

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Centro de Pós-Graduação**

**Débora Cerqueira Calderaro**

**ESTUDO DE ALTERAÇÕES ESOFÁGICAS,  
ACHADOS SOROLÓGICOS, ASPECTOS  
DEMOGRÁFICOS E USO DE MEDICAMENTOS  
EM PACIENTES ACOMETIDOS POR  
ESCLEROSE SISTÊMICA**

Belo Horizonte  
2009

**Débora Cerqueira Calderaro**

**ESTUDO DE ALTERAÇÕES ESOFÁGICAS,  
ACHADOS SOROLÓGICOS, ASPECTOS  
DEMOGRÁFICOS E USO DE MEDICAMENTOS  
EM PACIENTES ACOMETIDOS POR  
ESCLEROSE SISTÊMICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Área de Concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luciana Dias Moretzsohn  
Universidade Federal de Minas Gerais

**Coorientador:** Prof. Dr. Marco Antônio Parreiras de  
Carvalho  
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG  
2009

Calderaro, Débora Cerqueira.  
C146e Estudo de alterações esofágicas, achados sorológicos, aspectos demográficos e uso de medicamentos em pacientes acometidos por esclerose sistêmica[manuscrito] . / Débora Cerqueira Calderaro. -- Belo Horizonte: 2009.  
75f.  
Orientadora: Luciana Dias Moretzsohn.  
Co-orientador: Marco Antônio Parreiras de Carvalho.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. Escleroderma Sistêmico. 2. Esofagite. 3. Esôfago de Barrett. 4. Transtornos de Motilidade Esofágica. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Moretzsohn, Luciana Dias. II. Carvalho, Marco Antonio Parreiras de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. IV. Título  
NLM: WR 260

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Ronaldo Tadêu Pena

**Vice-reitora:** Prof<sup>a</sup>. Heloísa Maria Murgel Starling

**Pró-reitor de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Elizabeth Ribeiro da Silva

**Pró-reitor de Pesquisa:** Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

## **FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretor:** Prof. Francisco José Penna

**Vice – diretor:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Carlos Faria Santos Amaral

**Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Joel Alves Lamounier

## **DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

**Chefe:** Prof. José Carlos Bruno da Silveira

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

**Coordenador:** Prof. Carlos Faria Santos Amaral

### **COLEGIADO**

Prof. Carlos Faria Santos Amaral (coordenador)

Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (subcoordenadora)

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Nilton Alves de Resende

Prof<sup>a</sup>. Suely Meireles Rezende

Prof<sup>a</sup>. Valéria Azeredo Passos

Elizabete Rosária de Miranda (Representante Discente)

## **AGRADECIMENTOS**

Antes de quaisquer outras pessoas que contribuíram de várias formas para a realização deste trabalho, devo eterna gratidão a todos os pacientes que dele participaram e, portanto, são os principais responsáveis por sua existência.

Meu muitíssimo obrigada também à Dr<sup>a</sup>. Luciana Dias Moretzsohn, minha orientadora, e ao Dr. Marco Antônio Parreiras de Carvalho, meu coorientador, por acreditarem, apoiarem e concordarem em participar deste estudo.

Agradeço a todos os funcionários e aos médicos residentes e preceptores dos Serviços de Reumatologia e Instituto Alfa de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste estudo em todas as suas fases, desde a sua idealização até sua redação final.

Devo agradecimentos também aos meus pais, Elza e Francisco, aos meus irmãos, Raquel e Daniel, ao meu amor lindo, Micael, a seu filhotinho, pequeno Micael, e a todos os amigos e demais familiares, que sempre estiveram presentes, com seu apoio, amor, carinho e compreensão. Desculpem-me os longos períodos de ausência. Eles foram necessários para a realização desta pesquisa e a finalização de mais esta etapa.

Ainda, gostaria de agradecer a todos os colegas de trabalho que, ao permitirem uma enorme flexibilidade de meus horários, através de trocas de plantões ou mudanças de turnos de trabalho, possibilitaram a coleta de dados e a frequência às disciplinas da pós-graduação.

## RESUMO

A esclerose sistêmica é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada por anormalidades estruturais e funcionais de pequenos vasos sanguíneos e fibrose da pele e órgãos internos. O envolvimento esofágico ocorre em 50% a 90% dos pacientes e apresenta-se sob a forma motilidade anormal do corpo esofágico e esfíncter esofágico inferior hipotônico, diagnosticados através da manometria do esôfago. Essas anormalidades predisõem ao refluxo gastroesofágico e suas complicações, como esofagite erosiva, estenose esofágica, Esôfago de Barrett e adenocarcinoma esofágico, diagnosticadas pela endoscopia digestiva alta. O objetivo deste estudo foi avaliar anormalidades manométricas e endoscópicas do esôfago e seus determinantes, em pacientes com esclerose sistêmica acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. Esses pacientes tiveram seus prontuários médicos revisados e foram submetidos à realização de entrevista clínica, manometria esofágica e endoscopia digestiva alta. As anormalidades manométricas foram classificadas da seguinte maneira: o ponto de corte para a pressão do esfíncter esofágico inferior foi 14 mmHg. Anormalidades da motilidade esofágica foram diagnosticadas quando menos de 80% das ondas peristálticas foram propagadas. O Esôfago de Barrett foi diagnosticado quando anormalidades endoscópicas foram confirmadas pelo achado histológico de metaplasia intestinal. Valores de P menores que 0,05 foram considerados significativos. Vinte e oito pacientes foram incluídos, sendo 71% do sexo feminino, com médias de idade e duração da doença de 46,4 e 12,0 anos, respectivamente. A forma difusa da esclerose sistêmica foi diagnosticada em 39% dos pacientes. Os sintomas de disfagia, pirose e regurgitação estavam presentes em, respectivamente, 71%, 43% e 61% dos pacientes. A manometria esofágica estava alterada em 86% dos pacientes: hipocontratilidade de corpo esofágico distal ou hipotonia de esfíncter esofágico inferior ocorreram em, respectivamente, 82% e 39% dos pacientes. O esôfago proximal não apresentou anormalidades. Um paciente apresentou estudo manométrico compatível com acalásia de esôfago. Quatro (14%) pacientes tiveram diagnóstico endoscópico de esofagite erosiva e um (3,6%) de esôfago de Barrett. A alta frequência de anormalidades manométricas confirmou a prevalência de anormalidades esofágicas em pacientes esclerodérmicos. A acalásia já foi raramente descrita nesses pacientes. O tratamento com nifedipina não influenciou os achados manométricos. Esofagite erosiva e hipotonia de esfíncter esofágico inferior foram mais frequentes nos pacientes do sexo masculino, confirmando relatos prévios. Esofagite erosiva foi mais frequente em pacientes em tratamento com cimetidina, o que pode associar-se ao seu

uso, nessa população, em doses baixas ou ao fato desta medicação ser menos eficaz para o tratamento desses pacientes, o que necessita confirmação por novos estudos. A esofagite erosiva ocorreu em menor frequência que a relatada em pesquisas realizadas em outros países, mas foi semelhante a estudo brasileiro prévio. A ausência de associação entre os achados manométricos e endoscópicos provavelmente se deve ao pequeno número de pacientes incluídos. As variáveis demográficas e sorológicas foram semelhantes às descritas para outras populações e a ausência de associação entre elas e as alterações esofágicas corrobora alguns estudos prévios. A falta de associação entre o uso de nifedipina e as alterações manométricas demanda a realização de novos estudos, já que pode ter implicações terapêuticas. Outras pesquisas avaliando a frequência da esofagite erosiva em brasileiros com esclerose sistêmica são necessários e, se confirmada sua menor frequência, seus determinantes deverão ser avaliados.

**Palavras-chave:** Escleroderma Sistêmico. Transtornos da Motilidade Esofágica. Esofagite Péptica. Esôfago de Barrett.

## ABSTRACT

Systemic sclerosis is a multisystem disease of unknown etiology characterized by functional and structural abnormalities of small blood vessels, and fibrosis of the skin and internal organs. Esophageal involvement affects 50 to 90% of patients and is characterized by abnormal motility and hypotonic lower esophageal sphincter, diagnosed by esophageal manometry. These abnormalities predispose to gastro-esophageal reflux and its complications, erosive esophagitis, erosions, bleeding, stenosis, Barrett's esophagus and adenocarcinoma, better evaluated by upper endoscopy. The aim of this study was the evaluation of esophageal manometric and endoscopic abnormalities, and its determinants, in systemic sclerosis patients from Rheumatology Department of Clinics Hospital of Federal University in Minas Gerais, Brazil. They underwent medical records review, clinical interview and esophageal manometry and endoscopy. Manometric abnormalities were graded as follows: the normal cutoff level for lower esophageal sphincter pressure is 14 mmHg. Patients with less than 80% of peristaltic waves propagated were considered to have abnormal peristalsis. Barrett's esophagus was diagnosed when endoscopic abnormalities were confirmed by histological findings of intestinal metaplasia. P-values less than 0.05 were considered significant. Twenty eight patients were included: 71% were women, with medium age and disease duration of 46.4 and 12.0 years. Cutaneous diffuse systemic sclerosis occurred in 39% of patients. Dysphagia, pyrosis and regurgitation were present in 71%, 43% and 61% of patients. Manometry revealed esophageal body hypomotility and hypotonic lower esophageal sphincter, respectively, in 82% and 39% of patients. Proximal esophagus was normal. One patient presented esophageal achalasia. Four (14%) patients presented erosive esophagitis and one (3.6%), Barrett's esophagus. Manometric and endoscopic findings did not correlate, as most of clinical and serological variables evaluated. The high frequency of manometric abnormalities confirmed the frequency of esophageal abnormalities in systemic sclerosis patients. Achalasia has been rarely described in these patients. Treatment with Nifedipine had no influence in manometric findings. Most clinical and serological variables did not correlate with esophageal abnormalities. Esophagitis and hypotonic inferior esophageal sphincter were more frequent in male patients, as previously reported, or in patients taking cimetidine. The association between cimetidine and the increased occurrence of esophagitis may be explained by the fact it was used in low doses or because this drug is not efficient for treating these patients and must be confirmed by other studies. Erosive esophagitis was less common than reported internationally, but similar to another Brazilian study. The lack of association between



manometric and endoscopic findings probably is due to the little number of patients included. Clinical and serological variables are the same described for other populations. The lack of correlation between them and esophageal abnormalities confirms some other studies findings. The lack of association between Nifedipine use and manometric findings must be evaluated by other studies, as it has therapeutic issues in these patients. Other studies are warranted for the evaluation of the frequency of erosive esophagitis in Brazilian systemic sclerosis patients and, if they confirm its lower occurrence, its determinants shall be searched.

**Key words:** Scleroderma, Systemic. Esophageal Motility Disorders. Esophagitis, Peptic. Barrett Esophagus.

## LISTA DE TABELAS

1-	Classificação de Los Angeles da esofagite erosiva.....	33
2-	Características demográficas da população avaliada .....	45
3-	Achados manométricos esofágicos na população estudada .....	46
4-	Características demográficas, sorológicas, presença de sintomas esofágicos, uso de medicamentos antissecretores e alterações endoscópicas e manométricas do esôfago dos pacientes com esofagite erosiva (n=4).....	48
5-	Frequência de anticorpos antinuclear, antitopoisomerase I e anticentrômero na população avaliada .....	49
6-	Associação entre esofagite erosiva, hipotonia de esfíncter esofágico inferior e hipocontratilidade em corpo esofágico distal e gênero dos pacientes.....	50
7-	Uso de medicamentos antissecretores e ocorrência de esofagite erosiva ou esôfago de Barrett .....	51
8-	Influência do tratamento com nifedipina nos achados manométricos .....	52
9-	Alterações manométricas em pacientes com anticorpos antitopoisomerase I <i>versus</i> anticentrômero .....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACA:	anticentrômero
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
AINE:	anti-inflamatórios não-esteróides
ANA:	anticorpos antinucleares
Anti-SCL 70:	antitopoisomerase I
Comp. EEI:	comprimento de esfíncter esofágico inferior intra-abdominal
CREST:	calcinose, fenômeno de Raynaud, comprometimento esofágico, esclerodactilia, telangiectasia
CVF:	capacidade vital forçada
DLCO:	difusão pulmonar do monóxido de carbono
DRGE:	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EB:	esôfago de Barrett
EDA:	endoscopia digestiva alta
EE:	esofagite erosiva
EEI:	esfíncter esofágico inferior
EES:	esfíncter esofágico superior
ES:	esclerose sistêmica
ESD:	esclerose sistêmica difusa
ESL:	esclerose sistêmica limitada
EUA:	Estados Unidos da América
DIP:	doença intersticial pulmonar
GEPRO:	grupo de esclerose sistêmica do projeto pronuclear da Sociedade Brasileira de Reumatologia
HLA:	antígeno de histocompatibilidade principal
HP:	hipertensão pulmonar
H2RA:	antagonistas dos receptores H2 da histamina
IBP:	inibidores de bombas de prótons
IMC:	índice de massa corporal
NS:	não significativo
PEEI:	pressão de esfíncter esofágico inferior
PEES:	pressão de esfíncter esofágico superior
RGE:	refluxo gastroesofágico
TCAR:	tomografia computadorizada de alta resolução
TGI:	trato gastrointestinal
UFMG:	Universidade Federal de Minas Gerais
UNICAMP:	Universidade de Campinas

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1</b>	<b>Delimitação do assunto</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>Esclerose sistêmica – definição e etiopatogenia</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>Epidemiologia da esclerose sistêmica</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Diagnóstico e classificação da esclerose sistêmica</b> .....	<b>16</b>
<b>2.4</b>	<b>Comprometimento orgânico na esclerose sistêmica</b> .....	<b>17</b>
2.4.1	Acometimento da pele na esclerose sistêmica .....	18
2.4.2	Acometimento vascular na esclerose sistêmica.....	18
2.4.3	Acometimentos articular, músculo-esquelético e neurológico na esclerose sistêmica .....	19
2.4.4	Acometimento cardíaco na esclerose sistêmica .....	19
2.4.5	Acometimento pulmonar na esclerose sistêmica.....	19
2.4.6	Acometimento geniturinário na esclerose sistêmica .....	20
2.4.7	Esclerose sistêmica e risco de neoplasias.....	21
2.4.8	Tratamento da esclerose sistêmica .....	21
2.4.9	Acometimento do trato gastrintestinal na esclerose sistêmica.....	23
<b>2.5</b>	<b>Acometimento esofágico na esclerose sistêmica</b> .....	<b>25</b>
2.5.1	Características clínicas e complicações .....	27
2.5.2	Propedêutica complementar .....	31
2.5.3	Associação com a doença intersticial pulmonar.....	34
2.5.4	Associação com raça, classificação da esclerose sistêmica e autoanticorpos .....	35
2.5.5	Tratamento do acometimento esofágico na esclerose sistêmica ....	36
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>38</b>
<b>4</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>Pacientes</b> .....	<b>39</b>
4.1.1	Critérios de inclusão.....	39

4.1.2	Critérios de exclusão .....	39
<b>4.2</b>	<b>Métodos.....</b>	<b>39</b>
4.2.1	Análise de dados de prontuários .....	39
4.2.2	Exame clínico.....	40
4.2.3	Manometria esofágica .....	40
4.2.4	Endoscopia digestiva alta .....	42
4.2.5	Análise estatística.....	43
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
<b>5.1</b>	<b>Características demográficas.....</b>	<b>45</b>
<b>5.2</b>	<b>Prevalência de sintomas de disfagia, pirose e regurgitação .....</b>	<b>46</b>
<b>5.3</b>	<b>Frequência de alterações manométricas de hipocontratilidade de corpo esofágico distal e hipotonia de esfíncter esofágico inferior ....</b>	<b>46</b>
<b>5.4</b>	<b>Evidências endoscópicas de esofagite erosiva e esôfago de Barrett e hérnia hiatal .....</b>	<b>47</b>
<b>5.5</b>	<b>Ocorrência de autoanticorpos antinuclear, antitopoisomerase I e anticentrômero .....</b>	<b>49</b>
<b>5.6</b>	<b>Frequência do uso de drogas procinéticas, antissecretoras (antagonistas dos receptores H2 da histamina ou inibidores de bombas de prótons) e vasodilatadoras .....</b>	<b>49</b>
<b>5.7</b>	<b>Associações entre características demográficas, sorológicas, presença de sintomas esofágicos e tratamento medicamentoso da população avaliada e a ocorrência de alterações manométricas e endoscópicas do esôfago.....</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>6.1</b>	<b>Características demográficas.....</b>	<b>54</b>
<b>6.2</b>	<b>Prevalência de sintomas de disfagia, pirose e regurgitação .....</b>	<b>54</b>
<b>6.3</b>	<b>Frequência de alterações manométricas de hipocontratilidade de corpo esofágico distal e hipotonia de esfíncter esofágico inferior ....</b>	<b>54</b>
<b>6.4</b>	<b>Evidências endoscópicas de esofagite erosiva e esôfago de Barrett.....</b>	<b>55</b>
<b>6.5</b>	<b>Ocorrência de autoanticorpos antinuclear, antitopoisomerase I e anticentrômero .....</b>	<b>57</b>

<b>6.6</b>	<b>Frequência do uso de drogas procinéticas, antissecretoras (antagonistas dos receptores H2 da histamina ou inibidores de bombas de prótons) e vasodilatadoras .....</b>	<b>57</b>
<b>6.7</b>	<b>Associações entre características demográficas, sorológicas, presença de sintomas esofágicos e tratamento medicamentoso da população avaliada e a ocorrência de alterações manométricas e endoscópicas do esôfago .....</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>63</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>71</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Delimitação do assunto

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica do tecido conjuntivo que se caracteriza por deposição excessiva de colágeno na pele e nos órgãos internos, associada a lesões vasculares e alterações imunológicas (1, 2).

O trato gastrointestinal (TGI) é frequentemente afetado na ES, sendo o esôfago seu segmento mais comprometido. Seu envolvimento é relatado em 50-90% dos pacientes e associa-se a uma alta morbidade (1-4).

