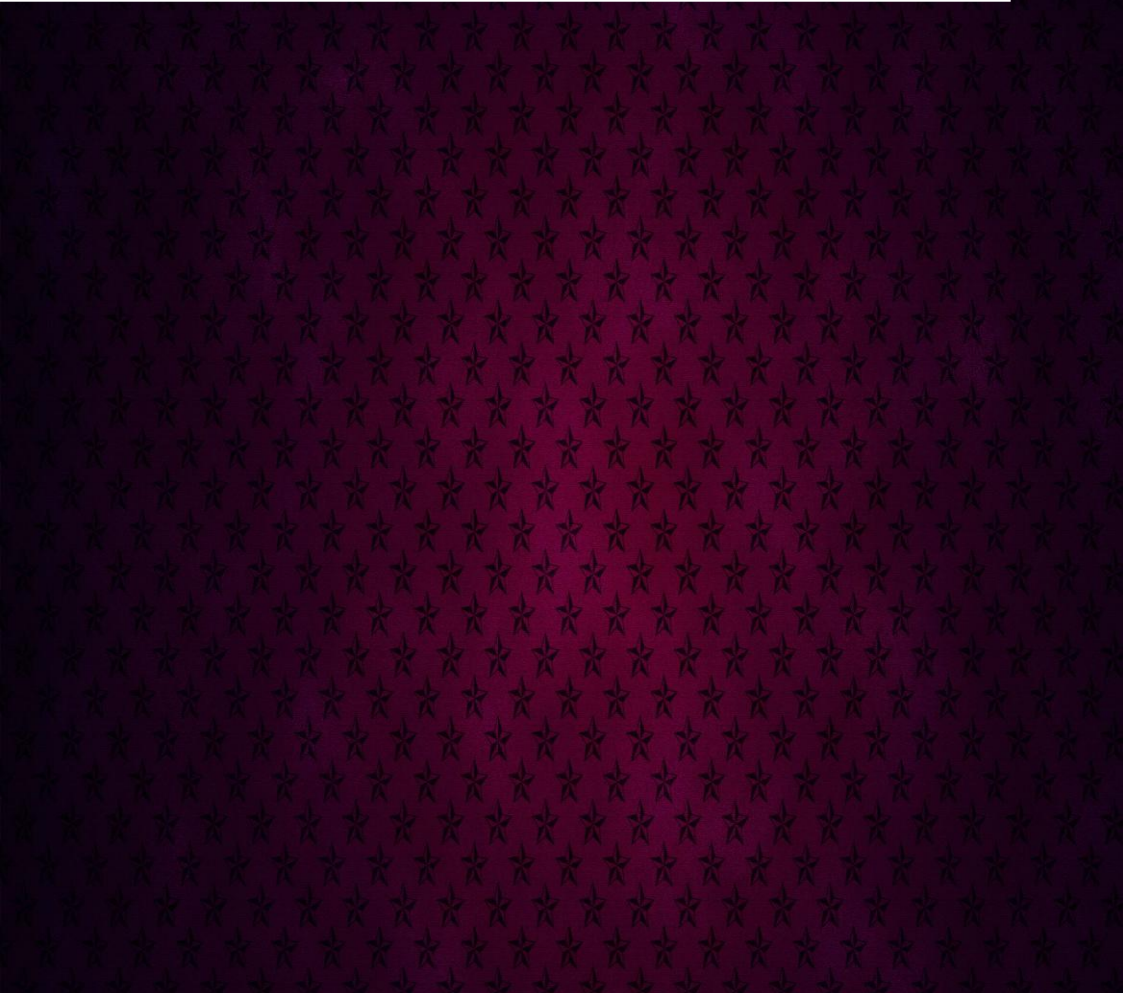


RECOMENDAÇÕES DE ESCLEROSE SISTÊMICA





Esclerose Sistêmica: Recomendações

*Autoria: Sociedade Brasileira de Reumatologia
Sociedade Brasileira de Clínica Médica*

Elaboração Final: 24 de maio de 2013

Participantes: Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Muller CS, Borges CTL Freire EA, Maretti GB, Marques Neto JF, Salgado MCF, Sauma MFLC, de Azevedo MNL, Fontenelle S, Bernardo WM, Kayser C

