:730-739. [Resumo](#)
57. Tzouvelekis A, Bonella F, Spagnolo P. Update on therapeutic management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:359-370. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2246-2255. [Resumo](#)
59. Beretta L, Scorza R, Del Papa N, et al. Bosentan improves functional class, pulmonary artery systolic pressure, and DLCO in scleroderma patients with pulmonary hypertension: a possible synergy with iloprost. *J Rheumatol.* 2006;33:1915-1916. [Resumo](#)
60. Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric oxygen: applications in infectious disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26:571-595. [Resumo](#)
61. Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J.* 2007;37:485-494. [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Polpas digitais sem úlceras

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas



Figura 2: Mão demonstrando esclerodactilia em flexão, pele brilhante dos dedos e telangiectasias

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas



Figura 3: Telangiectasias na mão

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas



Figura 4: Telangiectasias nos dedos

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas



Figura 5: Infarto da ponta do dedo

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas



Figura 6: Infarto da ponta do dedo

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas

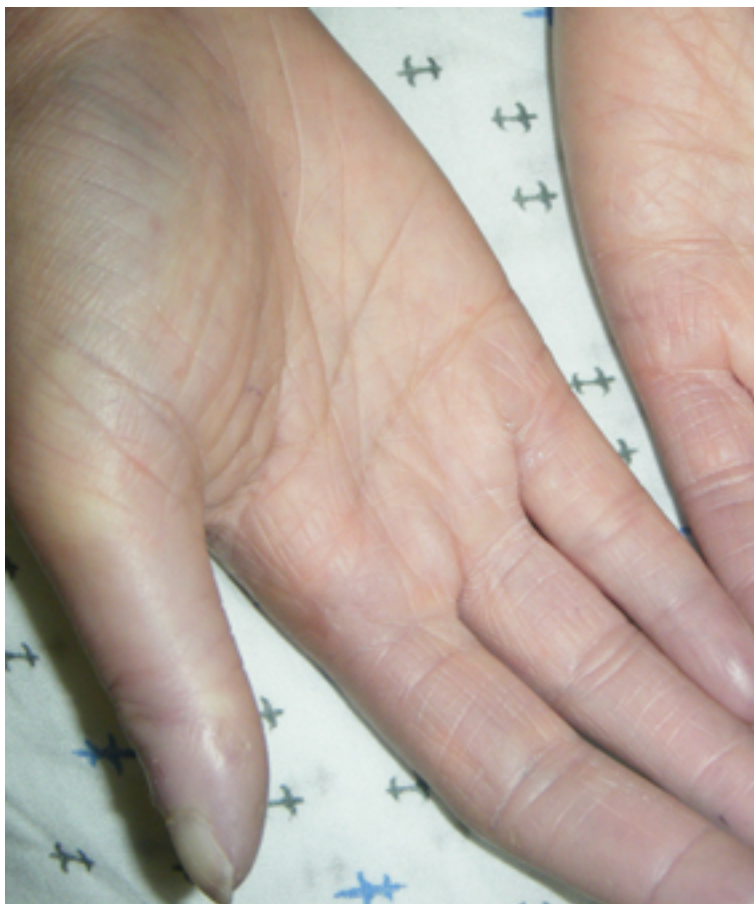


Figura 7: Mãos demonstrando o fenômeno de Raynaud

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas



Figura 8: Dedos demonstrando esclerodactilia em flexão, pele brilhante dos dedos e telangiectasias

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas



Figura 9: Esclerodactilia de estágio tardio com contraturas decorrentes do enrijecimento grave da pele

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas



Figura 10: Esclerodactilia de estágio tardio com contraturas decorrentes do enrijecimento grave da pele

Do acervo de Maureen D. Mayes, University of Texas

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 29, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Maureen D. Mayes, MD, MPH

Professor of Medicine

Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, University of Texas Health Science Center, Houston Medical School, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: MDM is an advisory board member for Boehringer-Ingelheim, Genentech and Astellas. She receives royalties from Oxford University Press for "The Scleroderma Book: A guide for patients and families". MDM is an author of a number of references cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr Maureen D. Mayes would like to gratefully acknowledge Dr Rajpreet K. Arora-Singh, a previous contributor to this monograph. RKA declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Mary Ellen Csuka, MD

Associate Professor of Medicine

Department of Rheumatology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI

DIVULGAÇÕES: MEC has been reimbursed by: Actelion International (and is a member of its speakers bureau); Encysive Pharmaceuticals; and MediQuest Therapeutics. She is local principal investigator for the SCOT trial, sponsored by NIH.

Jerry Molitor, MD, PhD

Associate Professor

Division of Rheumatic and Autoimmune Diseases, Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN

DIVULGAÇÕES: JM declares that he has no competing interests.

Bridget Griffiths, MD, FRCP(UK)

Consultant Rheumatologist

Department of Rheumatology, Freeman Hospital, Newcastle Upon Tyne, UK

DIVULGAÇÕES: BG declares that she has no competing interests.

Ariane L. Herrick, MD, FRCP

Reader in Rheumatology and Consultant Rheumatologist

Musculoskeletal Research Group, University of Manchester, Manchester, UK

DIVULGAÇÕES: ALH declares that she has no competing interests.