Nessa doença, a musculatura lisa do esôfago sofre atrofia e fibrose progressivas, o que causa uma hipcontratilidade do corpo esofágico, associada ou não à disfunção do esfíncter esofágico inferior (EEI). Caracteristicamente, a musculatura estriada de sua porção proximal não é afetada e apresenta-se normal em exames que avaliam a motilidade desse órgão. A redução do peristaltismo e a incompetência do EEI predis põem à ocorrência de refluxo gastroesofágico (RGE) e suas complicações (5, 6).

Os sintomas do comprometimento esofágico mais frequentemente apresentados pelos pacientes com esclerose sistêmica são disfagia, regurgitação e pirose. Contudo, há relatos de que, em média, 25% dos pacientes que apresentam anormalidade esofágica significativa são assintomáticos (5, 6).

A manometria esofágica é considerada o exame padrão-ouro para o diagnóstico de alterações motoras esofágicas. A endoscopia digestiva alta (EDA) é utilizada para avaliação das alterações de mucosa esofágica relacionadas à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). A literatura médica é controversa no que diz respeito à associação entre o subtipo da ES ou a positividade dos autoanticorpos e a presença do comprometimento esofágico associado a esta doença (4-6).

Esses dados nos levaram à realização de um estudo para avaliar a frequência de dismotilidade esofágica e das complicações mucosas esofágicas do refluxo gastroesofágico e a sua associação com variáveis clínicas e sorológicas em pacientes com esclerose sistêmica acompanhados no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Esclerose sistêmica – definição e etiopatogenia**

A esclerose sistêmica é uma doença crônica do tecido conjuntivo com acometimento multissistêmico. Sua etiologia é desconhecida, mas as teorias sobre sua patogênese sugerem a presença de três características principais: injúria vascular, ativação do sistema imunológico e ativação de fibroblastos, com consequente depósito de matriz fibrosa extracelular. Há ainda evidências de participação de fatores genéticos e ambientais (1-3).

A vasculopatia, que é estrutural e funcional, acomete os vasos de todo o organismo sendo clinicamente aparente sob a forma de fenômeno de Raynaud. Do ponto de vista anatomopatológico, manifesta-se como ativação e lesão do endotélio vascular, que usualmente precede as outras manifestações da doença e leva à hipóxia tecidual crônica (1, 2).

Estudos experimentais sugerem que uma complexa cascata de mediadores inflamatórios primários e secundários está envolvida na patogênese da esclerose sistêmica. Entre estes, devem-se citar o fator de transformação do crescimento beta, o fator de crescimento do tecido conectivo, o fator de crescimento derivado de plaquetas e a endotelina I. O processo de iniciação e as relações entre eles ainda não estão esclarecidos e são objetos de pesquisa e debate (2, 3).

Vários autoanticorpos são relacionados à doença e às suas diferentes manifestações clínicas (1, 2, 5, 6).

Aproximadamente 89% a 95% dos pacientes esclerodérmicos apresentam anticorpos antinucleares (ANA). O seu papel na fisiopatologia desta doença ainda está por ser determinado no que diz respeito à ocorrência de uma relação patogênica real ou à possibilidade de ser apenas um epifenômeno (4-6).

Outros sete autoanticorpos específicos têm sido associados ao espectro da esclerose sistêmica: antitopoisomerase I (anti-SCL 70), anticentrômero (ACA), anti-RNA-polimerase I, II e III, anti-Th/To, anti-U3RNP, anti-U1RNP e anti-PM-Scl (6).

Pacientes com anti-SCL 70 (18% a 30% de todos os pacientes com ES e 40% a 70% daqueles com a forma difusa da doença) apresentam maior risco de esclerose sistêmica difusa (ESD), doença intersticial pulmonar (DIP) e envolvimento renal e cardíaco e evoluem com maiores índices de mortalidade (5-7).

O anticorpo anticentrômero (15% a 43% de todos os pacientes e 55% a 80% dos que apresentam a forma limitada da ES) relaciona-se à esclerose sistêmica limitada (ESL) e



menor envolvimento visceral, mas risco aumentado de hipertensão arterial pulmonar (HP), isquemia e necrose digitais e maior associação com cirrose biliar primária (5-7).

Anticorpos anti-RNA polimerase I ocorrem em 4% a 11% dos pacientes com esclerose sistêmica e associam-se às formas difusas graves e envolvimento cardíaco e pulmonar. Anticorpos anti-RNA polimerase III (5% a 25% dos pacientes com ES) correlacionam-se a formas com acometimento cutâneo importante. O anti-Th/To (5% a 10% dos casos) associa-se às formas limitadas (10% a 20%) e à presença de DIP e HP. O autoanticorpo anti-U3 RNP (6% a 8% das formas difusas e 10% das formas limitadas) tem relação com uma maior frequência de HP, miopatia, acometimento jejunal e doença de início em idade precoce. O anti-PM-Scl (3% de todas as formas) associa-se à maior ocorrência de miopatia e superposição com polimiosite (6, 7).

Do ponto de vista anatomopatológico, a inflamação inicia-se como um infiltrado inflamatório perivascular composto por macrófagos e monócitos que, com a evolução da doença, passa a ser composto por outras células do sistema imunológico. Disfunção de células T, B, presença de anticorpos e citocinas inflamatórias estão envolvidas na patogênese desta doença (1, 2).

O acúmulo anormal dos componentes da matriz extracelular cursa com destruição da arquitetura tecidual normal, caracterizando a fibrose, que é atribuída à disfunção dos fibroblastos (1, 2).

Estudos genéticos que avaliaram a relação entre a esclerose sistêmica e antígenos de histocompatibilidade principal (HLA) sugerem uma associação entre essa doença e a ocorrência de HLA de classe II, particularmente DR3 e DR5 em pacientes caucasóides e DR2 em japoneses. Não há, contudo, associação entre o HLA e os subtipos clínicos da afecção ou ocorrência de autoanticorpos (1, 3).

Muitos fatores ambientais já foram relatados como envolvidos na patogênese da ES, como exposição a solventes orgânicos, sílica e cloreto de vinil e uso de próteses mamárias de silicone. Entretanto, até o momento, nenhum estudo mostrou associação forte entre qualquer um destes agentes e o desenvolvimento da enfermidade (1, 3).

Apesar de estudos em gêmeos serem inconclusivos, a esclerose sistêmica é mais frequente em pessoas com familiares que apresentam essa afecção ou outras doenças autoimunes, fato que é atribuído à predisposição genética e à exposição ambiental comum (1, 3).

## **2.2 Epidemiologia da esclerose sistêmica**

A prevalência descrita da esclerose sistêmica varia de sete a 489 casos/1.000.000 de habitantes, enquanto sua incidência é relatada em 0,6 a 122 casos/1.000.000 habitantes por ano (3).

No norte europeu e no Japão, as taxas de prevalência e incidência foram menores que nos Estados Unidos e na Austrália. Foi observada diferença de prevalência e incidência dessa afecção em países localizados ao norte e ao sul do continente europeu, sendo que a esclerose sistêmica é mais frequente na França e Grécia que na Grã-Bretanha e Islândia (3).

Nos Estados Unidos, os estudos sugerem que pacientes negros apresentam maior incidência da ES, iniciam os seus sintomas em idade mais precoce e cursam, mais frequentemente, com a forma difusa da doença que pacientes brancos (3).

A esclerose sistêmica é mais comum no sexo feminino, principalmente no período reprodutivo. A razão de incidência mulher/homem varia de 2,4/1 (pós-menopausa) a 3,4/1 (na faixa etária de 15 a 44 anos) (3).

Não há dados sobre a prevalência e incidência desta doença no Brasil.

### **2.3 Diagnóstico e classificação da esclerose sistêmica**

A ES inclui um amplo espectro de manifestações clínicas. Ao mesmo tempo, não há achados laboratoriais específicos e sensíveis que permitam, isoladamente, seu diagnóstico. Por esse motivo, em 1980, o *American College of Rheumatology* (ACR) estabeleceu critérios de classificação para esta doença (8).

A definição desses critérios foi baseada em um consenso entre especialistas e eles incluem um critério maior, a esclerose cutânea proximal às articulações metacarpofalangeanas, e três menores, a ocorrência de úlceras de polpas digitais ou suas cicatrizes, esclerodactilia e fibrose pulmonar bibasal (8).

O diagnóstico dessa doença é sugerido quando um paciente apresenta o critério maior ou pelo menos dois critérios menores, com uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 97% (7).

Esses são critérios de classificação e não de diagnóstico, pois identificam pacientes com esclerose sistêmica bem estabelecida e não refletem a heterogeneidade desta afecção. Por estarem bem estabelecidos na literatura, foram escolhidos para definição da doença neste estudo, apesar de alguns autores sugerirem a inclusão de outras variáveis clínicas e laboratoriais que permitam o diagnóstico desta afecção em estágios mais precoces (9).

Diante da heterogeneidade da apresentação e evolução da ES, vários estudiosos sugeriram a sua caracterização em subtipos, classificando outras afecções no seu espectro: a esclerose sistêmica sem escleroderma, a doença mista do tecido conjuntivo, a doença indiferenciada do tecido conjuntivo e a síndrome de superposição (9).

Quanto aos seus subtipos, em 1998, LeRoy *et al.* (10) sugeriram a classificação em esclerose sistêmica difusa ou limitada.

A ESD caracteriza-se por comprometimento cutâneo proximal aos cotovelos, com possibilidade de envolvimento do tronco. Na ESL, o espessamento cutâneo é restrito às mãos, aos antebraços, à face e aos pés. De cada cinco pacientes com diagnóstico de ES, dois apresentam ESD e três, a forma limitada da doença. A extensão do acometimento cutâneo relaciona-se às lesões viscerais que ocorrem nos indivíduos classificados em cada um desses subgrupos (10).

Indivíduos com a forma difusa cursam, mais frequentemente, com início precoce de envolvimento sistêmico pulmonar, sob a forma de doença intersticial pulmonar (DIP), renal e gastrointestinal, presença de anticorpos anti-SCL 70 e sobrevida menor. Na ESL, o comprometimento vascular tende a ser mais grave, anticorpos ACA são mais comuns e o acometimento pulmonar ocorre mais tardiamente e geralmente se apresenta sob a forma de hipertensão pulmonar (HP) (10).

Pacientes previamente classificados como portadores da síndrome CREST (iniciais de calcinose, fenômeno de Raynaud, acometimento esofágico, esclerodactilia e telangiectasias) podem estar incluídos em qualquer uma dessas duas classificações. Como os componentes dessa síndrome nem sempre estão todos presentes no mesmo paciente e têm pouco significado prognóstico, o uso deste termo tem sido desencorajado (11).

A classificação de LeRoy *et al.* (10) é de fácil realização sendo frequentemente usada na prática clínica e em estudos clínicos e terapêuticos que envolvem pacientes com ES. Apesar de novas propostas de classificação, essa classificação foi aplicada no presente estudo.

## **2.4 Comprometimento orgânico na esclerose sistêmica**

A ES inclui um amplo espectro de manifestações clínicas, com diferentes graus e formas de comprometimento dos vários órgãos, dentre eles pele, vasculatura periférica, sistema músculo-esquelético, sistema nervoso, pulmão, coração, trato genito-urinário e TGI (1).

### 2.4.1 Acometimento da pele na esclerose sistêmica

O espessamento cutâneo é o principal critério diagnóstico da ES e é a base para a sua classificação em subtipos. Ele apresenta três fases evolutivas: edematosa, indurativa e atrófica (1).

Na fase edematosa, ocorre edema difuso, depressível, que acomete inicialmente mãos e pés e tem progressão centrípeta (1).

Na fase indurativa, há regressão do edema, a partir das extremidades dos membros, e início do endurecimento progressivo da pele (1).

A fase atrófica caracteriza-se pelo comprometimento cutâneo típico da doença: pele espessada, endurecida, aderida a planos profundos, não depressível, não plegueável, com perda progressiva dos folículos pilosos (1).

Podem ocorrer também calcinose, que resulta do acúmulo de cristais de cálcio ou hidroxapatita em áreas de uso excessivo ou trauma ou locais acometidos pelo fenômeno de Raynaud; telangiectasias, que são dilatações saculares de vasos sanguíneos superficiais que colapsam à digitopressão; anormalidades de pigmentação cutânea, destacando-se a leucomelanodermia, caracterizada pela ocorrência de hiper, hipopigmentação em áreas de esclerose cutânea, a hiperpigmentação em áreas expostas ao sol, ou uma despigmentação; prurido, que acomete preferencialmente braços e antebraços e é resultado da degranulação de mastócitos; úlceras cutâneas, que ocorrem sob a forma de microulcerações nas polpas digitais, de etiologia isquêmica, ou em superfícies extensoras de cotovelos, joelhos e tornozelos, que tem como causas isquemia e traumas (1).

### 2.4.2 Acometimento vascular na esclerose sistêmica

O fenômeno de Raynaud ocorre em 95% a 98% dos pacientes com ES, sendo sua manifestação vascular mais frequente. Ele representa uma isquemia digital transitória, desencadeada pelo frio ou pela emoção, e se caracteriza por um fenômeno classicamente trifásico: palidez por vasoespasmo arteriolar, seguida de cianose, por redução do oxigênio no sangue venoso estático e, por fim, rubor secundário à hiperemia reativa que antecede o retorno à normalidade do fluxo sanguíneo. Com a progressão da doença, o fenômeno de Raynaud pode levar ao aparecimento de microulcerações de polpas digitais, úlceras isquêmicas extensas e dolorosas e até gangrena com necessidade de amputação das estruturas acometidas (1).

Outras alterações vasculares manifestam-se como instabilidade vasomotora, que cursa com diminuições transitórias e recorrentes da perfusão tissular e caracteriza o Raynaud pulmonar, cardíaco, renal e esofágico; anormalidades estruturais de vasos de pequeno calibre na microcirculação, que apresentam proliferação da camada íntima e levam à isquemia crônica; ou anormalidades intravasculares, caracterizadas por disfunção plaquetária e formação de microtrombos (1).

### 2.4.3 Acometimentos articular, músculo-esquelético e neurológico na esclerose sistêmica

O envolvimento articular caracteriza-se por poliartralgia inflamatória, poliartrite, tenossinovites, contraturas em flexão, crepitações tendíneas e reabsorção óssea das extremidades (1).

Fraqueza e atrofia muscular esquelética, secundárias ao desuso de áreas que apresentam contraturas articulares e, em alguns casos, miopatia inflamatória, podem ocorrer nos esclerodérmicos (1).

O envolvimento neurológico na ES pode apresentar-se sob a forma de alterações do sistema nervoso central, como psicose e arterite cerebral, ou como acometimento do sistema nervoso periférico, sob a forma de neuropatia periférica ou trigeminal ou mononeurite múltipla (1).

### 2.4.4 Acometimento cardíaco na esclerose sistêmica

O envolvimento cardíaco clinicamente significativo ocorre em 5% a 20% dos indivíduos com ES, traduzindo mau prognóstico. Pode manifestar-se como pericardite, aguda ou crônica, miocardite, que pode evoluir para insuficiência cardíaca e arritmias, secundárias a hipertrofia ventricular direita ou esquerda, isquemia miocárdica ou distúrbios no sistema de condução (1).

### 2.4.5 Acometimento pulmonar na esclerose sistêmica

O comprometimento pulmonar na ES apresenta-se principalmente sob a forma de DIP ou HP.

A DIP ocorre em 50% a 90% dos esclerodérmicos. Suas manifestações clínicas são dispnéia, inicialmente aos esforços, que evolui com piora progressiva, associada ou não à ocorrência de tosse seca, dor pleurítica e crepitações pulmonares em bases. A radiografia de tórax, que pode ser normal em fase inicial da doença, cursa com infiltrado reticulonodular fino em bases, evoluindo, em casos avançados, para o aspecto de “favo de mel”. A capacidade vital forçada (CVF) é o principal parâmetro funcional a ser acompanhado. Sua redução abaixo de 80% do valor previsto sugere a presença da doença pulmonar restritiva. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax apresenta alterações sugestivas da DIP em até 90% dos pacientes esclerodérmicos, sendo, atualmente, considerada o método de diagnóstico por imagem de escolha, sobretudo em casos iniciais. Suas alterações incluem opacificações reticulares subpleurais ou septais que podem evoluir para fibrose (1).

A HP acomete 5% a 40% desses pacientes. Cursa com dispnéia aos esforços rapidamente progressiva, evoluindo com insuficiência cardíaca direita. O ecocardiograma com Doppler é considerado o exame não invasivo mais eficiente em seu diagnóstico, mas o teste padrão-ouro é o cateterismo cardíaco, com medida direta da pressão de artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar (1).

A capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) é outro teste funcional utilizado para avaliação do comprometimento pulmonar da ES. Sua redução abaixo de 70% do previsto pode sinalizar a ocorrência tanto da DIP quanto da HP (1, 2). Outros comprometimentos pulmonares que podem ocorrer na ES são alterações pleurais, tais como pleurite ou derrame pleural, pneumonia aspirativa e neoplasias, sobretudo o carcinoma broncogênico (1).

#### 2.4.6 Acometimento genitourinário na esclerose sistêmica

A crise renal esclerodérmica foi considerada sua mais grave manifestação visceral. Ela ocorre, geralmente nos primeiros cinco anos da doença, em até 20% a 25% dos pacientes com ESD. Caracteriza-se pelo início repentino de hipertensão arterial sistêmica grave, acompanhada de insuficiência renal rapidamente progressiva, associadas ou não à ocorrência de hematúria microscópica, proteinúria, retinopatia, convulsões, insuficiência cardíaca esquerda e anemia hemolítica. Há elevação dos níveis de renina plasmática e a arteriografia renal evidencia irregularidade e tortuosidades nas artérias interlobulares, borramento da junção corticomedular, lentidão do fluxo de contraste e áreas focais de isquemia cortical, configurando um “fenômeno de Raynaud” renal. A biópsia renal mostra

hiperplasia concêntrica da camada íntima das artérias arqueadas e interlobulares e focos de fibrose glomerular e intersticial, confirmando a lesão vascular. Com a introdução dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, base do tratamento da crise renal esclerodérmica, sua sobrevida, que foi de 20% em um ano, aumentou para 70% em cinco anos (1).