Diagramação: Ana Paula Trevisan

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, Responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

Descrição do método de coleta de evidência:

Os integrantes da Comissão de Esclerose Sistêmica da Sociedade Brasileira de Reumatologia (biênio 2010-2012) participaram do Curso de Elaboração de Evidências da Associação Médica Brasileira, em São Paulo, durante o primeiro semestre de 2011. As questões foram propostas e discutidas pela internet, no segundo semestre de 2011. As 15 questões clínicas consideradas relevantes foram estruturadas por meio da estratégia do P.I.C.O. (Paciente; Intervenção ou Indicador; Comparação; Outcome). As estratégias de busca avaliaram a base de dados MEDLINE, EMBASE, Scielo/Lilacs, Cochrane Library até setembro de 2012 (Anexo 1). Os artigos selecionados na primeira estratégia de busca foram submetidos à avaliação crítica das evidências, utilizando-se o escore de Jadad. Foram considerados também estudos observacionais e séries de casos na ausência de Ensaios Clínicos Randomizados. Foi realizada inserção de estudos relevantes obtidos por busca manual. Posteriormente, foram elaboradas as respostas às perguntas das Recomendações, sendo que cada referência bibliográfica selecionada apresentava o correspondente grau de recomendação e força de evidência científica. Para as Recomendações finais, as referências bibliográficas foram atualizadas até dezembro de 2012, redigidas em texto único pelo coordenador, e

submetidas aos co-autores em quatro rounds, para elaboração do texto final.

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

Estabelecer as recomendações para o manejo e para o tratamento da esclerose sistêmica.

Conflito de interesse:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 22.

Introdução

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica do tecido conjuntivo caracterizada por manifestações ligadas á fibrose e disfunção vascular da pele e órgãos internos. Acredita-se que sua prevalência possa variar entre 30 e 300 indivíduos acometidos por milhão de pessoas adultas. Os critérios classificatórios propostos em 1980 pelo Colégio Americano de Reumatologia são eficientes em identificar os pacientes com doença bem definida¹(**D**), posteriormente classificados em forma clínica limitada e difusa²(**B**). No século XXI, com a proposição dos novos critérios para ES sine escleroderma³(**B**), ES precoce⁴(**B**) e ES muito precoce⁵(**B**), o espectro da doença foi consideravelmente aumentado, também permitindo o diagnóstico precoce de um número significativo de pacientes.

É importante que se tenha conhecimento da variada gama de manifestações cutâneas (fibrose e calcinose), vasculares (fenômeno de Raynaud e úlceras isquêmicas) e viscerais (destacando-se hipomotilidade esofágica e intestinal, refluxo gastroesofágico, pneumopatia intersticial, hipertensão pulmonar, crise renal esclerodérmica, miocardiosclerose e arritmia cardíaca) da ES⁶(**B**). A capilaroscopia periungueal⁷(**A**) e os autoanticorpos específicos⁸(**D**) também são importantes

instrumentos para o diagnóstico e planejamento terapêutico do paciente esclerodérmico. Outro aspecto importante da ES é que seu tratamento se baseia em estratégias órgão-específicas, já que cada manifestação clínica pode necessitar de uma medicação diferente e específica.

1. Quais são os critérios classificatórios para es?

Existem várias proposições de estratificação da ES com critérios de classificação⁹(A).

Os critérios de classificação mais utilizados na prática clínica diária são os critérios da *American Rheumatism Association* (ARA), atualmente *American College of Rheumatology* (ACR), propostos em 1980¹(D). Foram os primeiros critérios externamente validados, estabelecendo um padrão de definição da doença para permitir comparações entre grupos de pacientes de diferentes centros. Permitem classificar o paciente como ES na presença do critério maior **ou** dois ou mais dos critérios menores:

- Critério maior: esclerodermia proximal (fibrose simétrica da pele proximal às metacarpofalangeanas (MCF) ou metatarsofalangeanas (MTF));
- Critérios menores:
 - esclerodactilia;

- ulcerações de polpas digitais ou reabsorção de falanges distais, como resultado de isquemia;
- fibrose nas bases pulmonares, presente na radiografia de tórax.