Nos homens, a ES comumente se associa à disfunção erétil (12).

Nas mulheres com ES, há maior frequência de anormalidades do trato genital feminino, como secura vaginal, dispareunia e ulcerações vaginais, além da diminuição no número e na intensidade de orgasmos (1).

As pacientes com ES cursam, durante a gestação, com aumento da incidência de bebês prematuros e de baixo peso (1).

#### 2.4.7 Esclerose sistêmica e risco de neoplasias

A associação entre a ES e um aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias é controversa. Em estudo de coorte populacional publicado em 2005, Chatterjee *et al.* (13) não confirmaram a suspeita inicial, sugerida por estudos observacionais, de que haveria uma incidência aumentada de vários tipos de neoplasias nesses pacientes.

Por outro lado, em 2006, Derk *et al.* (14) apresentaram os resultados de pesquisa que avaliou a incidência de neoplasias em uma coorte de pacientes com ES e encontraram um aumento da incidência de neoplasias de orofaringe e esôfago, com significância estatística em relação à população geral.

#### 2.4.8 Tratamento da esclerose sistêmica

A realização de estudos terapêuticos em pacientes com ES é difícil, pois se trata de uma doença rara, heterogênea, de progressão lenta e com prognósticos diferentes para cada subtipo. Isto dificulta a avaliação da resposta à terapêutica instituída e implica na demanda de um tipo específico de tratamento para cada um dos diferentes padrões de comprometimento dos diversos órgãos e sistemas (1, 2).

As drogas usadas no tratamento dessa doença são classificadas em antifibróticas, vasoativas e imunossupressoras (1).

A D-penicilamina, que atua na solubilização do colágeno, é a principal medicação antifibrótica utilizada e, embora não haja evidências claras de que seu uso possa reverter a

fibrose estabelecida ou alterar a sua progressão na ES, os estudiosos sugerem que pacientes estáveis com o uso desse medicamento devam manter seu tratamento com o uso de baixas doses desta medicação. Em pacientes com ESD, o uso precoce de pulsoterapia mensal com ciclofosfamida pode resultar na redução do escore cutâneo. O uso de asiaticosídeo pode ter benefício nos casos de esclerose ESL sem comprometimento visceral grave (1).

Quanto ao comprometimento vascular, o fenômeno de Raynaud deve ser tratado com medidas comportamentais, como evitar exposição ao frio, e medicamentos, principalmente os bloqueadores de canais de cálcio, outros vasodilatadores periféricos, como inibidores da enzima conversora da angiotensina, os análogos da prostaciclina e a bosentana, além de simpatectomia cirúrgica. O tratamento da hipertensão pulmonar, atualmente, baseia-se no uso da bosentana, do sildenafil ou dos análogos da prostaciclina e, em casos graves, faz-se necessário o transplante de pulmões e coração (1).

O uso de tratamentos imunomoduladores, diante da evidência de ativação do sistema imunológico e da inflamação na patogênese dessa afecção tem sido estudado, com respostas variáveis. Até o momento, a maioria dos estudiosos recomenda o uso da ciclofosfamida, em associação com corticóides, no tratamento da alveolite fibrosante, sobretudo nos pacientes que não apresentam fibrose pulmonar avançada (1, 2). O uso de corticóides em altas doses deve ser evitado, pois pode precipitar a ocorrência da crise renal esclerodérmica. Contudo, ele está indicado, pelo menor tempo e nas menores doses possíveis, no tratamento da fase edematosa do comprometimento cutâneo, miosite, serosite, alveolite fibrosante ativa, artrite refratária e tenossinovite (1). O uso de imunossupressores em altas doses, a ciclofosfamida ou o melfalam, seguido de transplante autólogo de medula óssea apresentou resultados promissores (1).

Os demais medicamentos disponíveis são voltados para o controle de cada comprometimento sistêmico da ES. Para os diferentes sintomas do comprometimento cutâneo, já foram descritos o uso de metotrexate ou corticóides, via oral ou tópica, luz ultravioleta, talidomida, anti-histamínicos, colchicina e probenecida. O comprometimento renal sob a forma de crise renal esclerodérmica tem seu tratamento baseado no uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina e em medidas suportivas. Artralgias e artrites são tratadas com o uso de corticóides e analgésicos ou antiinflamatórios. A miopatia pode responder a corticóides isoladamente ou em associação com metotrexate ou azatioprina. A pericardite é tratada com antiinflamatórios não hormonais ou com o uso de corticóides. A fibrose miocárdica pode, se acompanhada de evidências de dano miocárdico por inflamação ativa, como aumento de enzimas cardíacas, ser tratada com corticóides e ciclofosfamida (1).



Apesar das modalidades terapêuticas supracitadas, não há, até o momento, tratamento comprovadamente eficiente para conter a evolução ou reverter os danos causados pela ES (1, 2).

#### 2.4.9 Acometimento do trato gastrointestinal na esclerose sistêmica

Na ES, o trato digestivo pode ser acometido em toda a sua extensão. Desta forma, grande variedade de sinais e sintomas gastrintestinais ocorre nos pacientes com esta afecção, como disfagia, pirose, tosse após deglutição, saciedade precoce, diarreia intercalada com constipação, pseudo-obstrução intestinal, supercrescimento bacteriano com síndrome de má absorção e incontinência fecal (1, 3, 15-18).

O acometimento do TGI é relatado com diferentes frequências, dependendo do segmento avaliado e dos métodos diagnósticos utilizados. Há relatos de acometimento em até 90% dos pacientes. Ele é uma causa comum de aumento da morbidade da doença, sendo raramente associado a uma maior mortalidade (1, 18, 19).

Em 2005, Jaovisidha *et al.* (19) avaliaram 100 pacientes com ES suecos, acompanhados por período médio de 7,7 anos, e encontraram uma taxa de mortalidade, associada ao comprometimento gastrointestinal, de 1%, sendo a causa do óbito a peritonite por perfuração intestinal.

Steen e Medsger (20), no ano 2000, estudaram 953 pacientes com ESD acompanhados na Universidade de Pittsburgh entre 1972 e 1995, quanto à presença de comprometimento orgânico grave pela ES. Somente 74 (8%) deles apresentaram envolvimento importante do TGI. A mortalidade atribuída ao acometimento gastrointestinal foi de 9% em cinco anos e 10% em 10 anos, entretanto, no grupo com lesões do TGI associadas à ES, observou-se alta taxa de mortalidade geral, visto que apenas 15% deles estavam vivos após nove anos.

O envolvimento gastrointestinal na ES ocorre como um espectro de desordens da motilidade e do tempo de trânsito, com apresentação clínica que varia de pacientes assintomáticos àqueles com paresia grave e suas complicações (4, 15-18).

A patogênese da dismotilidade do TGI não está bem estabelecida, sendo associada à ocorrência de lesão vascular que poderia ser causa, consequência, ou atuar em concomitância com eventos neurogênicos, imunológicos e fibróticos. Ocorre hipocontratilidade pela perda da inervação intrínseca e alterações microvasculares e

imunológicas (eventos iniciais), que evoluem com atrofia da musculatura lisa e fibrose (eventos tardios) culminando com o enrijecimento progressivo dos diferentes segmentos do sistema digestivo (4, 15-18).

Na orofaringe, a ES frequentemente acomete os tecidos orais e perorais, levando à rigidez cutânea facial ou da língua, que cursam com dificuldade de mastigação e deglutição. Essas alterações podem ser agravadas pela ocorrência de xerostomia, associada ou não à presença de síndrome de Sjögren secundária, comum nesses pacientes (18).

O comprometimento do estômago (2% a 50% dos pacientes) pode apresentar-se sob a forma de saciedade precoce, dispepsia, náuseas e vômitos, dor torácica e empachamento, secundários à dismotilidade e gastroparesia, que podem predispor às complicações do RGE (15-18). Anemia por sangramento gastroduodenal crônico ou agudo, causado por telangiectasias ou ectasia vascular, pode ocorrer (18).

Há relato de dismotilidade do intestino delgado em 20% a 88% das pessoas com diagnóstico de ES (15-18). Até 65% dos pacientes são assintomáticos, o que leva à subnotificação ou ao retardo no diagnóstico desta alteração (18). A dismotilidade predispõe ao supercrescimento bacteriano, principal causa de síndrome de má-absorção nesses pacientes. Outros fatores que contribuem para a má-absorção são vasculopatia, obstrução linfática, fibrose da parede intestinal, dismotilidade e disfunção pancreática exócrina. Os sintomas caracterizam-se por dor e distensão abdominal, alteração do hábito intestinal entre constipação e diarreia, pseudo-obstrução intestinal e, nos pacientes com má absorção de gorduras, esteatorréia e perda de peso (15-18). Complicações raras do comprometimento de intestino delgado incluem perfuração, pneumatose cistóide intestinal e vólvulo de intestino delgado (18, 19).

O intestino grosso apresenta alterações da motilidade em 10% a 50% das ocasiões e seu comprometimento frequentemente é assintomático. A apresentação mais comum ocorre sob a forma de constipação intestinal. Complicações raras são a ocorrência de pseudo-divertículos de boca larga, pseudo-obstrução, dilatação intestinal, perfuração espontânea, vólvulos e infartos colônicos (15-18).

A região anorretal é a segunda área do TGI mais estudada em pessoas com ES. Seu envolvimento é relatado em 7% a 90% dos esclerodérmicos, com impacto importante na qualidade de vida. Devido à atrofia e fibrose do esfíncter anal interno, o paciente desenvolve uma obstrução que leva à constipação crônica, impactação fecal e distensão da parede retal. Concomitantemente, o acúmulo progressivo de colágeno na parede retal diminui sua

complacência. Com a evolução, essas alterações podem causar incontinência fecal e prolapso retal (15-18).

O envolvimento hepático é raro e apresenta-se clinicamente como hepatomegalia e alterações de provas de função hepática (aumento de aminotransferases e tempo de protrombina e hipoalbuminemia). Estudos histopatológicos mostram infiltração gordurosa, hiperemia, fibrose periportal e necrose focal. A hepatite crônica ativa autoimune pode, raramente, associar-se à ESL. A cirrose biliar primária é a alteração hepática mais comum nos pacientes com este subtipo da ES (15, 18).

O comprometimento pancreático é incomum e ocorre devido à fibrose da glândula, que pode determinar uma insuficiência exócrina do órgão, exacerbando uma síndrome de má absorção. Nesses casos, o tratamento com suplementação de enzimas pancreáticas pode ser eficiente (15, 18).

## **2.5 Acometimento esofágico na esclerose sistêmica**

O esôfago é o segmento do TGI mais frequentemente acometido e estudado nos pacientes com ES e seu comprometimento é relatado em 50 a 90 % deles. Caracteriza-se primariamente por hipocontratilidade esofágica e hipotonia do esfíncter esofágico inferior, que comumente é complicada pela presença de RGE e suas complicações (15-18, 21-24).

Ipsen *et al.* (43) descreveram, no ano 2000, o achado de hipocontratilidade de corpo esofágico, associada ou não à redução de PEEI, em 57% dos indivíduos com diagnóstico definitivo de ES. Um terço dos pacientes que apresentavam comprometimento esofágico era assintomático. Disfagia e pirose foram observadas em, respectivamente 69% e 52% da população estudada.

Em avaliação manométrica realizada em pessoas com o diagnóstico de doenças do tecido conjuntivo publicada em 2001, Ling e Johnston (47) notaram anormalidades do peristaltismo ou aperistalse em 81% dos pacientes com ES e em 78% daqueles que apresentaram a sua variável CREST.

Tsianos *e al.* (45), em trabalho de 1987, encontraram alterações manométricas compatíveis com ES em 68% dos 19 indivíduos com esta doença que foram avaliados em sua pesquisa. A PEEI (média +/- desvio-padrão) foi 13 +/- 7,1mmHg.

No ano de 1992, Klein *et al.* (46) registraram redução de PEEI, número e amplitude de ondas peristálticas esofágicas no grupo de pessoas com ES, quando comparados a grupo controle.

Mais recentemente, em 2007, Mainie *et al.* (44) relataram, nos esclerodérmicos, uma PEEI (média +/- desvio-padrão) de 14,8 +/- 2mmHg, que foi significativamente menor que no grupo controle avaliado concomitantemente.

Dantas *et al.* (58) avaliaram, no ano de 1985, 37 brasileiros com ES quanto à presença de disfagia e alterações esofágicas diagnosticadas através de estudo radiográfico contrastado e manometria do esôfago. Dezesete (46%) apresentaram alguma alteração manométrica, mais comumente a ausência de contrações em segmentos médio e inferior do esôfago. A PEEI foi de 13,2 +/- 8,53mmHg (média +/- desvio-padrão), significativamente menor que a observada em pessoas com esta afecção sem alterações manométricas esofágicas ou no grupo controle. (24,46 +/- 10,74mmHg).

Em 1991, Dantas *et al.* (73) examinaram a PEEI em um grupo de 63 esclerodérmicos no Brasil. Todos apresentavam uma das alterações manométricas associadas à doença: contrações ausentes ou de amplitude diminuída na parte distal do esôfago ou diminuição da PEEI. A pressão deste esfíncter foi 14 +/- 9mmHg (média +/- desvio-padrão), significativamente menor que a encontrada no grupo controle (25 +/- 10mmHg).

Em outro estudo que avaliou pacientes brasileiros, Henry *et al.* (68), em 1999, realizaram a manometria esofágica em 10 indivíduos com ES e em 10 pessoas sem esta doença e assintomáticas (grupo controle). Eles encontraram, nos esclerodérmicos, uma PEEI de 18,5 +/- 4,6mmHg (média +/- desvio-padrão), significativamente menor que nos controles (27 +/- 6,5mmHg). A amplitude de ondas peristálticas foi igualmente menor nos pacientes que no grupo sem queixas esofágicas.

No estudo retrospectivo de Sampaio-Barros *et al.* (21), realizado no ano de 1999, na UNICAMP, que incluiu 135 pacientes com diagnóstico de ES, a motilidade esofágica foi avaliada através da realização do estudo radiográfico do esôfago. Houve alterações em 111 (82,2%) pacientes, sendo o retardo do esvaziamento do órgão, dilatação esofágica, RGE e presença de hérnia hiatal, os achados mais frequentes.

Em 2007, Sampaio-Barros *et al.* (dados não publicados) apresentaram os resultados do GEPRO (Grupo de Esclerose Sistêmica com Projeto Pronuclear da Sociedade Brasileira de Reumatologia), um trabalho brasileiro transversal multicêntrico. O exame utilizado para avaliação de motilidade esofágica foi o estudo radiográfico do esôfago, que evidenciou retardo de esvaziamento do órgão em 511 (68,2%) e refluxo gastroesofágico em 298 (41,7%) dos pacientes.

A DRGE é uma afecção crônica, decorrente do refluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e outros órgãos adjacentes a ele, acarretando amplo

espectro de manifestações esofágicas e/ou extra-esofágicas, associadas ou não a lesões teciduais (25-31).

Estudos desenvolvidos em populações ocidentais sem ES sugerem que a DRGE afeta 4% a 30% dos adultos (26-34). Em orientais, episódios de pirose ao menos uma vez ao mês são relatados por 7% a 8,9 dos indivíduos avaliados (31, 32). No ano de 2005, Moraes-Filho *et al.* (33) apresentaram os resultados do estudo em que avaliaram 13959 pacientes brasileiros sem outras afecções residentes em áreas urbanas. Mil seiscentos e cinquenta e um (11,9%) deles apresentaram pirose ao menos uma vez ao mês.

A fisiopatologia da DRGE na população geral é atribuída, primariamente, à disfunção do EEI, que funciona como uma barreira fisiológica ao refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago. Outros fatores relacionados à sua ocorrência, em pacientes sem outras doenças associadas, incluem: excesso de peso; etilismo; tabagismo; aumento na quantidade e duração dos episódios de relaxamento transitório do EEI ou ocorrência de disfunção permanente desse esfíncter; redução da produção de saliva; presença de hérnia hiatal; uso de drogas que reduzem a pressão do EEI (antagonistas alfa-adrenérgicos, agonistas beta-adrenérgicos, antagonistas colinérgicos, nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, opióides, diazepam, barbitúricos e antidepressivos tricíclicos) (25-30).

### 2.5.1 Características clínicas e complicações

Pacientes com ES apresentam risco aumentado de DRGE por vários motivos: peristalse esofágica reduzida ou ausente, pressão de esfíncter esofágico inferior (PEEI) diminuída, presença de hérnia hiatal (secundária ao encurtamento esofágico), gastroparesia cursando com retardo de esvaziamento gástrico, disfunção nervosa autonômica e ocorrência de xerostomia associada (22-24).

O refluxo do conteúdo gástrico pode lesar o epitélio escamoso estratificado do esôfago distal, causando erosões e ulcerações pépticas, caracterizando a esofagite de refluxo. A ulceração péptica também pode estimular a deposição de tecido fibroso na parede esofágica, resultando em estenose. A cura dessas ulcerações geralmente envolve a regeneração de epitélio escamoso mais estratificado. Em alguns indivíduos, contudo, ocorre a formação de epitélio metaplásico do tipo epitélio colunar intestinal, que substitui o epitélio escamoso danificado pelo refluxo, caracterizando o EB, principal fator de risco associado ao desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico (35-41).

Os sintomas descritos pelos pacientes com doença esofágica associada à ES são os secundários à dismotilidade e ao RGE e às suas complicações (15, 23).

Disfagia, pirose e regurgitação ocorrem em até 82% dos indivíduos com ES. A pirose é relatada em 50% a 80%; a disfagia, em até 75% e a regurgitação em até 50% desses pacientes (15-18, 22-24).

A pirose pode sinalizar a presença de esofagite de refluxo ou estar associada à ocorrência de esofagite infecciosa, por *Candida* sp. por exemplo, mais frequente nos pacientes com ES devido às alterações de dismotilidade e redução do clareamento esofágico característicos desta afecção (15-18).

A disfagia associa-se à dismotilidade esofágica ou à presença de suas complicações, como esofagite infecciosa por *Candida* sp., esofagite de refluxo ou estenose péptica do esôfago (15-18).