Pelos critérios de LeRoy et al (1988) os pacientes com diagnóstico de ES podem ser classificados em duas formas clínicas: a **ES cutânea difusa (ESd)** com início do fenômeno de Raynaud dentro de um ano, envolvimento cutâneo com tendência à rápida progressão, afetando tronco, face e membros, crepitação tendínea, comprometimento visceral precoce (fibrose pulmonar, crise renal, doença gastrointestinal difusa, miocardiosclerose); e a **ES cutânea limitada (ESl)** com fenômeno de Raynaud presente durante anos, envolvimento cutâneo com ritmo lento e restrito às extremidades (até cotovelos e joelhos, e face) ou ausente, incidência tardia de hipertensão arterial pulmonar, calcinose, telangiectasias, e alta incidência de anticorpo anticêntrômero (ACA)²(**B**). As prevalências de ESd, ESl e ES em combinação com outra doença do tecido conjuntivo foram de 36,9%, 57,5% e 5,6% respectivamente¹⁰(**B**).

Uma avaliação mais recente dos anticorpos específicos para ES sugeriu que os critérios de LeRoy têm uma prevalência divergente em relação aos anticorpos específicos: à medida que o ACA esteve presente em 46,7% dos pacientes que foram

classificados como tendo ES limitada, ocorreu em somente 6% dos classificados como ES difusa; já o anticorpo antitopoisomerase1 (anti-Scl-70) ocorreu em 23,4% dos pacientes classificados como ES limitada e 60.8% dos classificados como ES difusa⁶(B).

Em 2000, foram propostos critérios para o diagnóstico da **esclerose sistêmica sine escleroderma**, uma situação pouco frequente onde o acometimento visceral específico está presente na ausência do acometimento da pele; esta seria caracterizada pela presença de fenômeno de Raynaud objetivo, associado à positividade do fator antinuclear (FAN) e à ocorrência de um acometimento visceral específico da ES, como a hipomotilidade esofágica distal, a hipomotilidade do intestino delgado, a fibrose intersticial pulmonar, a hipertensão pulmonar primária, a miocardiosclerose e a crise renal esclerodérmica³(B).

Em 2001, LeRoy e Medsger propuseram critérios para **ES precoce**, que permitem classificar o paciente como ES em estágios iniciais antes do aparecimento do comprometimento cutâneo ou manifestações viscerais características, baseado em:

(1) evidência objetiva (observada pelo médico) de fenômeno de Raynaud **mais** microangiopatia padrão SD (*scleroderma pattern*) na capilaroscopia periungueal (CPU) **ou** autoanticorpos específicos

para ES (anticentrômero, anti-Scl 70, anti-RNA polimerase III); **ou**

(2) evidência subjetiva (citada na anamnese, mas não observada pelo médico) de fenômeno de Raynaud **mais** microangiopatia padrão SD na CPU e autoanticorpos específicos para ES⁴(**B**).

Em muitos casos, os conceitos de *ES precoce* e *ES sine escleroderma* são superponíveis. Existem discussões sobre a *ES sine escleroderma* ser incluída no espectro da ES com envolvimento cutâneo limitado ou se deve ser considerada uma entidade nosológica distinta.

Finalmente, a EULAR (*European League Against Rheumatism*) e o grupo EUSTAR (*EULAR Scleroderma Trial and Research*) desenvolveram critérios de classificação para **ES muito precoce**, incluindo exames laboratoriais e capilaroscopia periungueal, ainda não validados. A presença de fenômeno de Raynaud e edema de dedos, com FAN positivo, demanda a solicitação de anticorpos específicos (anticentrômero e anti-Scl70) e capilaroscopia periungueal (CPU). Caso seja encontrado autoanticorpo específico positivo ou padrão SD na CPU, o paciente é considerado como *ES muito precoce*, e a investigação de acometimento visceral da ES deve ser realizada⁵(**B**).

Recomendação

A classificação da ES em limitada e difusa é a que melhor reflete a história natural da doença, mostrando diferenças clínicas claras. A presença de anticorpos específicos (anticentrômero e anti-Scl70) e padrão de esclerodermia na capilaroscopia periungueal são considerados critérios com grande probabilidade confirmatória para ES na fase muito precoce da doença.