Sampaio-Barros *et al.* (21) avaliaram retrospectivamente a frequência de comprometimento do TGI em 135 pacientes com ES acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (UNICAMP) em 1999 e encontraram a queixa de disfagia em 86,7% e dispepsia em 34,1% dos pacientes.

No ano de 1985, Dantas *et al.* (58) encontraram disfagia em 27% dos 37 pacientes com ES avaliados prospectivamente.

Sampaio-Barros *et al.* (dados não publicados), em estudo multicêntrico nacional transversal recente intitulado GEPRO, que incluiu 1139 indivíduos com ES de vários serviços de Reumatologia no país, encontraram disfagia em 62,2% e pirose em 65% da população estudada.

Há relatos de que 18% a 40% dos pacientes com ES que apresentam doença esofágica documentada são assintomáticos (15-18, 22-24).

Os pacientes com ES podem apresentar as complicações esofágicas da DRGE, entre elas devem-se citar principalmente EE, estenose péptica do esôfago, EB e adenocarcinoma esofágico. Outros sintomas atribuídos ao comprometimento gastroesofágico da ES ou à ocorrência do RGE incluem anorexia, soluços persistentes, erosão dental, halitose, periodontite, rouquidão, *globus* faríngeo, tosse persistente, pneumonia aspirativa, bronquite, sibilância torácica, laringite, câncer de laringe, malácia, estridor ou estenose laríngeas, asma resistente, sinusite crônica, nódulos vocais, distúrbios do sono, redução da qualidade de vida (25-29).

A presença de EE correlaciona-se com a ocorrência da dismotilidade, sobretudo em suas formas graves. Exames usados para avaliação das alterações de motilidade esofágica

são a manometria, a cintilografia e o esofagograma (42-48). Pacientes com manometria normal raramente apresentam esofagite endoscópica (23). Estudos que avaliaram a relação entre alterações manométricas e presença de EE ou EB em pacientes com ES observaram associação positiva entre a ocorrência de hipocontratibilidade grave (aperistalse) ou hipotonia importante do EEI (pressão basal do EEI inferior a 6mmHg) e a presença dessas complicações esofágicas do refluxo (49-51).

A esofagite endoscópica é relatada em 15% a 63% dos pacientes com ES (21, 23, 49).

No ano de 2006, Marie *et al.* (49) avaliaram a prevalência de EE, EB e outras anormalidades mucosas esofágicas em uma população de esclerodérmicos. Esses pacientes foram incluídos independente da presença de sintomas esofágicos e todos foram avaliados em vigência do uso prolongado de IBP. Nesse estudo observou-se uma menor frequência de esofagite de refluxo (32,3%) e esôfago de Barrett (6,8%) que em relatos prévios (23, 51, 52), o que sugeriu que o tratamento precoce e prolongado com IBP pode proteger pacientes com ES das complicações esofágicas do RGE associado a esta doença.

Na pesquisa conduzida em 1999 por Sampaio-Barros *et al.* (21), a EDA foi realizada em 46 pacientes esclerodérmicos brasileiros que apresentaram síndrome dispéptica e evidenciou EE em sete (15%) e EB em cinco (10,8%) deles.

As diferentes prevalências são atribuídas principalmente às diferenças na seleção dos pacientes e no seu tratamento, além de variações nas populações avaliadas (49).

Estudos em populações ocidentais mostram que a prevalência de EE varia de 30 a 40% em pacientes adultos com DRGE sem ES (25-29) sendo semelhante à frequência desta alteração descrita em investigação recente realizada em população de pacientes com ES (49).

A ocorrência do EB, segundo pesquisas retrospectivas, foi descrita em 2%, 16% e 37% dos pacientes com ES (24, 51, 52). Em 2006, Marie *et al.* (49), registraram uma prevalência de 6,8% de EB em esclerodérmicos, selecionados independente da presença de sintomas digestivos e em uso prolongado de IBP, em estudo transversal. Wipff *et al.* (50), no ano de 2005, publicaram estudo de prevalência que incluiu pacientes com ES em uso de IBP por longo período, em que encontraram EB em 12,7% dos indivíduos avaliados. Em 1999, Sampaio-Barros e colaboradores (21) descreveram a ocorrência de EB em 10,8% dos 46 pacientes brasileiros com ES submetidos à EDA.

O EB é descrito em 5% a 15% dos pacientes com DRGE sem ES (36-40). Em 2003, Caum *et al.* (53), em estudo envolvendo pacientes brasileiros, encontraram a prevalência de EB em 18,4% dos 402 indivíduos com sintomas da DRGE avaliados. Em

2008, Freitas e colaboradores (54) avaliaram 104 brasileiros sem sintomas sugestivos de DRGE, submetidos à EDA por outros motivos, com mais de 50 anos de idade, e encontraram EB em 3,8% da população avaliada.

Os fatores de risco classicamente associados à ocorrência do EB são sexo masculino, raça caucasóide, idade avançada, a presença de sintomas da DRGE cronicamente e, possivelmente, a história familiar positiva para sua ocorrência (38).

Não há definição dos motivos pelos quais a frequência de EB é menor nas mulheres que nos homens. Em 2005, Banki *et al.* (55) compararam 462 homens com 334 mulheres que apresentavam DRGE. EB ocorrem em 32% dos pacientes com sexo masculino e em 18% das mulheres, que, quando comparadas aos homens, apresentaram menores exposição ácida esofágica (conforme avaliação através de pH-metria esofágica de 24 horas) e refluxo biliar (determinado pelo teste Bilitec), apesar de terem idades mais avançadas e maior prevalência de obesidade.

A frequência do EB em pacientes com ES, desta forma, é semelhante à encontrada em pacientes com DRGE, mas superior à relatada em indivíduos submetidos à EDA por outros motivos. (21, 49, 50).

O EB é o principal fator de risco para desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico (40). Ling e Johnston (47), em 2001, avaliaram uma coorte de pacientes esclerodérmicos e encontraram uma razão de incidência padronizada para o câncer de esôfago na população total de 15,9, que aumentou para 55,5 quando foram analisados somente os pacientes do sexo masculino. Neste estudo, contudo, não há descrição do tipo de neoplasia esofágica avaliada. Sendo assim, a incidência e prevalência do adenocarcinoma do esôfago em pacientes com ES permanecem desconhecidas (24).

As outras complicações esofágicas do RGE em esclerodérmicos são mais raras. A estenose esofágica é relatada em 2% e a perfuração do esôfago ocorre em 0,8% dos pacientes (18, 56).

A frequência e gravidade do comprometimento esofágico na ES, mesmo em pacientes assintomáticos, asseguram a necessidade de propedêutica complementar nesses indivíduos visando à detecção e ao tratamento precoces das lesões, com consequente melhora do prognóstico e da qualidade de vida (41, 42).

## 2.5.2 Propedêutica complementar



Os exames complementares utilizados na investigação do comprometimento esofágico pela ES incluem o estudo radiográfico contrastado, cintilografia, manometria, pH-metria do esôfago e EDA (41-47).

O exame padrão-ouro para o diagnóstico das alterações de motilidade esofágica é a manometria do esôfago. Até 90% dos pacientes esclerodérmicos, sintomáticos ou não, apresentam alguma alteração manométrica (18, 46, 47).

As alterações manométricas associadas à ES são hipotonia do EEI, redução ou ausência da peristalse nos dois terços inferiores do esôfago e ausência de coordenação entre o esôfago distal e o EEI. Tais alterações, embora características desta doença, não são específicas e podem ser encontradas em pacientes com outras doenças do tecido conjuntivo, como lúpus eritematoso sistêmico e doença mista ou indiferenciada do tecido conjuntivo (45), amiloidose, *diabetes mellitus*, etilismo crônico, candidíase esofágica, RGE grave e hipotireoidismo. A função de esfíncter esofágico superior (EES) e em esôfago proximal é preservada. (18, 22, 23, 52, 57, 58).

Entre as desvantagens da manometria esofágica incluem-se ser um exame invasivo, indisponível em vários centros e mal tolerado pelos pacientes (23).

Outro método de investigação que permite a avaliação da motilidade esofágica é o exame radiográfico contrastado do esôfago, ou esofagograma. Seus achados incluem a dilatação e o encurtamento do esôfago, que pode predispor a hérnia hiatal. Trata-se de método amplamente disponível, não invasivo, bem tolerado, que permite avaliar o tempo de esvaziamento do órgão, bem como caracterizar presença de hérnia hiatal e RGE, além da ocorrência de estenoses esofágicas. Sua sensibilidade para o diagnóstico do distúrbio motor esofágico é menor que a da manometria e fica em torno de 70% (21, 23, 43, 47).

A cintilografia esofágica com tecnécio marcado ( $Tc^{99}$ ) é um exame seguro, não invasivo, rápido e de mais fácil realização que outros métodos quantitativos da função esofágica, além de poder ser usado no acompanhamento longitudinal dos pacientes. Ela também permite a graduação da gravidade do distúrbio motor esofágico. Contudo, além de não ter uma técnica padronizada, apresenta alta taxa de resultados falso-positivos (até 20%), é disponível em poucos centros e envolve exposição radioativa. Ela apresenta sensibilidade semelhante à manometria (80-100%) e encontra-se anormal em 58-91% dos pacientes com ES (23, 47).

No ano de 2007, Mainie *et al.* (44) divulgaram os resultados de seu estudo, em que avaliaram pacientes com diagnóstico de ES através da realização da manometria esofágica associada à impedanciometria intraluminal. Essa técnica permite a avaliação

simultânea de parâmetros manométricos do esôfago e trânsito esofágico do bolo alimentar. Os achados manométricos nos pacientes esclerodérmicos foram hipotonia de EEI e hipocontratilidade de corpo esofágico distal, enquanto a impedanciometria mostrou retenção do material viscoso ou líquido deglutido em esôfago distal, com trânsito em esôfago proximal preservado. Tal exame teria a vantagem de permitir a avaliação do trânsito do bolo alimentar no esôfago sem a necessidade de exposição radioativa.

A manometria, o cine-esofagograma e a cintilografia documentam a dismotilidade. Como a manometria é considerada o teste mais sensível para seu diagnóstico, alguns autores sugerem que ela é mandatória para a avaliação inicial dos pacientes com ES (23, 42, 47). Outros, contudo, ponderam que o melhor exame para a detecção da dismotilidade na prática clínica seja o cine-esofagograma (24, 44) ou a cintilografia (47).

No ano de 2002, Klein *et al.* (46), em investigação comparativa entre a manometria esofágica, o cine-esofagograma e a cintilografia do esôfago, encontraram resultados semelhantes no diagnóstico e graduação da gravidade do comprometimento esofágico. Sugere-se, portanto, escolher o exame mais seguro, bem tolerado e disponível (44).

O exame complementar de escolha para avaliação das alterações da mucosa esofágica secundárias ao RGE é a EDA (23, 41).

A visão direta e a possibilidade de realização de biópsias fazem dela o exame padrão-ouro para o diagnóstico de EE, estenose péptica do esôfago, EB e câncer esofágico (29).

Através dela, pode-se também graduar a gravidade da EE, segundo a classificação de Los Angeles (59), descrita na tabela 1.

**Tabela 1**

Classificação de Los Angeles da esofagite erosiva

<b>Graduação</b>	<b>Características</b>
<b>A</b>	Uma ou mais soluções de continuidade da mucosa, menores que 5 mm, confinadas à (s)

---

	prega (s).
<b>B</b>	Pelo menos uma solução de continuidade da mucosa com mais de 5 mm, sem confluência em extremidades superiores de duas pregas.
<b>C</b>	Uma ou mais soluções de continuidade que confluem na extremidade superior de duas ou mais pregas adjacentes, ocupando menos de 75% da circunferência esofágica.
<b>D</b>	As soluções de continuidade ocupam pelo menos 75% da circunferência esofágica.

---

Adaptado de Armstrong *et al.* (1996) (59)

A EDA é importante para avaliar as complicações mucosas esofágicas da DRGE e outras alterações, como a infecção por *Candida* sp. (23).

A frequência em que este exame deve ser realizado nos pacientes com ES não é conhecida. Também não há evidências de que pacientes esclerodérmicos apresentam prevalência diferente de esofagite de refluxo, EB ou adenocarcinoma do esôfago que os que apresentam RGE sem esta afecção. Assim, a literatura sugere que esses pacientes sejam acompanhados da mesma forma que aqueles que apresentam a DRGE não associada a outras doenças (41).

Nos pacientes com DRGE sem complicações ou com EE, não há definição acerca da necessidade de realização de EDA periodicamente. Por outro lado, o Colégio Americano de Gastroenterologia recomenda a realização de investigação endoscópica periódica nos pacientes com EB pois, apesar da ausência de comprovação de uma relação custo-benefício positiva tornar esta conduta controversa, os pacientes acompanhados desta forma apresentam tumores esofágicos diagnosticados em estágios mais precoces e têm uma sobrevida maior (24, 26, 31, 32).

Desta forma, nos pacientes com EB sem displasia em duas EDA consecutivas, a recomendação é de repetir a propedêutica a cada dois a três anos. Na presença de displasia de baixo grau, deve-se repetir a EDA a cada seis meses duas vezes e, se a alteração se mantiver estável, o acompanhamento deverá ser anual. No caso de displasia de alto grau, recomenda-se ressecção endoscópica ou cirúrgica ou acompanhamento por endoscopia a cada três meses (36-40).

No caso dos pacientes com ES, a maioria dos estudiosos recomenda a realização de um dos exames complementares para avaliação da motilidade esofágica em todos, independente da presença de sintomas do comprometimento esofágicos. A realização da EDA

é sugerida naqueles que apresentam dismotilidade esofágica ou sintomas de RGE (21, 23, 41, 47).

A monitoração prolongada do pH esofágico, ou pH-metria de 24 horas, avalia a frequência e duração de episódios de pH inferior a quatro e sua associação com a ocorrência de sintomas registrados pelo paciente durante 24 horas de monitoração. Apresenta acurácia maior que a EDA e sensibilidade de 60% e especificidade de 85-90% para o diagnóstico do RGE, independente de sua associação com a ES. Está alterada em 54-86% dos pacientes esclerodérmicos. Este exame, contudo, é invasivo, desconfortável, financeiramente oneroso e pouco tolerado pelos pacientes, sendo, na maioria das vezes, dispensável (23, 29).

Outros métodos diagnósticos recentes, cuja utilidade nos pacientes com ES encontra-se em investigação, incluem a planimetria por impedância e o ultrassom endoluminal. A planimetria por impedância mede a resistência a uma corrente alternante do conteúdo intra-luminal. Ela demonstra que esclerodérmicos apresentam um aumento da área seccional com um trânsito anormal do bolo alimentar, mas distensibilidade normal. O ultrassom endoluminal mostra anormalidades caracterizadas por hiperecogenicidade na camada muscular própria do esôfago, atribuída à fibrose. Seus achados têm boa correlação com a ocorrência de alterações manométricas e na pH-metria prolongada (23).

### 2.5.3 Associação com a doença intersticial pulmonar

A DRGE não associada à ES pode cursar, em 30 a 60% dos pacientes, com a presença de sintomas atípicos, como soluços, tosse crônica, dor torácica, rouquidão e asma (26).

Evidências sugerem que o refluxo pode contribuir para a DIP nos pacientes com ES por dois mecanismos principais: sua exacerbação, pela ocorrência de microaspirações, e ocorrência de estimulação vagal, secundária à presença de ácido no esôfago, que pode causar broncoconstrição (23).

Por sua vez, a DIP pode contribuir para o refluxo, devido à diminuição da pressão basal do EEI induzida pelo uso de broncodilatadores e aumento da pressão negativa intratorácica (51).

Baseados nesses aspectos, vários autores já avaliaram a associação entre o RGE e a DIP na ES, com resultados conflitantes (51, 54, 60, 61).

Além disto, os dados da literatura que sugerem uma correlação entre eles não definem a existência de associação causal, uma vez que ambos poderiam sinalizar um mecanismo comum presente nos esclerodérmicos que apresentam envolvimento sistêmico mais extenso (51).

Diante desses achados, apesar da ausência de evidências de mudança prognóstica na evolução da doença pulmonar após maximização do tratamento do refluxo, recomenda-se que pacientes com lesão esofágica sejam cuidadosamente monitorados quanto ao início ou progressão da DIP e que o tratamento máximo do RGE seja parte integrante da terapêutica do comprometimento pulmonar (23, 41).

#### 2.5.4 Associação com raça, classificação da esclerose sistêmica e autoanticorpos

A extensão do acometimento cutâneo, a classificação da ES e a presença dos diferentes autoanticorpos em pacientes esclerodérmicos estão bem estabelecidos como fatores de risco para determinados comprometimentos sistêmicos desta afecção. Contudo, há poucos estudos que avaliam a correlação entre o subtipo da doença ou os achados sorológicos e o acometimento do TGI (23).

Villadsen *et al.* (62), em investigação realizada no ano de 2001, que comparou pacientes com ES classificados em tipo I: acrosclerose distal aos punhos, tipo II: escleroderma distal, mas com extensão a regiões proximais aos punhos e tipo III: esclerose sistêmica cutânea difusa, não encontraram diferenças entre os grupos quanto à ocorrência de esofagite de refluxo. Entretanto, os pacientes do tipo III apresentaram, à manometria esofágica, PEEI significativamente mais baixa que os do tipo I.

Em 1997, Bassotti *et al.* (63) mostraram associação entre a presença de EE e/ou anormalidades manométricas e a maior extensão de comprometimento cutâneo. Por outro lado, no ano de 1998, Jacobsen *et al.* (5) e, em 2007, Savas *et al.* (64) e Meyer *et al.* (61) não encontraram correlação entre a classificação da doença em ESD ou ESL e a ocorrência das alterações esofágicas.

Os estudos que avaliam a presença dos anticorpos ANA, anti-SCL 70 e ACA e acometimento esofágico na ES apresentam resultados conflitantes. Gonzalez *et al.* (60), em 2001, sugeriram associação das alterações manométricas do esôfago com o ACA, enquanto Kinuya e colaboradores (65), neste mesmo ano, Stacher *et al.* (66), em 2000 e Bassotti e colegas (63), no ano de 1997, relataram tal associação com o anti-SCL 70. Nos trabalhos de

Jacobsen *et al.* (5), em 1998, Savas *et al.* (64) e Meyer *et al.* (61), ambos em 2007, não houve correlação entre os achados sorológicos e a presença de lesão esofágica.

Os autores que avaliam a presença de comprometimentos clínicos e alterações sorológicas em pessoas com ES sugerem que características étnicas apresentem influência na ocorrência de DIP e de determinados perfis de autoanticorpos nesses pacientes. Afro-americanos apresentaram maior frequência de DIP, anti-SCL 70, anti-fibrilarina e anti-RNP que pacientes brancos e hispânicos (62, 67); a etnia negra ou a japonesa foram determinantes independentes da ocorrência de DIP e maior mortalidade (67).

A raça caucasóide está associada à maior frequência de EE e EB em pacientes com DRGE sem associação com a ES (26, 37).

Até o momento, não há pesquisas que avaliaram a influência da raça na ocorrência e nas características e gravidade das alterações esofágicas associadas à ES.

### 2.5.5 Tratamento do acometimento esofágico na Esclerose Sistêmica

O tratamento da doença esofágica na ES tem como objetivos a melhora dos sintomas, do refluxo e de suas complicações. Preconiza-se a associação de mudanças no estilo de vida com o uso de medicamentos antissecretores e procinéticos (48). O aconselhamento de mudanças no estilo de vida inclui reduzir o consumo de bebidas alcoólicas, interromper o tabagismo, perder peso no caso de obesidade, elevar a cabeceira da cama, alimentar-se através de várias pequenas refeições, evitar deitar-se antes de três horas após alimentação, evitar medicamentos associados à intensificação dos sintomas de refluxo (48).

O tratamento farmacológico do RGE, em pessoas com ES ou sem outras comorbidades, consta do uso de drogas antissecretoras. Via de regra, é necessário manter um tratamento contínuo, visto que até 80% dos pacientes tratados apresentam recidiva da esofagite em seis a 12 meses após a suspensão dessas drogas (26).

As drogas mais eficazes para o tratamento do RGE, associada ou não à ES, são os inibidores de bomba de prótons (IBP). Atualmente o omeprazol é a droga de escolha para o tratamento desta complicação nos pacientes esclerodérmicos. A dose inicial é 20mg ao dia, que pode ser aumentada, para controle dos sintomas, até 40mg duas vezes ao dia (48). Faltam estudos avaliando a eficácia de outros IBP na ES (48).

Os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> da histamina (H<sub>2</sub>RA) também reduzem o RGE e melhoram sintomas e evidências de EE endoscópica. Contudo, revisões sistemáticas demonstraram que H<sub>2</sub>RA são menos efetivos que os IBP para o tratamento da esofagite de

refluxo e como terapêutica de manutenção nos pacientes com DRGE sem ES. Algumas vezes, a combinação das duas classes de drogas, H2RA e IBP, é usada em casos refratários (26, 27, 48).

A cirurgia antirrefluxo apresenta maior índice de complicações e menor eficiência nos pacientes com ES que naqueles com DRGE sem essa afecção. Sua indicação se restringe àqueles que apresentam refluxo grave sem resposta às medidas clínicas. A realização de gastroplastia com funduplicatura pode reduzir de forma significativa o RGE em pacientes com ES (48).

A hipocontratilidade de corpo esofágico é de difícil tratamento. O uso de drogas procinéticas, tais como cisaprida, cujos efeitos colaterais cardíacos restringiram seu uso na maioria dos países, eritromicina e metoclopramida, pode aliviar seus sintomas. Pacientes em estágio mais avançado do comprometimento esofágico, que já apresentam hipocontratilidade associada à denervação e à fibrose deste órgão, não respondem a esses medicamentos. A avaliação da relação risco-benefício do uso dessas drogas deve ser individualizada (23, 48).

O tratamento da estenose esofágica é feito através de dilatações endoscópicas (48).

A candidíase esofágica, comum nesses pacientes devido às alterações esofágicas e no trânsito do bolo alimentar e ao uso de medicações antissecretoras, deve ser tratada com medicamentos antifúngicos, tais como nistatina e fluconazol (23, 48).

Quanto ao tratamento da doença esofágica na ES, faltam definições acerca da necessidade do uso de procinéticos, dos efeitos do tratamento do RGE com IBP na DIP e do seguimento ideal destes pacientes (23).

### 3 OBJETIVOS

Avaliar, em uma população brasileira de pacientes esclerodérmicos:

- Prevalência de:
  - sintomas de disfagia, pirose e regurgitação;
  - alterações manométricas de hipocontratilidade de corpo esofágico distal e hipotonia de esfíncter esofágico inferior;
  - evidências endoscópicas de esofagite erosiva e esôfago de Barrett, neste caso, confirmado por alterações histológicas;
  - autoanticorpos: antinuclear, antitopoisomerase I, anticentrômero;
  - uso de drogas procinéticas, antissecretoras (antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> da histamina ou inibidores de bomba de prótons) e vasodilatadoras.
- Associações entre as características demográficas, sorológicas, presença de sintomas esofágicos, uso desses medicamentos e a ocorrência de alterações manométricas e endoscópicas do esôfago.



## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

O estudo de prevalência foi conduzido no Instituto Alfa de Gastroenterologia e no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, parecer número ETIC 309/05 (anexo 1).

### **4.1 Pacientes**

Todos os pacientes com diagnóstico de ES, conforme os critérios de classificação do ACR, em acompanhamento regular no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, foram avaliados quanto à inclusão no estudo.

#### **4.1.1 Critérios de inclusão**

- Indivíduos maiores de 18 anos;
- concordância em participar do estudo em todas as suas fases, através de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2).

#### **4.1.2 Critérios de exclusão**

- Diagnóstico de síndrome de superposição da ES com outras doenças reumáticas, sem escleroderma, doenças mista ou indiferenciada do tecido conjuntivo;
- diagnóstico conhecido de doenças que afetam a motilidade esofágica, como Doença de Chagas, hipotireoidismo ou *diabetes mellitus*;
- cirurgia esofágica ou gástrica prévia.

### **4.2 Métodos**

#### **4.2.1 Análise de dados de prontuários**

As seguintes informações foram pesquisadas através de análise do prontuário médico do paciente:

- Preenchimento dos critérios de classificação do ACR para o diagnóstico da ES;

- classificação da doença em ESD ou ESCL (baseada no acometimento cutâneo registrado nos primeiros cinco anos da doença);
- positividade dos anticorpos ANA, Anti-SCL 70 e ACA;
- tempo de evolução da doença.

#### 4.2.2 Exame clínico

Após inclusão, todos os pacientes foram submetidos a anamnese e exame físico detalhados.

A anamnese incluiu a identificação e história clínica com ênfase especial ao relato de sintomas ou sinais relacionados ao esôfago, como pirose, regurgitação ácida e disfagia. Foi registrado também o uso de medicamentos, principalmente procinéticos, antissecretóres e vasodilatadores.

Os sintomas digestivos foram avaliados conforme questionário proposto para pacientes com doenças difusas do tecido conjuntivo, e registrados dicotomicamente conforme sua presença ou ausência (68) (anexo 3).

O exame físico foi realizado de forma completa, com vistas especiais à pesquisa de sinais da ES.

#### 4.2.3 Manometria esofágica

Todos os pacientes foram, após esclarecimento sobre a metodologia do exame, submetidos à manometria do esôfago, utilizando eletromanômetro com cateter “solid state” (Sigma Instrumentos, Brasil), com quatro sensores de pressão posicionados a 5cm, 10cm, 15cm e 20cm da extremidade distal do cateter. A seguinte metodologia foi utilizada para a realização do exame:

- Introdução do cateter através da narina, com posicionamento de todos os sensores de pressão na cavidade gástrica;
- retirada lenta e intermitente do cateter até a identificação do ponto de maior pressão do EEI, onde o sensor distal do cateter é estacionado;
- realização de seis deglutições de 5ml de água cada, em intervalos não inferiores a 20 segundos, para estudo do relaxamento do EEI;
- posicionamento do sensor distal do cateter 3cm acima da borda superior do EEI;

- e) realização de 10 deglutições de 5ml de água, em intervalos não inferiores a 20 segundos, para estudo da atividade peristáltica do corpo esofágico distal;
- f) retirada lenta e intermitente do cateter até o ponto de maior pressão do esfíncter esofágico superior (EES). Posicionamento do terceiro sensor do cateter 1cm abaixo do EES;
- g) realização de 10 deglutições de água em intervalos não inferiores a 20 segundos, para estudo da atividade peristáltica do corpo esofágico proximal;
- h) posicionamento do terceiro sensor de pressão 1cm acima do EES, seguido de 4 deglutições de água e 4 deglutições secas para estudo da coordenação faringo-esofágica;
- i) Retirada do cateter.

Os critérios de normalidade adotados para a manometria do esôfago foram os seguintes (69-72):

- pressão de EES: 30-180mmHg;
- pressão de EEI: 14-34mmHg;
- número de ondas peristálticas: igual ou superior a 8 (80%);
- amplitude média das ondas peristálticas: superior a 30mmHg;
- comprimento do EEI intra-abdominal: superior a 2cm.

A hipotonia de EEI foi diagnosticada quando a pressão neste esfíncter foi inferior a 14mmHg (72). Hipotonia grave do EEI foi diagnosticada quando a pressão deste esfíncter foi menor que 6mmHg (71).

A hipocontratilidade foi definida como a presença de um número inferior a oito ondas peristálticas em corpo esofágico. A aperistalse em esôfago distal foi diagnosticada quando todas as contrações esofágicas apresentavam amplitude inferior a 30mmHg.

A manometria foi considerada alterada quando da presença de hipotonia de EEI e/ou hipocontratilidade em esôfago distal.

As manometrias esofágicas foram realizadas pelo mesmo profissional.

#### 4.2.4 Endoscopia digestiva alta

A EDA foi feita depois de um período mínimo de jejum de oito horas. Foi realizada a anestesia tópica em orofaringe com lidocaína spray e sedação endovenosa com 2,5mg de midazolam diluídos para 5ml com água destilada e 30mg de meperidina, diluídos para 10ml com água destilada. O paciente foi posicionado em decúbito lateral esquerdo. Uma veia previamente puncionada foi mantida com *butterfly*, caso se tornasse necessária a reversão do efeito dos sedativos. Após preparo, foi feita a introdução do gastroscópio, procedendo-se ao exame convencional, com vistas especiais às lesões esofagianas.

O aparelho utilizado para esse exame foi um vídeo-endoscópio Olympus GIF-XQ 140 (Olympus, America Inc. <http://www.olympusamerica.com>).

Durante o procedimento, a presença ou ausência de hérnia hiatal e a presença e gravidade de EE foram avaliados.

A hérnia hiatal foi caracterizada quando a linha Z se localizava 2cm ou mais acima do pinçamento diafragmático.

A esofagite de refluxo foi graduada de acordo com a classificação de Los Angeles (59).

O diagnóstico do EB baseou-se no aspecto endoscópico do epitélio colunar recobrimo o esôfago e foi confirmado pela identificação histopatológica da presença de metaplasia intestinal, caracterizada pelo encontro de células caliciformes (35, 72).

Diante da suspeita da presença de EB, espécimes de biópsia foram coletados nos quatro quadrantes do esôfago a intervalos de um centímetro.

Todos os fragmentos de biópsias endoscópicas colhidas neste trabalho foram conservados em formol a 10% até sua inclusão em parafina.

Os fragmentos coletados da mucosa esofágica com suspeita de EB foram corados com hematoxilina – eosina para avaliação histopatológica conforme descrito a seguir:

##### **Coloração de hematoxilina – eosina**

- a) O corte é desparafinado e hidratado em água corrente por dois minutos.
- b) O corte é imerso em solução de hematoxilina por 40 segundos e então lavado em água corrente.
- c) O corte é imerso em solução de eosina a 2% durante 30 segundos, sendo novamente lavado em água corrente.

d) O corte é desidratado, diafanizado e montado.

As biópsias esofágicas de pacientes com diagnóstico endoscópico de EB foram também coradas pelo PAS – Alcian Blue, para pesquisa histológica de áreas de metaplasia intestinal no tecido esofágico, de acordo com a seguinte metodologia:

#### **Coloração PAS – Alcian Blue**

- a) O corte é desparafinado e hidratado em água corrente por dois minutos.
- b) O corte é gotejado com solução de equilíbrio por três minutos e mantido em geladeira.
- c) Após escorrer a solução de equilíbrio, é feito o gotejamento da solução de Alcian Blue durante 10 minutos.
- d) A solução de Alcian Blue é escorrida e o corte é lavado com solução de equilíbrio por três minutos, sendo então enxaguado com água corrente por 10 minutos.
- e) O corte é gotejado com ácido periódico por cinco minutos e novamente lavado em água corrente.
- f) O corte é gotejado com reativo de Schiff por quatro a seis minutos, sendo novamente lavado em água corrente.
- g) O corte é submetido à coloração usual com hematoxilina e depois lavado em água corrente por cinco minutos.
- h) O corte é desidratado, diafanizado e montado.

As EDA foram realizadas pelo mesmo gastroenterologista/endoscopista experiente.

Todas as medicações em uso diário pelos pacientes, inclusive as antissecretoras e as vasodilatadoras, foram mantidas quando da realização da entrevista de sintomas e dos exames complementares.

#### **4.2.5 Análise estatística**

Para análise estatística dos resultados, foi utilizado o programa SPSS 8.0 *for Windows*. Foram realizadas análises descritivas, das características da população estudada, e comparações entre subgrupos.

As variáveis categóricas estão expressas como número absoluto (percentual).

Os dados numéricos estão registrados sob a forma de médias ou medianas (desvio-padrão).

A análise de associações entre as variáveis categóricas foi realizada através do teste Qui-quadrado de Pearson.

Os testes de Mann Whitney e teste-T para duas amostras independentes foram utilizados para variáveis numéricas, respectivamente de distribuição não normal e normal.

Foi utilizado nível de significância de  $\alpha=0.05$  em todos os testes.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características demográficas

Foram revisados os prontuários médicos de 84 pacientes com diagnóstico de uma das síndromes classificadas no espectro da ES, em acompanhamento regular no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, que se consultaram no período da coleta de dados para o estudo.

Cinquenta e dois pacientes não foram incluídos pelos seguintes motivos: 22 não concordaram em participar do estudo; 18 apresentavam esclerodermia sem comprometimento sistêmico, esclerose sistêmica sem escleroderma ou síndrome de superposição; um tinha diagnóstico de Doença de Chagas; cinco apresentavam *diabetes mellitus* e três, hipotireoidismo; três já haviam sido submetidos a algum tipo de cirurgia de esôfago ou estômago no passado.

Foram incluídos 32 pacientes. Destes, quatro não se submeteram a todos os exames previstos no protocolo e foram excluídos. A população estudada final foi, portanto, de 28 pacientes. As características demográficas desta população são mostradas na tabela 2.

**Tabela 2**

Características demográficas da população avaliada (n=28)

Característica	Frequências
<b>Idade (anos)</b>	46,4 (14,6)
<b>Sexo (F/M)</b>	20 (71%) / 8 (29%)
<b>Cor (B/N/P)</b>	7 (25%) / 5 (18%) / 16 (57%)
<b>Tempo de doença (anos)</b>	12,0 (6,7)
<b>Classificação (ESD/ESL)</b>	11 (39%) / 17 (61%)

As variáveis numéricas estão descritas sob a forma de média (desvio-padrão). As variáveis categóricas apresentam seu valor absoluto (proporção). F: feminino. M: masculino. B: branco. N: negro. P: pardo. ESD: esclerose sistêmica difusa. ESL: esclerose sistêmica limitada.

Não houve avaliação da raça dos pacientes e a classificação pela cor baseou-se no relato do próprio paciente, quando este foi questionado.

Apenas um paciente era tabagista e todos negaram etilismo. A raridade da ocorrência desses hábitos impediu a análise de sua frequência e sua possível influência nas alterações esofágicas avaliadas.

## 5.2 Prevalência de sintomas de disfagia, pirose e regurgitação

Vinte (71%) pacientes apresentavam disfagia, 12 (43%), pirose, e 17 (61%), regurgitação. Quatro eram assintomáticos. Destes, três apresentaram alterações esofágicas em um dos exames complementares realizados (manometria ou endoscopia digestiva). Desta forma, a frequência de indivíduos assintomáticos, com doença esofágica documentada à manometria ou endoscopia do esôfago, na população estudada, foi de 11%.

## 5.3 Frequência de alterações manométricas de hipocontratilidade de corpo esofágico distal e hipotonia do esfíncter esofágico inferior

Os achados manométricos, incluindo a frequência de hipocontratilidade de corpo esofágico distal, hipotonia de EEI, ou associação de ambas alterações foram sintetizados na tabela 3.

**Tabela 3**

Achados manométricos esofágicos na população estudada (n=28)

Parâmetros manométricos	Achados
PEEI (mmHg)	17,2 (8,8)
Número de ondas peristálticas	2,25 (3,44)
PEES (mmHg)	58,16 (16,37)
Hipotonia EEI (PEEI<14)	11 (39%)
Hipocontratilidade de corpo esofágico distal	23 (82%)

As variáveis numéricas estão descritas sob a forma de média (desvio-padrão). As variáveis categóricas apresentam seu valor absoluto (proporção). PEEI: pressão de esfíncter esofágico inferior. PEES: pressão de esfíncter esofágico superior. EEI: esfíncter esofágico inferior.

A PEEI variou de 5,5 a 36,7mmHg e o número de ondas peristálticas eficientes, de zero a 10. A amplitude das contrações em corpo esofágico distal variou de 5,6 a 131,4mmHg. A PEES oscilou entre 33,5 – 102,1mmHg. Sua medida não foi possível em uma paciente, por intolerância ao exame. A PEEI foi menor que 6mmHg (hipotonia grave de EEI)



em 2 (7%) pacientes. Aperistalse em corpo esofágico distal ocorreu em 17 (61%) pessoas avaliadas. Em 10 (36%) indivíduos avaliados, houve associação entre a hipotonia de EEI e a hipocontratilidade de corpo esofágico.