2. Qual é o papel da capilaroscopia periungueal no diagnóstico precoce e no seguimento da es?

A capilaroscopia periungueal (CPU) permite o diagnóstico diferencial precoce entre indivíduos com fenômeno de Raynaud (FRy) primário e secundário; o padrão capilaroscópico associado à ES (padrão SD) é altamente associado com a evolução para ES ($p = 0.00001$, sensibilidade 94%, especificidade 92%, valor preditivo positivo 52%, valor preditivo negativo 99%, [OR 163; IC95% 97,89 - 271,47])^{11,12}(A). A presença de anticorpos antinúcleo tem impacto prognóstico (HR = 9,70), quando associado ao padrão SD, em pacientes com FRy primário que evoluem para ES¹³(A).

O aparecimento precoce de capilares dilatados / megacapilares e micro-hemorragias na CPU são de grande importância para o diagnóstico precoce da ES; essas alterações são mais frequentes na fase ativa

da doença, enquanto que a presença de áreas de desvascularização capilar, desestruturação da arquitetura do leito capilar e a presença de capilares ramificados / arbustos representam o dano vascular da fase avançada da ES¹⁴(A).

Diferentes equipamentos podem ser utilizados para a realização da CPU, entre eles o estereomicroscópio, o videocapilaroscópio e o dermatoscópio⁷(A). O estereomicroscópio e videocapilaroscópio são considerados métodos com melhor sensibilidade e acurácia para avaliação da microangiopatia periférica associada ao padrão SD¹³(A). Um estudo mostrou boa acurácia na avaliação dos capilares periungueais com a utilização de dermatoscopia, com uma sensibilidade de 83,1% e uma especificidade de 100% para o diagnóstico de ES¹⁵(A).

Estudos mostram também associação entre alterações na CPU e risco de desenvolvimento de úlceras digitais. O índice capilaroscópico de risco de úlcera de pele (CSURI), com reprodutibilidade validada e calculado pela fórmula DxM/N^2 ; onde D é o diâmetro máximo de megacapilar, M é o número de megacapilares (diâmetro $\geq 50\mu\text{m}$) e N é o número de capilares na fileira distal; é altamente preditivo no aparecimento de úlcera digital na ES, dentro de 3 meses após a avaliação por videocapilaroscopia (sensibilidade de 92,9% [IC95% 83,0 a 98,0]; especificidade 81,4% [IC95% 74,8 a 86,8]; cut-off de

2,96 e área abaixo da ROC de 0,884 [IC95% 0,835 a 0,922])^{16,17}(A).

A CPU também é considerada uma ferramenta útil para a avaliação da gravidade da ES. Em pacientes com ES e duração de doença ≤ 5 anos, um estudo observou correlação positiva entre as alterações capilaroscópicas avaliadas por meio do estereomicroscópio e a presença de infiltrado em vidro-fosco na tomografia de tórax de alta resolução, sugerindo que a CPU possa ser útil na identificação de fatores preditivos de envolvimento pulmonar¹⁸(A). Esta correlação também existe com o grau de envolvimento de outros órgãos-alvo (digestivo, renal, musculoesquelético) [p < 0,01]¹⁹(A).

Recomendação

A capilaroscopia periungueal (CPU) permite diagnóstico precoce da ES, bem como é útil para avaliar a gravidade da doença e seu prognóstico.

3. Qual é o papel dos autoanticorpos no diagnóstico precoce e no seguimento dos pacientes com es?

A detecção e a quantificação de anticorpos específicos tornaram-se componentes importantes no diagnóstico, classificação e prognóstico da ES¹⁰(B).

ANTICORPOS ESPECÍFICOS DA ES

Anticorpo Anticentrômero (ACA): Está presente em 60% a 82% dos pacientes com ES limitada e 2% a 7% naqueles com ES difusa⁶(B). O padrão específico observado na imunofluorescência indireta (IFI) com células HEp-2 permite a identificação dos anticorpos anticentrômero^{20,21}(B).

Os pacientes ACA positivos têm um período de latência maior (média $6,5 \pm 10$ anos) até o surgimento da primeira manifestação além do fenômeno de Raynaud, em comparação com aqueles com anticorpos anti-Scl70 (média $2,4 \pm 5,6$ anos), o que pode, em muitos casos, atrasar o diagnóstico^{6,22}(B).

Alguns estudos mostram associação entre ACA positivo e presença de calcinose, hipertensão arterial pulmonar e úlcera digital^{6,22}(B).