A manometria esofágica foi normal em quatro (14%) pacientes. Os restantes 24 (86%) apresentaram alguma das alterações associadas à ES.

A amplitude média das ondas peristálticas foi inferior a 30mmHg em 13 (46%) pacientes, e sua medida não foi possível em quatro (14%), por falta de qualquer tipo de atividade peristáltica mensurável.

Em todos os casos, a PEES e a função de esôfago proximal estavam dentro do limite da normalidade.

Um paciente apresentou hipocontratilidade esofágica com EEI hipertônico, sugestivo de acalásia de esôfago. Trata-se de pessoa do sexo feminino, de 50 anos de idade, com diagnóstico de ESL há 22 anos. Apresentou, durante a evolução de sua doença, espessamento cutâneo distal a cotovelos e joelhos, esclerodactilia, fenômeno de Raynaud, com úlceras de polpas digitais prévias, além de artrite, DIP, sintomas de olho e boca secos. A DIP estabilizou-se após tratamento com pulsoterapia de ciclofosfamida no ano 2000. Do ponto de vista de sintomas esofágicos, queixava disfagia para sólidos e engasgos frequentes, além de pirose, que teve melhora com o tratamento com omeprazol na dose de 20mg ao dia. Sua sorologia para doença de Chagas foi negativa.

#### **5.4 Evidências endoscópicas de esofagite erosiva, esôfago de Barrett e hérnia hiatal**

A EDA evidenciou EE em quatro (14%) indivíduos. As características demográficas, sorológicas, a ocorrência de sintomas do comprometimento esofágico, o uso de medicações antissecretoras e a presença de alterações endoscópicas e manométricas do esôfago nesses pacientes estão mostradas na tabela 4.

**Tabela 4**

Características demográficas, sorológicas, presença de sintomas esofágicos, uso de medicamentos antissecretores e alterações endoscópicas e manométricas do esôfago dos pacientes com esofagite erosiva (n=4)

Característica	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
<b>Sexo</b>	M	F	M	M
<b>Idade (anos)</b>	53	57	70	32
<b>Classificação</b>	ESL	ESL	ESL	ESD
<b>Duração da doença (anos)</b>	3	24	14	17
<b>Autoanticorpos presentes</b>	ANA	ANA, ACA	ANA	ANA
<b>Sintomas</b>	Ausentes	Di, Reg, Pi	Di	Di, Reg, Pi
<b>Medicações antissecretoras (dose diária, em mg)</b>	Ome (20)	Ome (40) Cim (800)	Cim (400)	nenhuma
<b>Grau (Los Angeles)</b>	A	A	B	D
<b>Hérnia hiatal (cm)</b>	Ausente	+ (3)	Ausente	+ (2)
<b>Alteração manométrica</b>	Hipot. Hipoc. (Ape)	Hipoc.	Hipot. Hipoc. (Ape)	Hipot. Hipoc. (Ape)

M: masculino. F: feminino. P: pardo. ESD: esclerose sistêmica difusa. ESL: esclerose sistêmica limitada. Duração: tempo de evolução da esclerose sistêmica. ANA: anticorpo antinuclear. ACA: anticorpo anticitocromo. Di: disfagia. Reg: regurgitação. Pi: pirose. Ome: omeprazol. Cim: cimetidina. Hipot.: hipotonia de esfíncter esofágico inferior. Hipoc.: hipocontratilidade em esôfago distal. Ape: aperistalse em esôfago distal. +: presente.

Os achados endoscópicos foram sugestivos de EB, confirmado pelo achado histológico de epitélio metaplásico, em apenas um (3,6%) paciente. Essa paciente era do sexo feminino, tinha 37 anos, cor negra, ESCL há 17 anos, ANA positivo, anti-SCL70 e ACA negativos. Apresentava queixas de disfagia, pirose e regurgitação. Usava 20mg de omeprazol diariamente quando do diagnóstico de EB. A manometria do esôfago mostrou PEEI de 15,7mmHg (normal), mas hipocontratilidade grave (aperistalse) em esôfago distal. À EDA, observou-se segmento de epitélio metaplásico que se estendia por 5cm a partir da junção esofagogástrica, posteriormente confirmado como EB pela histologia.

Foi constatada a presença de hérnia hiatal, à EDA, em 14 (50%) indivíduos.

## 5.5 Ocorrência de autoanticorpos antinuclear, antitopoisomerase I e anticentrômero

A tabela 5 sintetiza a frequência dos autoanticorpos na população total.

**Tabela 5**

Frequência de anticorpos antinuclear, antitopoisomerase I e anticentrômero na população avaliada

<b>Anticorpo</b>	<b>Frequência</b>
<b>ANA</b>	26 (93%)
<b>Anti-SCL 70</b>	3 (11%)
<b>ACA</b>	7 (25%)

Os dados são mostrados sob a forma número absoluto (proporção). ANA: anticorpo antinuclear. Anti-SCL 70: anticorpo antitopoisomerase I. ACA: anticorpo anticentrômero.

O anti-SCL 70 foi positivo em três (30%) pacientes com ESD, mas nenhum paciente com a forma limitada da doença. O ACA estava presente em sete (41%) pacientes com ESL e nenhum com ESD.

## 5.6 Frequência do uso de drogas procinéticas, antissecretoras (antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> da histamina ou inibidores de bombas de prótons) e vasodilatadoras

Quanto ao uso de procinéticos, um (3,6%) paciente usava metoclopramida e um (3,6%), domperidona. Dada a raridade de sua ocorrência, esses dados não foram considerados na análise de frequências e não foi possível sua correlação com achados manométricos e endoscópicos.

Com relação ao tratamento com drogas antissecretoras, 21 (75%) pacientes faziam uso diário de: omeprazol por 17 (61%), ranitidina por dois (7%) e cimetidina por três (11%) pacientes. Um deles utilizava omeprazol associado à cimetidina.

As doses de omeprazol variaram entre 10 e 60mg/dia, em dose única ou fracionada, mas a maioria dos pacientes usava 20mg uma vez ao dia. A dose diária de ranitidina foi 300mg para ambos os pacientes. A dosagem diária de cimetidina foi 200mg, 400mg e 800mg, respectivamente, para os três pacientes que a utilizavam.

Quanto ao tratamento com medicamentos vasodilatadores, vinte (71%) pacientes faziam uso de nifedipina. As doses diárias variaram entre 10 e 40mg. A maioria dos pacientes usava 20mg duas vezes ao dia, para o tratamento de fenômeno de Raynaud.

### **5.7 Associações entre características demográficas, sorológicas, presença de sintomas esofágicos e tratamento medicamentoso da população avaliada e a ocorrência de alterações manométricas e endoscópicas do esôfago**

Como somente uma paciente teve diagnóstico de EB, não foi possível a análise de correlações para esse dado.

A ocorrência de esofagite erosiva ou de hipotonia de EEI foi mais frequente em pacientes com sexo masculino. A hipocontratilidade de corpo esofágico distal não diferiu entre os dois gêneros (tabela 6).

**Tabela 6**

Associação entre esofagite erosiva, hipotonia de esfíncter esofágico inferior e hipocontratilidade em corpo esofágico distal e gênero dos pacientes

<b>Achados esofágicos</b>	<b>Sexo Masculino (n=8)</b>	<b>Sexo Feminino (n=20)</b>	<b>Valor de “p”</b>
<b>EE</b>	3 (38%)	1 (5%)	0,03*
<b>Hipotonia EEI</b>	7 (88%)	4 (20%)	0,006*
<b>Hipocontratilidade</b>	5 (63%)	16 (80%)	0,64

Variáveis categóricas mostradas como números absolutos (proporções). EE: esofagite erosiva. EEI: esfíncter esofágico inferior. \* Valores de “p” com significância estatística.

Pacientes que faziam tratamento com cimetidina apresentaram EE ou EB mais frequentemente. Não houve associação entre a ocorrência dessas lesões e o uso dos outros medicamentos antissecretores (tabela 7).

**Tabela 7**

Uso de medicamentos antissecretores e ocorrência de esofagite erosiva ou esôfago de Barrett

	<b>EE/EB + (n=5)</b>	<b>EE/EB – (n=23)</b>	<b>Valor de “p”</b>
<b>Cimetidina</b>	2 (40%)	1 (4%)	0,019*
<b>Ranitidina</b>	0	2 (9%)	0,494
<b>Omeprazol</b>	3 (60%)	14 (61%)	0,971

Variáveis categóricas mostradas como número absoluto (proporção). EE/EB: esofagite erosiva ou esôfago de Barrett. +: presente. -: ausente. \*: valor de “p” com significância estatística

A ocorrência da hipocontratilidade em esôfago distal não apresentou associação com o gênero dos pacientes ( $p=0,64$ ), sua idade ( $p=0,13$ ), a classificação da ES em ESD ou ESL ( $p=0,33$ ), a duração da ES ( $p=0,72$ ), a presença dos autoanticorpos ANA ( $p=0,49$ ), anti-SCL 70 ( $p=0,38$ ) e ACA ( $p=0,78$ ), a queixa de sintomas de disfagia ( $p=0,53$ ), pirose ( $p=0,89$ ) e regurgitação ( $p=0,29$ ) ou o uso dos medicamentos antissecretores omeprazol ( $p=0,29$ ), ranitidina ( $p=0,21$ ), cimetidina ( $p=0,39$ ).

A presença de hipotonia de EEI não se correlacionou com as seguintes variáveis: idade ( $p=0,82$ ), classificação da ES ( $p=0,39$ ), duração da ES ( $p=0,76$ ), anticorpos ANA ( $p=0,66$ ), anti-SCL 70 ( $p=0,19$ ) ou ACA ( $p=0,17$ ), sintomas de disfagia ( $p=0,32$ ), pirose ( $p=0,31$ ) ou regurgitação ( $p=0,45$ ), tratamento antissecretor com omeprazol ( $p=0,95$ ), ranitidina ( $p=0,27$ ), cimetidina ( $p=0,93$ ).

Não houve diferença com significância estatística entre os pacientes com ou sem EE ou EB quanto a: idade ( $p=0,59$ ), classificação da ES ( $p=0,33$ ), tempo de evolução da ES ( $p=0,37$ ), anticorpos ANA ( $p=0,49$ ), anti-SCL 70 ( $p=0,38$ ) ou ACA ( $p=0,78$ ), queixas de disfagia ( $p=0,64$ ), pirose ( $p=0,39$ ) ou regurgitação ( $p=0,97$ ), a presença de hérnia hiatal ( $p=0,66$ ) ou o uso de omeprazol ( $p=0,97$ ), ranitidina ( $p=0,49$ ) ou nifedipina ( $p=0,64$ ).

Não houve associação entre a presença de EE ou EB e a ocorrência de hipocontratilidade em esôfago distal ( $p=0,25$ ), mesmo na sua forma mais grave, a aperistalse ( $p=0,33$ ). A hipotonia de EEI e a hipotonia grave de EEI também não foram diferentes nesses pacientes (valores de “p” respectivamente 0,21 e 0,49). Foi feita a análise do subgrupo de pacientes que apresentaram hipotonia de EEI associada à hipocontratilidade em esôfago distal e, mesmo nesse grupo, não houve associação com o diagnóstico de EE ou EB ( $p=0,21$ ).

O pequeno número de pacientes com EE impediu a análise de correlações entre a gravidade da esofagite, segundo a classificação de Los Angeles e as outras variáveis.

A ocorrência de hipotonia do EEI teve correlação positiva com a presença de um menor número de ondas peristálticas em esôfago distal ( $p=0,046$ ).

A ocorrência de hipocontratilidade em esôfago distal, conforme o critério adotado, foi mais comum nos pacientes com hipotonia de EEI, mas não alcançou diferença estatística significativa ( $p=0,06$ ).

Não houve associação entre o uso de nifedipina, independente de sua dose, e a PEEI ou o achado de alterações manométricas associadas à ES (tabela 8).

**Tabela 8**

Influência do tratamento com nifedipina nos achados manométricos

<b>Achado manométrico</b>	<b>Uso de Nifedipina (n=20)</b>	<b>Sem nifedipina (n=8)</b>	<b>Valor de “p”</b>
<b>PEEI (mmHg)</b>	17,9 (8,4)	15,6 (10,1)	0,8
<b>Hipotonia de EEI</b>	13 (65%)	4 (50%)	0,46
<b>Hipocontratilidade em corpo esofágico distal</b>	16 (80%)	7 (88%)	0,64

Variável numérica descrita como média (desvio-padrão). Variáveis categóricas apresentadas como número absoluto (proporção). PEEI: pressão de esfíncter esofágico inferior. EEI: esfíncter esofágico inferior.

Apesar da ausência de significância estatística, os pacientes com anti-SCL 70 positivo apresentaram maior frequência das alterações manométricas de hipocontratilidade em corpo esofágico e hipotonia de EEI e menores PEEI e número de ondas peristálticas em esôfago distal (tabela 9).

**Tabela 9**

Alterações manométricas em pacientes com anticorpos antitopoisomerase I  
*versus* anticentrômero

<b>Achado manométrico</b>	<b>Anti-SCL 70 (n=3)</b>	<b>ACA (n=7)</b>	<b>Valor de “p”</b>
<b>Hipotonia de EEI</b>	2 (67%)	1 (14%)	0,09
<b>Hipocontratilidade de esôfago distal</b>	3 (100%)	6 (84%)	0,49
<b>PEEI (mmHg)</b>	11,4 (5,4)	18,8 (10,5)	0,18
<b>Número de ondas peristálticas</b>	0	2 (3)	0,11

Variáveis numéricas mostradas como média (desvio-padrão). Variáveis categóricas, como número absoluto (proporção). EEI: esfíncter esofágico inferior. PEEI: pressão de esfíncter esofágico inferior. Anti-SCL 70: anticorpo antitopoisomerase I. ACA: anticorpo anticentrômero.

O pequeno número de pacientes com EE ou EB impediu a análise da influência da positividade destes autoanticorpos naquelas alterações esofágicas.

## **6 DISCUSSÃO**

### **6.1 Características demográficas**

A ES, nessa população, apresentou maior frequência em pacientes do sexo feminino (3:1). A maioria deles (60%) apresentava ESL. Essas variáveis clínicas assemelham-se às relatadas em estudos epidemiológicos prévios (1, 3, 5).

### **6.2 Prevalência de sintomas de disfagia, pirose e regurgitação**

Disfagia é classicamente relatada em 50% a 80%; regurgitação, em aproximadamente 50% e pirose em 50% a 80% dos pacientes esclerodérmicos, enquanto 18% a 40% dos indivíduos com ES e comprometimento esofágico documentado são assintomáticos (15-18, 22-24).

Na população aqui avaliada, os sintomas de disfagia (71%), regurgitação (61%) e pirose (43%) foram frequentes, assim como a ocorrência de comprometimento esofágico em pacientes assintomáticos (13%), conforme relatado previamente.

A menor frequência de pirose apresentada pelos pacientes aqui avaliados, quando comparada à descrita em outras populações, provavelmente associa-se ao uso frequente dos medicamentos antissecretores, principalmente o omeprazol.

### **6.3 Frequência de alterações manométricas de hipocontratilidade de corpo esofágico distal e hipotonia de esfíncter esofágico inferior**

A alta frequência (86%) de alterações esofágicas, avaliadas pela manometria deste órgão, encontrada no presente estudo, sob a forma da hipocontratilidade de esôfago distal e da hipotonia de EEI, ocorrendo isoladamente ou em associação, reflete os achados da literatura quanto à ocorrência comum do comprometimento da motilidade esofágica na ES (15-18, 22-24).

A maior frequência de hipocontratilidade em corpo esofágico distal e o achado de alterações esofágicas predominantes em esôfago distal e EEI, poupando a porção proximal deste órgão e o esfíncter esofágico superior, confirmam os achados classicamente descritos nos pacientes com ES (15-18, 22-24).



A PEEI (17,2 +/- 8,8mm Hg) foi semelhante à encontrada por outros autores (44-46, 57, 73). Naqueles estudos, esta pressão foi significativamente menor nos pacientes esclerodérmicos que no grupo controle. O trabalho aqui apresentado não incluiu um grupo controle, contudo, tais achados da literatura permitem a inferência de que, também na população com ES que foi avaliada, a PEEI seria menor que em pessoas sem esta doença.

Um paciente que participou desse estudo apresentou achado manométrico de hipertonia de EEI (PEEI: 36,7mmHg) associada à ausência de ondas peristálticas em esôfago distal, o que deve ser diferenciado de acalásia do esôfago. A acalásia do esôfago caracteriza-se por um EEI hipertônico ou com relaxamento incompleto, associado à aperistalse em esôfago distal. A acalásia pode ser primária ou secundária à Doença de Chagas ou neoplasia de cárdia (74). Seus sintomas são disfagia, engasgos, regurgitação, dor torácica e pirose. Desta forma, ela faz parte do diagnóstico diferencial da dismotilidade, principal problema esofágico apresentado pelos esclerodérmicos. Seu diagnóstico é manométrico e, já foi, raramente, descrito em indivíduos com ES (74). Na paciente que apresentou manometria sugestiva de acalásia, não houve sinais de outras doenças associadas a esta alteração esofágica.

#### **6.4 Evidências endoscópicas de esofagite erosiva e esôfago de Barrett**

A menor frequência de complicações endoscópicas do RGE, quando comparada à ocorrência de hipocontratibilidade de corpo esofágico ou hipotonia de EEI, é amplamente descrita e confirma achados prévios, que sugerem que a ES, apesar da ocorrência comum de alterações da motilidade esofágica e disfunção de EEI, não é sinônimo de DRGE grave ou complicada. Dessa forma, enquanto alterações manométricas são documentadas em até 90% dos pacientes, a esofagite endoscópica é relatada em 15% a 63% dos pacientes com ES (21, 23, 49, 51, 52). Contudo, a frequência de esofagite de 15% foi relatada por outro estudo brasileiro (21), enquanto, em estudos realizados em outros países (23, 49, 51, 52), a frequência de esofagite erosiva variou entre 32% e 63%.

Em nosso trabalho, a EE ocorreu em quatro (14%) pacientes. Trata-se de uma frequência menor que a relatada nos estudos que avaliaram a sua presença em populações de esclerodérmicos em outros países (23, 49-52).