Anticorpo anti-DNA topoisomerase I (anti-Scl-70): Tem sensibilidade variável, sendo encontrado em 26% a 76% dos pacientes, com uma especificidade de 98% a 99,6%; determinado por imunodifusão dupla ou imunoblot^{6,23,24}(**B**). Pode estar presente em 40% a 70% dos pacientes acometidos pela ES difusa e em 36% dos classificados como ES limitada^{6,23}(**B**). Anti-Scl-70 positivo está associado com uma maior prevalência de acometimento cutâneo-visceral mais rápido, miosite, fibrose pulmonar e pericardite²⁴(**B**).

OUTROS AUTOANTICORPOS ASSOCIADOS COM A ES

Anti-RNA polimerase: Há 3 classes de enzimas RNA polimerase (I, II e III). A positividade do anticorpo anti-RNA polimerase I / II / III está associada com a presença da ES difusa (77.8%; outros grupos 12.4%; $p < 0.001$; risco relativo (RR) 6,3). Os doentes positivos para anti-RNA polimerase I e II também têm uma incidência maior de ES difusa, porém sem significância estatística (ESd 42,9%; outros 15,7%)²⁵(**B**). Pacientes anti-RNA polimerase positivos têm uma incidência significativamente maior de envolvimento renal (29,0%; outros 11,3%; $p < 0,05$; RR 2,6), sendo que aqueles com anti-RNA polimerase I/II/III têm 40% de probabilidade de doença renal²⁵(**B**).

Anti-U3-RNP (fibrilarina): Observados mais frequentemente em pacientes mais jovens, do sexo masculino e em negros. A presença de anti-fibrilarina está associada com ES difusa, sendo observada em menos que 10% dos pacientes com ES^{26,27}(B).

Anti-Th/TO RNP: Associados à ES limitada de pior prognóstico, com pneumopatia intersticial e hipertensão pulmonar mais graves^{8,28}(D).

Recomendação

A pesquisa de determinados autoanticorpos é útil para auxiliar no diagnóstico da ES. O anticorpo anticentrômero é classicamente associado a ES limitada. A detecção do anti-Scl-70 possui forte associação com a ES difusa, além do importante valor prognóstico (acometimento cutâneo-visceral mais rápido, miosite, fibrose pulmonar e pericardite). Os autoanticorpos anti-RNA polimerase estão associados com a ES difusa e com o comprometimento renal da doença.

4. Quais tratamentos são benéficos para o espessamento cutâneo na es?

O escore cutâneo total modificado de Rodnan (ECT-RM) avalia o espessamento da pele por meio da palpação de 17 áreas do corpo (dedos das mãos, dorso das mãos, braços, antebraços, pés, pernas,

coxas, face, tórax e abdomen) usando uma escala de 0-3, onde 0 = normal, 1 = espessamento leve, 2 = espessamento moderado e 3 = espessamento intenso. O ECT pode variar de 0 (nenhum espessamento) a 51 (espessamento intenso em todas as 17 áreas)²⁹(B). Outra opção de mensuração do espessamento cutâneo pode ser realizada pelo durômetro manual digital, por meio de uma escala contínua em seis locais (antebraços, coxas, e pernas); a soma da média das medidas dos três locais é utilizada³⁰(B).

Dois ensaios-clínicos avaliaram o metotrexato no acometimento cutâneo da ES. O primeiro estudo avaliou o efeito do metotrexato intramuscular na dose de 15 mg semanais com possibilidade de aumento da dose para 25 mg semanais em 29 pacientes com ES e duração de doença < 3 anos, com progressão do espessamento cutâneo ou úlceras digitais persistentes nos últimos seis meses. No seguimento de 24 semanas de tratamento, 68% dos casos respondem com benefício de ECT \geq 30%, que é a soma de escore de 0-4 obtido em 26 sítios anatômicos (escore de Rodnan original), avaliando o espessamento cutâneo³¹(B). Em outro ensaio clínico com 71 pacientes com ES e escore cutâneo mínimo de 5 (escore UCLA), o tratamento inicial com 10 mg de **metotrexato** por semana nos primeiros dois meses (aumentando para 15 mg por semana), em comparação a pacientes não tratados, produziu redução significativa no ECT modificado de Rodnan

e no escore UCLA, de 22,5% e 20%, respectivamente, em 12 meses de seguimento³²(A).