As duas investigações realizadas no Brasil que incluíram avaliação endoscópica das alterações mucosas associadas ao comprometimento esofágico da ES mostraram uma menor frequência de EE que a descrita por autores de outros países.

Os pacientes que participaram do trabalho aqui apresentado foram incluídos independente de apresentarem sintomatologia do comprometimento do esôfago e, em sua maioria, estavam em tratamento antissecretor, principalmente com IBP. Contudo, a diferença encontrada não pode ser atribuída somente a essas características, já que a ocorrência de EE foi menor que nos pacientes, igualmente assintomáticos e em tratamento antissecretor prolongado com IBP, avaliados em estudo francês (49) e semelhante à encontrada em população brasileira de esclerodérmicos que apresentaram síndrome dispéptica (21).

A ocorrência de EE ou EB em pacientes com DRGE sem ES é mais frequente em pacientes caucasóides, sendo a raça branca considerada um fator de risco para a presença de tais lesões (36, 38). A menor prevalência de EE nos pacientes brasileiros pode associar-se a diferenças interraciais, dadas a diversidade e a mistura racial em nosso país. No presente estudo, não houve avaliação da raça dos participantes, mas a pesquisa da cor, conforme classificação fornecida pelo próprio paciente, não apresentou correlação com a ocorrência da EE.

A menor prevalência de EE nos pacientes esclerodérmicos no Brasil foi sugerida por dois trabalhos, que, contudo, incluíram populações pequenas. Diante disto, estudos nacionais que examinem um maior número de pessoas com esta afecção são necessários para confirmar se a frequência de EE nesses pacientes é, de fato, menor que em outras populações e as prováveis causas para tal achado.

A ocorrência do EB na ES, segundo pesquisas retrospectivas, foi descrita em 2%, 16% e 37% dos pacientes com ES (24, 51, 52).

Estudos transversais recentes, que avaliaram indivíduos esclerodérmicos que faziam uso de IBP por períodos prolongados, selecionados independente da presença de sintomas digestivos, mostraram prevalências de EB em 6,8% (49) e 12,7% (50) das populações incluídas.

Em pesquisa publicada em 1999, Sampaio-Barros *et al.* (21) descreveram a ocorrência de EB em 10,8% dos 46 pacientes brasileiros com ES submetidos à EDA.

A metaplasia intestinal de Barrett, na população aqui avaliada, ocorreu apenas em um (3,6%) paciente. A sua raridade prejudicou a análise de sua frequência e sua comparação com os dados existentes na literatura.

## **6.5 Ocorrência de autoanticorpos antinuclear, antitopoisomerase I e anticentrômero**

O ANA é descrito em 89% a 95% dos pacientes com ES. O anti-SCL 70 ocorre em 18% a 30% de todas as pessoas com ES e é mais comum no subtipo da ESD, quando é positivo em 40% a 70% dos indivíduos. O ACA está presente em 15% a 43% de todos os esclerodérmicos, estando presente principalmente nos pacientes com a forma limitada da doença, em que ele ocorre em 55% a 80% das pessoas (4-7).

Na população que estudamos, a frequência de autoanticorpos foi semelhante à anteriormente descrita, tanto na população geral como nos grupos de pacientes com os subtipos de ESD e ESL.

O anti-SCL70 ocorreu apenas em pacientes com ESD e o ACA, naqueles com ESL, o que confirma relatos prévios da associação entre estes anticorpos e cada um destes subtipos da ES (1, 2, 5, 7,10).

## **6.6 Frequência do uso de drogas procinéticas, antissecretoras (antagonistas dos receptores H2 da histamina ou inibidores de bombas de prótons) e vasodilatadoras**

O tratamento com medicamentos procinéticos e antissecretoras tem sido recomendado precocemente, para melhora dos sintomas da dismotilidade e prevenção ou tratamento das complicações da DRGE (1, 48).

O uso de drogas vasoativas, destacando-se os bloqueadores dos canais de cálcio, é um dos esteios do tratamento do fenômeno de Raynaud, que ocorre em mais de 95% dos pacientes com ES. A nifedipina diminui o número e a gravidade das crises de vasoespasmos em extremidades, mas pode apresentar como efeitos colaterais, hipotensão arterial sintomática ou piora da DRGE, secundária à diminuição da pressão do EEI (1).

Na população avaliada no presente estudo, o uso de procinéticos foi raro, mas o uso de antissecretoras e nifedipina foi frequente.

O tratamento antissecretor com IBP protege os pacientes com ES da ocorrência de sintomas de pirose, EE e EB (49, 50), o que pode estar associado à pequena frequência de tais alterações na população aqui avaliada. Diante disto, sugere-se que o tratamento com IBP deve ser iniciado precocemente e está indicado na maioria dos pacientes com ES.

Ao contrário do que é proposto por alguns autores (48), o uso de dose única diária de 20mg de omeprazol pela maioria dos sujeitos que participaram desta pesquisa foi suficiente

para o controle da pirose, ausente em 65% dos pacientes, e prevenção da EE, observada em apenas dois (12%) pacientes que faziam uso deste medicamento. Tais dados sugerem que a minoria dos esclerodérmicos que cursam com comprometimento esofágico necessita de doses elevadas de IBP. A avaliação e o acompanhamento clínicos deverão definir quais são eles.

## **6.7 Associações entre características demográficas, sorológicas, presença de sintomas esofágicos e tratamento medicamentoso da população avaliada e a ocorrência de alterações manométricas e endoscópicas do esôfago**

No ano de 2008, Andrews *et al.* (75), conduziram estudo, realizado em hospital geral, para avaliar a influência da idade e do gênero em alterações manométricas. Pacientes do sexo masculino e feminino tiveram frequências semelhantes de anormalidades, mas os homens apresentaram maior prevalência de alterações motoras hipotensivas em corpo esofágico. O avançar da idade também teve correlação positiva com a maior ocorrência de alterações motoras esofágicas.

Pesquisa brasileira cujos resultados foram publicados em 1991, realizada por Dantas e colaboradores (73), não evidenciou relação entre a idade do paciente e uma menor PEEI em pessoas com ES ou no grupo controle.

Não há, até o momento, outros trabalhos avaliando a influência do gênero e da idade em pacientes com ES sobre as alterações manométricas de hipocontratibilidade de esôfago distal ou hipotonia de EEI.

No presente estudo, que avaliou somente pacientes esclerodérmicos, não houve relação entre as alterações manométricas esofágicas e a idade, o que confirmou relato prévio (73).

A hipotonia de EEI foi mais comum em pacientes do sexo masculino, o que reitera a maior frequência de alterações hipotensivas esofágicas em homens encontrada em população sem ES submetida à realização da manometria esofágica (75), ou pode também estar relacionada à maior gravidade da ES previamente descrita para os pacientes do sexo masculino (1).

Não houve relação entre a presença de alterações manométricas ou endoscópicas do esôfago e o tempo de evolução da ES, o que contraria o achado de outros autores, que associaram um tempo mais longo de duração da ES à maior frequência ou gravidade do comprometimento esofágico por essa doença (21), mas está de acordo com evidências prévias de que a ocorrência das lesões esofágicas se dá desde o início desta doença (64).

A maioria dos autores não encontrou associação entre as alterações manométricas e a ocorrência de sintomas (43, 46), contudo, em 2001, Ling e Johnston (47) encontraram associação entre a presença de hipocontratilidade à manometria do esôfago e a presença de disfagia.

A ausência de associação entre a ocorrência da disfagia e a presença das alterações manométricas esofágicas apresentadas pelos participantes do nosso estudo confirma os achados da maioria desses pesquisadores e sugere que, além da dismotilidade, outras alterações esofágicas associadas à ES podem associar-se à ocorrência deste sintoma.

Uma menor PEEI teve associação positiva com o encontro de um menor número de ondas peristálticas em esôfago distal. A ocorrência de hipocontratilidade de corpo esofágico, conforme definida neste estudo, foi mais comum em pacientes com hipotonia de EEI, mas a diferença não foi significativa ( $p=0,06$ ). A correlação positiva entre os achados manométricos de hipotonia de EEI e hipocontratilidade de corpo esofágico distal é descrita em pacientes com esclerose sistêmica (43-47). A ausência de significância desta associação nesta população provavelmente ocorreu devido ao pequeno número de pessoas avaliadas.

Todos os pacientes com EE ou EB apresentaram alterações manométricas, o que confirma achados prévios de que as complicações do RGE são raras nos pacientes que não apresentam dismotilidade esofágica (18).

Estudos que avaliaram a relação entre alterações manométricas e presença de EE ou EB em pacientes com ES observaram associação positiva entre a ocorrência de hipocontratilidade grave (aperistalse) ou hipotonia importante do EEI (pressão basal do EEI inferior a 6mmHg) e o achado das complicações esofágicas do refluxo (49-51). No presente estudo, não se observou correlação entre alterações manométricas e endoscópicas do esôfago, o que pode associar-se à raridade da ocorrência de alterações manométricas graves ou ao uso frequente de medicamentos antissecretores, sobretudo os IBP.

Os estudos que avaliaram pessoas com DRGE independente da ocorrência de ES mostraram maior frequência de EE ou EB em pacientes do sexo masculino (35, 36, 53), o que pode associar-se à maior frequência de refluxo ácido ou biliar nesses pacientes (55).

Ao mesmo tempo, estudos prévios sugerem que a ES apresenta-se com uma maior gravidade em pacientes do sexo masculino (1).

No presente trabalho, a ocorrência de EE foi mais frequente em pacientes do sexo masculino, o que confirma a maior prevalência das complicações de mucosa esofágica relatadas na literatura sobre a doença do refluxo gastroesofágico. Além disso, a maior frequência da esofagite erosiva pode associar-se ainda ao fato de a ES apresentar maior

gravidade nos homens e ser apenas um epifenômeno. De qualquer forma, esse achado sugere que pacientes com ES do sexo masculino podem necessitar monitoramento mais frequente e tratamento contínuo com IBP, para detectar precocemente e tratar ou prevenir a ocorrência ou recidiva dessas complicações.

Os autores que avaliaram a relação entre o comprometimento esofágico dos pacientes esclerodérmicos e a classificação desta doença nas formas cutânea difusa ou limitada e a ocorrência de autoanticorpos anti-SCL 70 e ACA apresentaram resultados conflitantes. Enquanto alguns sugerem uma associação entre a positividade do anticorpo anti-SCL 70 e a ocorrência de alterações de motilidade esofágica (63, 65, 66, 76), outros encontraram a associação entre alterações esofágicas e o anticorpo anticentrômero (60) e outros não encontraram correlação entre esses anticorpos e a lesão esofágica (4). Um estudo sugere associação entre o comprometimento esofágico da ES e a forma difusa da doença (63) ou a ocorrência de maior comprometimento cutâneo (62), o que não confirmado por outros autores (60, 66).

A população avaliada na pesquisa aqui apresentada não apresentou associação entre a ocorrência das alterações manométricas ou endoscópicas do esôfago e a classificação da ES nos subtipos ESD e ESL ou a positividade para os anticorpos ANA, anti-SCL 70 e ACA. Contudo, houve uma tendência à maior ocorrência de alterações manométricas em pacientes com o anticorpo antitopoisomerase I.

Este achado pode confirmar os relatos prévios, que sugerem associação entre o anti-SCL 70 a maior frequência de alterações manométricas esofágicas ou àqueles que não encontraram correlações entre esses autoanticorpos e o comprometimento do esôfago na ES. A falta de significância estatística pode, ainda, associar-se à pequena população avaliada e à raridade da ocorrência dos anticorpos, sobretudo o anti-SCL 70.

Não há pesquisas, em populações de esclerodérmicos, que compararam a eficácia dos H2RA e IBP. Trabalhos realizados em populações de pacientes com DRGE sem ES, que avaliaram o uso de H2RA mostraram que eles apresentam efeito melhor que o placebo, mas pior que os IBP (26). Diante disto, as drogas preconizadas para o tratamento inicial do RGE em esclerodérmicos são os IBP (48), em doses suficientes para o controle dos sintomas e complicações esofágicas, que são frequentemente maiores que as usuais.

Foi encontrada associação positiva entre o uso de cimetidina e a ocorrência de EE ou EB, contudo, diante do pequeno número de pacientes, apenas três, que estava em uso desse medicamento, do fato dessa medicação ter sido usada em doses subterapêuticas por dois deles

e de um deles também estar em uso de omeprazol, esse achado não permite a inferência de que o tratamento com esse medicamento seja menos eficaz que o uso de IBP.

Além disso, o desenho da presente pesquisa não teve como objetivo a avaliação da eficácia desse medicamento no tratamento da EE e do EB nesses indivíduos, seriam necessários estudos, em esclerodérmicos, planejados para este fim.

De qualquer forma, não é possível determinar que o uso de cimetidina esteja associado à maior frequência de esofagite erosiva ou esôfago de Barrett nos pacientes esclerodérmicos, mas sugere-se substituir essa medicação, preferencialmente, por algum IBP e, no caso de sua impossibilidade, pela ranitidina, em doses terapêuticas, sob controle rigoroso.

O tratamento com antagonistas dos canais de cálcio, especialmente a nifedipina, está associado à redução da PEEI e à predisposição à ocorrência do RGE (36). Por suas propriedades relaxantes sobre o EEI, são usados no tratamento de distúrbios esofágicos que cursam com o aumento da pressão neste esfíncter, como a acalásia (27). Nos pacientes com ES, a necessidade do uso dessas drogas para o controle do fenômeno de Raynaud é frequente (1, 2). Estudos prévios que avaliaram a motilidade esofágica em população de esclerodérmicos foram realizados após um período variável, em que foi suspenso o uso desses medicamentos, e não há, portanto, registro de seu efeito na motilidade esofágica e na PEEI nesses pacientes (16, 42-47, 49, 50, 52, 77).

Diante desses dados, não há contra-indicação, mas sugere-se cautela na prescrição desses medicamentos para os esclerodérmicos e, naqueles que necessitam seu uso, o acompanhamento cuidadoso da ocorrência do acometimento esofágico e suas complicações (1).

Na população desta pesquisa, a maioria dos indivíduos fazia uso de nifedipina em doses terapêuticas quando da realização das manometrias do esôfago e EDA. Não houve diferença entre os grupos que faziam ou não uso desta droga quanto à ocorrência de alterações esofágicas manométricas (tanto hipocontratilidade de corpo esofágico, quanto hipotonia de EEI) ou endoscópicas. A média da PEEI também não foi diferente entre esses dois grupos.

Trabalhos científicos maiores, avaliando o efeito do uso de nifedipina e outros vasodilatadores, sobre as alterações manométricas esofágicas apresentadas pelos pacientes com ES são necessários, com o objetivo de determinar a real influência desses medicamentos sobre a motilidade esofágica e a PEEI. Caso os achados aqui apresentados se confirmem, o uso desses medicamentos no tratamento da ES será mais confiável.





## 7 CONCLUSÕES

- As prevalências avaliadas foram:
  - Sintoma esofágicos: 86%; disfagia: 71%, regurgitação: 61%, pirose: 41%.
  - Alterações manométricas de hipocontratilidade de corpo esofágico distal: 82%; de hipotonia de esfíncter esofágico inferior: 39%.
  - Esofagite erosiva: 14%; esôfago de Barrett: 3.6%.
  - Autoanticorpos antinuclear: 93%; antitopoisomerase I: 11%; anticentrômero: 25%.
  - Uso de drogas antissecretoras: 75%; omeprazol: 61%; ranitidina: 7%; cimetidina: 11%. Uso de procinéticos: 7%. Uso de vasodilatadores, especificamente a nifedipina: 71%.
  - Houve associação com significância estatística entre esofagite erosiva ou hipotonia de esfíncter esofágico inferior e sexo masculino.
  - Pacientes com hipotonia do esfíncter esofágico inferior apresentaram menor número de ondas peristálticas em corpo esofágico distal.
  - Não houve correlação entre a presença de sintomas relacionados ao envolvimento esofágico e os achados manométricos e endoscópicos, bem como a classificação da esclerose sistêmica (difusa ou limitada), o perfil de autoanticorpos ou o uso dos outros medicamentos avaliados.
  - O tratamento com nifedipina não influenciou a pressão de esfíncter esofágico inferior ou a presença de hipocontratilidade em corpo esofágico distal ou hipotonia de esfíncter inferior do esôfago.

## REFERÊNCIAS

- 1- MARQUES NETO, J.F.; SAMPAIO-BARROS, P.D. Esclerose sistêmica. In: CARVALHO, M.A.P.; LANNA, C.C.D.; BÉRTOLO, M.B. **Reumatologia**: diagnóstico e tratamento. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 26, p.386-397.
- 2- DENTON, C.P.; BLACK, C.M. Scleroderma: clinical and pathological advances. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, Amsterdam, v.18, n.3, p.271-290, 2004.
- 3- CHIFFLOT, H. *et al.* Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, Filadélfia, v.37, n.4, p.223-235, 2008.
- 4- DOMSIC, R.; FASANELLA, K.; BIELEFELDT, K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. **Digestive Diseases and Sciences**, Dordrecht, v.53, n.5, p.1163-1174, 2008.
- 5- JACOBSEN, S. *et al.* Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. **British Journal of Rheumatology**, Oxford, v.37, n.1, p.39-45, 1998.
- 6- ANDRADE, L.E.C.; LESER, P.G. Auto-anticorpos na esclerose sistêmica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v.44, n.3, p.215-223, 2004.
- 7- HESSELSTRAND, R. *et al.* The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. **Rheumatology**, Oxford, v.42, n.4, p.534-540, 2003.
- 8- AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CRITERIA COMMITTEE. Subcommittee for Scleroderma Criteria. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). **Arthritis and Rheumatism**, New York, v.23, n.5, p.581-590, 1980.
- 9- LEROY, E.C.; MEDSGER Jr., T.A. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v.28, n.7, p.1573-1576, 2001.
- 10- LEROY, E.C. *et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v.15, n.2, p.202-205, 1988.
- 11- WOLLHEIM, F.A. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. **Rheumatology**, Oxford, v.44, n.10, p.1212-1216, 2005.
- 12- VARGA, J. Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. Disponível em: <[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=sclerode/5892&selectedTitle=1~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=sclerode/5892&selectedTitle=1~150&source=search_result)>. Acesso em: 27 set. 2008.

- 13- CHATTERJEE, S. *et al.* Risk of Malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. **Arthritis and Rheumatism**, New York, v.52, n.8, p.2415-24, 2005.
- 14- DERK, C.T. *et al.* A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v.33, n.6, p.1113-1116, 2006.
- 15- LOCK, G. *et al.* Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. **The American Journal of Gastroenterology**, Bethesda, v.92, n.5, p.763-771, 1997.
- 16- SJOGREN, R.W. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. **Arthritis and Rheumatism**, New York, v.37, n.9, p.1265-1282, 1994.
- 17- SALLAM, H.; MACNEARNEY, T.A.; CHEN, J.D.Z. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, London, v.23, n.6, p.691-712, 2006.
- 18- KAYE, S.A., DENTON, C.P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). Disponível em: <[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=sclerode/4923&selectedTitle=14~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=sclerode/4923&selectedTitle=14~150&source=search_result)>. Acesso em: 17 ago. 2008.
- 19- JAOVISIDHA, K. *et al.* Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, Philadelphia, v.34, n.4, p.689-702, 2005.
- 20- STEEN, V.D.; MEDSGER, T.A. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. **Arthritis & Rheumatism**, New York, v.43, n.11, p.2437-2444, 2000.
- 21- SAMPAIO-BARROS, P.D. *et al.* Acometimento do trato digestivo na esclerose sistêmica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v.39, n.2, p.81-86, 1999.
- 22- MARTIN, J.; FERRARO, P.; DURANCEAU, A. Reflux esophagitis and scleroderma. **Chest Surgery Clinics of North America**, Philadelphia, v.11, n.3, p.619-638, 2001.
- 23- EBERT, E.C. Esophageal disease in scleroderma. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New Haven, v.40, n.9, p.769-775, 2006.
- 24- NTOUMAZIOS, S.K. *et al.* Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, Philadelphia, v.36, n.3, p.173-181, 2006.

- 25-MORETZSOHN, L.D. **Formas esofágicas graves da doença por refluxo gastroesofágico e infecção pelo Helicobacter pylori:** aspectos endoscópicos, manométricos, pHmétricos, histopatológicos, sorológicos e terapêuticos. 2002. 133f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002.
- 26-MOAYYEDI, P.; TALLEY, N.J. Gastro-oesophageal reflux disease. **The Lancet**, London, v.467, n.9528, p.2086-2100, 2006.
- 27-SALVATORE, S.; VANDENPLAS, Y. Gastro-oesophageal reflux disease and motility disorders. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Amsterdam, v.17, n.2, p.163-179, 2003.
- 28-PISEGNA, J. *et al.* Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, London, v.20 (Suppl 9), p.47-56, 2004.
- 29-SOLL, A.H.; FASS, R. Gastroesophageal reflux disease: presentation and assessment of a common, challenging disorder. **Clinical Cornerstone**, Bridgewater, v.5, n.4, p.2-14, 2003.
- 30-SPECHLER, S.J. Esophageal complications of gastroesophageal reflux disease: presentation, diagnosis, management, and outcomes. **Clinical Cornerstone**, Bridgewater, v.5, n.4, p.41-48, 2003.
- 31-MOAYYEDI, P.; AXON, A.T.R. Gastro-oesophageal reflux disease: the extent of the problem. **Alimentary and Pharmacology Therapeutics**, London, v.22, Suppl. 1, p.11-19, 2005.
- 32-WONG, W.M. *et al.* Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. **Alimentary and Pharmacology Therapeutics**, London, v.18, n.6, p.595-604, 2003.
- 33-MORAES-FILHO, J.P.P *et al.* Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v.42, n.2, p.122-127, 2005.
- 34-SPECHLER, S.J. *et al.* Racial differences in the frequency of symptoms and complications of gastro-oesophageal reflux disease. **Alimentary and Pharmacology Therapeutics**, London, v.16, n.10, p.1795-1800, 2002.
- 35-SAMPLINER, R.E.; THE PRACTICE PARAMETERS COMMITTEE OF THE AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. **The American Journal of Gastroenterology**, Bethesda, v.93, n.7, p.1028-1032, 1998.

- 36- GATENBY, P.A.C. *et al.* Barrett's columnar-lined oesophagus: demographic and lifestyle associations and adenocarcinoma risk. **Digestive Diseases and Sciences**, Dordrecht, v.53, n.5, p.1175-1185, 2007.
- 37- SPECHLER, S.J. Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of Barrett's esophagus. Disponível em: <[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=eso\\_dis/7679&selectedTitle=2~62&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=eso_dis/7679&selectedTitle=2~62&source=search_result)>. Acesso em: 30 ago. 2008.
- 38- BONINO, J.A.; SHARMA, P. Barrett's esophagus. **Current Opinion in Gastroenterology**, Massachusetts, v.22, n.4, p.406-411, 2006.
- 39- WESTHOFF, B. *et al.* The frequency of Barrett's esophagus in high risk patients with chronic GERD. **Gastrointestinal Endoscopy**, Stanford, v.61, n.2, p.226-231, 2005.
- 40- LAGERGREN, J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? **Gut**, London, v.54 (Suppl.1), p.i.1-i.5, 2005.
- 41- CLEMENTS, P.J. *et al.* Assessment of gastrointestinal involvement. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Pisa, v.21, n.3 (Suppl. 29), p.S15-S18, 2003.
- 42- LOCK, G. *et al.* Esophageal manometry in systemic sclerosis: screening procedure or confined to symptomatic patients? **Rheumatology International**, Baden-Baden, v.17, n.2, p.62-66, 1997.
- 43- IPSEN, P. *et al.* Oesophageal manometry and video-radiology in patients with systemic sclerosis: a retrospective study of its clinical value. **Acta Dermato-Venereologica**, Uppsala, v.80, n.2, p.130-133, 2000.
- 44- MAINIE, I. *et al.* Regional esophageal dysfunction in scleroderma and achalasia using multichannel intraluminal impedance and manometry. **Digestive Diseases and Sciences**, Dordrecht, v.53, n.1, p.210-216, 2008.
- 45- TSIANOS, E.B. *et al.* Esophageal manometric findings in autoimmune rheumatic diseases: is scleroderma esophagus a specific entity? **Rheumatology International**, Baden-Baden, v.7, n.1, p.23-27, 1987.
- 46- KLEIN, H.A. *et al.* Comparative studies of esophageal function in systemic sclerosis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.102, n.5, p.1551-1556, 1992.
- 47- LING, T.C.; JOHNSTON, B.T. Esophageal investigations in connective tissue disease: which tests are most appropriate? **Journal of Clinical Gastroenterology**, New Haven, v.32, n.1, p.33-36, 2001.

- 48- KAYE, S.A.; DENTON, C.P. Treatment of gastrointestinal disease in systemic sclerosis (scleroderma). Disponível em: <[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=sclerode/8171&selectedTitle=19~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=sclerode/8171&selectedTitle=19~150&source=search_result)>. Acesso em: 29 nov. 2008.
- 49- MARIE, I. *et al.* Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, London, v.24, n.11-12, p.1593-1601, 2006.
- 50- WIPFF, J. *et al.* Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. **Arthritis and Rheumatism**, New York, v.52, n.9, p.2882-2888, 2005.
- 51- MARIE, I. *et al.* Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. **Arthritis Care and Research**, Atlanta, v.45, n.4, p.346-354, 2001.
- 52- WESTON, S. *et al.* Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. **The American Journal of Gastroenterology**, Bethesda, v.93, n.7, p.1085-1089, 1998.
- 53- CAUM, L.C. *et al.* Metaplasia intestinal especializada de esôfago distal na doença do refluxo gastroesofágico: prevalência e aspectos clínico-epidemiológicos. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v.40, n.4, p.220-226, 2003.
- 54- FREITAS, M.C.; MORETZSOHN, L.D.; COELHO, L.G.V. Prevalence of Barrett's esophagus in individuals without typical symptoms of gastroesophageal reflux disease. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v.45, n.1, p.46-49, 2008.
- 55- BANKI, F. *et al.* Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males. **The American Journal of Gastroenterology**, Bethesda, v.100, n.3, p.560-567, 2005.
- 56- SZAMOSI, S.; SZEKANECZ, Z.; SZÜCS, G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. **Rheumatology International**, Baden-Baden, v.26, n.12, p.1120-1124, 2006.
- 57- KUWANA, M. *et al.* Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody. **Arthritis & Rheumatism**, New York, v.42, n.3, p.465-474, 1999.
- 58- DANTAS, R.O.; VILLANOVA, M.G.; GODOY, R.A. Esophageal dysfunction in patients with progressive systemic sclerosis and mixed connective tissue diseases. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v.22, n.3, p.122-126, 1985.
- 59- ARMSTRONG, D. *et al.* The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.111, n.1, p.85-92, 1996.

- 60-GONZALEZ, R. *et al.* Autoantibody profile in progressive systemic sclerosis as markers for esophageal involvement. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New Haven, v.32, n.2, p.123-127, 2001.
- 61-MEYER, O.C. *et al.* Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v.34, n.1, p.104-109, 2007.
- 62-VILLADSEN, G.E. *et al.* Oesophageal pressure-cross-sectional area distributions and secondary peristalsis in relation to subclassification of systemic sclerosis. **Neurogastroenterology and Motility**, Calgary, v.13, n.3, p.199-210, 2001.
- 63-BASSOTTI, G. *et al.* Esophageal dysfunction in scleroderma. **Arthritis and Rheumatism**, New York, v.40, n.12, p.2252-2259, 1997.
- 64-SAVAS, N. *et al.* Autoantibody profile in systemic sclerosis as a marker for esophageal and other organ involvement in Turkish populations. **Digestive Diseases and Sciences**, Dordrecht, v.52, n.11, p.3081-3086, 2007.
- 65-KINUYA, K. *et al.* Esophageal hypomotility in systemic sclerosis: close relationship with pulmonary involvement. **Annals of Nuclear Medicine**, Tóquio, v.15, n.2, p.97-101, 2001.
- 66-STACHER, G. *et al.* Cardiovascular autonomic function, autoantibodies, and esophageal motor activity and mixed connective tissue disease. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v.27, n.3, p.692-697, 2000.
- 67-MCNEARNEY, T.A. *et al.* Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. **Arthritis and Rheumatism**, New York, v.57, n.2, p.318-326, 2007.
- 68-HENRY, M.A.C.A.; HARBERMANN, M.C.; ROCHA, O.M. Esophageal motor disturbances in progressive systemic sclerosis. **Diseases of the Esophagus**, Rochester, v.12, n.1, p.51-53, 1999.
- 69-RAGUNATH, K.; WILLIAMS, J.G. A review of oesophageal manometry testing in a district general hospital. **Postgraduate Medical Journal**, London, v.78, n.915, p.34-36, 2002.
- 70-SPECHLER, S.J.; CASTELL, D.O. Classification of oesophageal motility abnormalities. **Gut**, London, v.49, n.1, p.145-151, 2001.
- 71-ALONSO, O. *et al.* The real value of lower esophageal sphincter measurement for predicting acid gastroesophageal reflux or Barrett's esophagus. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, New York, v.9, n.7, p.973-979, 2005.

- 72-RICHTER, JE. *et al.* Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers: variability of pressure with age and frequency of abnormal contractions. **Digestive Diseases and Sciences**, Dordrecht, v.32, n.6, p.583-592, 1987.
- 73-DANTAS, R.O. *et al.* Influência da idade na pressão do esfíncter inferior do esôfago. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v.29, n.2, p.39-42, 1991.
- 74-PARK, R.H.R. *et al.* Achalasia-like syndrome in systemic sclerosis. **British Journal of Surgery**, London, v.77, n.1, p.46-49, 1990.
- 75-ANDREWS, J.M. *et al.* Age and gender affect likely manometric diagnosis: audit of a tertiary referral hospital clinical esophageal manometry service. **The Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v.24, n.1, p.125-128, 2009.
- 76-AIRÒ, P. *et al.* Oesophageal manometry in early and definite systemic sclerosis. **Clinical Rheumatology**, London, v.24, n.4, p.370-376, 2005.
- 77-YARZE, J.C. *et al.* Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients. **The American Journal of Gastroenterology**, Bethesda, v.88, n.6, p.870-876, 1993.
- 78-MACHADO, W.M. *et al.* Proposta de questionário para caracterização de sintomas digestivos nas doenças difusas do tecido conjuntivo. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v.41, n.1, p.64-70, 2004.



# ANEXOS

## Anexo 1

### PARECER NÚMERO ETIC 309/05 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

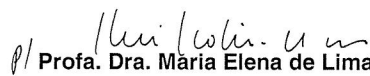
Parecer nº. ETIC 309/05

Interesse: Profa. Luciana Dias Moretzshon  
Depto. do Aparelho Locomotor - FMUFMG

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 19 de outubro de 2005, o projeto de pesquisa intitulado «**Avaliação manométrica e endoscópica em pacientes com esclerose sistêmica acompanhados no Serviço de Reumatologia do HC/UFMG**» bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia  
Presidente do COEP/UFMG

## Anexo 2

### **CARTA DE ESCLARECIMENTO DOS PACIENTES E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

A esclerose sistêmica é um tipo de doença reumática (reumatismo) rara. Pode acometer vários órgãos do corpo, como vasos sanguíneos, pele, articulações (juntas), músculos, trato digestivo, pulmões, coração e rins. Trata-se da sua doença.

O acometimento do trato digestivo pela doença é muito frequente e pode trazer sérios problemas, como dificuldade ou dor para engolir, esofagite (inflamação do esôfago), estreitamento (fechamento) do esôfago (que é a ligação entre a boca e o estômago), azia, sangramento digestivo, anemia, diarreia ou intestino preso, emagrecimento e deficiência de várias vitaminas. Muitas vezes, o paciente não apresenta queixas, mas já tem alterações do trato digestivo. Nesses casos, é possível e necessário iniciar o tratamento para evitar que a doença evolua para formas mais graves. A parte do trato digestivo mais frequentemente acometida pela esclerose sistêmica é o esôfago.

Para maior esclarecimento desse acometimento por sua doença, você está sendo convidado a participar deste estudo, cujo projeto de pesquisa foi intitulado: **Avaliação manométrica, endoscópica em pacientes com esclerose sistêmica acompanhados no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG.**

Neste trabalho, nós queremos estudar os seus sintomas (o que você sente) e avaliar se seu esôfago está funcionando bem e se ele está com alguma ferida. Para isso, você terá que responder algumas perguntas e realizar os exames endoscopia digestiva alta e manometria esofagiana.

A endoscopia digestiva apesar de não dolorosa, pode causar algum desconforto e, muito raramente, algumas complicações. Este exame é feito com você em jejum, após a aplicação de um anestésico na garganta e da injeção na veia de um calmante leve. Em seguida será solicitado que você engula um tubo que irá examinar seu esôfago, estômago e início do intestino. Raramente há complicações com esse exame. Dentre essas complicações, podemos citar sangramento, infecção, deslocamento da articulação da boca e aspiração.

A manometria esofágica é um exame que mede a pressão exercida pela musculatura do esôfago e a sequência de suas contrações. Um tubo fino é introduzido no nariz e posicionado no esôfago, onde avaliará se esse órgão é ou não eficiente em conduzir o alimento da boca para o estômago. A manometria não é dolorosa, mas pode causar algum desconforto, pois você sentirá a presença do cateter (tubo) em sua garganta durante a realização do exame. É um exame muito seguro e com poucas complicações. A complicação mais comum é um pequeno sangramento no nariz no momento em que o cateter é posicionado, devido a pequeno trauma local.

Você será beneficiado com este estudo, já que poderemos avaliar se você tem algum problema no esôfago, devido à sua doença (esclerose sistêmica) e, nesse caso, iniciar ou melhorar seu tratamento.

Se você tiver alguma pergunta a respeito do estudo ou se acontecer alguma coisa nesse intervalo, você poderá entrar em contato com a médica que está cuidando de você: Dra. Débora Cerqueira Calderaro, nos telefones (31) 3248-9532 ou (31) 9164-9191. Poderá também, em caso de dúvidas, entrar em contato com o comitê de ética em pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais pelo telefone (31) 3499-4592.

Sua participação é voluntária e, se você não quiser participar ou desejar sair, isso não afetará sua relação com seu médico ou qualquer outra pessoa que cuide de sua saúde.

Ao assinar este formulário, você autoriza o comitê de ética do hospital e autoridades regulatórias a consultar seus registros médicos a fim de conferir os dados coletados neste estudo com o que está escrito nos registros. Sua identidade não será revelada e as leis que regulamentam esses procedimentos serão seguidas.

Este estudo seguirá as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos – Resolução número 196/96 e 215/97, do Conselho Nacional de Saúde. Todos os registros identificando você serão mantidos em caráter confidencial e sua identidade será conhecida somente pelo seu médico.

Os dados encontrados no estudo serão publicados e divulgados nos meios de comunicação médica, como congressos e revistas médicas, mas sua identidade não será, em hipótese alguma, revelada.

Eu li o texto acima e o discuti com minha médica. Declaro que entendi os procedimentos e objetivos deste estudo e concordo em participar dele.

\_\_\_\_\_

Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_

Data

Eu, por meio deste, confirmo que o indivíduo deu seu livre consentimento em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_

Pesquisador

\_\_\_\_\_

Data

Eu, por meio deste, confirmo que testemunhei o indivíduo recebendo estas informações e dando livremente seu consentimento em participar do estudo

\_\_\_\_\_

Testemunha

\_\_\_\_\_

Data

### Anexo 3

#### QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS DIGESTIVOS\*

Questionário de sintomas gastrintestinais			
Sintomas	1- Sim	2- Não	3- Duvidoso
Engasgo			
Disfagia			
Odinofagia			
Regurgitação			
Pirose			
Náuseas			
Vômitos			
Saciedade			
Plenitude/empachamento			
Azia			
Estufamento/meteorismo			
Dor abdominal			
Íleo adinâmico			
Má absorção			
Diarréia			
Constipação			
Incontinência fecal			

\*Adaptado de Machado W.M. et al. (2004) (78)