Pacientes com ES recebendo **D-penicilina** (250 mg/dia ou 125 mg/dias alternados) diariamente (aumentando de 1 cápsula no 1º e 2º meses, para 2 cápsulas nos 3º e 4º meses, 3 cápsulas no 5º a 7º mês, e 4 cápsulas nos seguintes meses, totalizando até 1000 mg no primeiro grupo), por 24 meses, apresentam o mesmo resultado medido pelo ECT modificado de Rodnan (redução no escore de $4,8 \pm 10,3$ com alta dose, e de $6,9 \pm 8,4$ com baixa dose³³(A). O resultado similar obtido com tratamento em altas doses e baixas doses (considerado como dose placebo), associado ao elevado índice de efeitos colaterais relacionado a droga, fez com que a maioria dos reumatologistas não mais prescrevesse a D-penicilamina na última década.

A **relaxina humana recombinante** foi testada em pacientes com ES com tempo de doença < 5 anos, com ECT modificado de Rodnan de pelo menos 20, nas doses de 25 mg/kg/dia ou 100 mg/kg/dia, por meio de infusão SC contínua, comparado a nenhum tratamento, por 24 semanas. A utilização de 25 mg/kg/dia produziu escores cutâneos menores do que os pacientes sem tratamento (redução de 23,6%, 27,5% e 28,7%, em 4, 12 e 24 semanas). No entanto, pacientes que receberam 100 mg/kg/dia de relaxina não tiveram

benefício quando comparados com pacientes não tratados³⁴(A). O ECT-RM foi semelhante entre os grupos tratados e não tratados nas semanas 4, 12, e 24. A descontinuidade da relaxina na 24^a semana produziu em alguns casos efeitos colaterais renais graves, cursando com redução no clearance de creatinina, e desencadeamento de crise renal ou hipertensão arterial graus 3 ou 4³⁵(A). Como a relaxina humana recombinante não se mostrou melhor que o placebo na avaliação cutânea e visceral em pacientes com ES difusa, e cursou com efeitos colaterais renais graves após sua suspensão, não tem indicação no tratamento da ES.

Em pacientes com diagnóstico de ES e ECT-RM ≥ 16 , o tratamento utilizando-se **colágeno tipo I oral, na dose de 500 μ g por dia por 12 meses**, não apresenta modificações no escore cutâneo. Apesar disso, a análise do sub-grupo de pacientes com doença entre 3 e 10 anos revelou redução significativa no escore cutâneo (7,9 versus 2,9)³⁶(A). A utilização do colágeno como medicação antifibrótica é uma boa perspectiva terapêutica, que ainda necessita ser mais adequadamente avaliada.

O uso de infusões endovenosas de **iloprost**, nas doses de 0.5 ng/kg ou 2 ng/kg de peso corpóreo por minuto, uma vez ao dia, por 21 dias, em pacientes com ES, em um ano de seguimento, não modificou o ECT-RM³⁷(B).

Estudo duplo-cego, randomizado, comparado com placebo, utilizando **ciclofosfamida** oral, diária, em 158 pacientes, tendo como desfecho primário a resposta relacionada à pneumopatia intersticial, revelou melhora significativa ($p < 0.01$) dos escores de pele com 12 e 24 meses de tratamento; esta melhora desaparecia com a suspensão da medicação³⁸(A). Esta melhora cutânea foi mais significativa nos pacientes com ES difusa³⁹(A).

Estudo aberto avaliando 25 pacientes com ES de início recente (< 24 meses), sem tratamento prévio, que fizeram uso de **micofenolato de mofetil** (dose média: 2,0 g/dia: tempo médio de uso: 18.2 ± 8.7 meses), mostrou melhora significativa no ECT - RM (de 24.5 ± 8.6 no início para 14.5 ± 10.9 ao final) e na área cutânea afetada (de $36 \pm 16\%$ para $14 \pm 13.3\%$) em 15 pacientes que concluíram o estudo; o teste de função pulmonar permaneceu estável ao final do estudo; biópsias de pele realizadas em 3 pacientes revelaram marcante redução no acúmulo de fibras colágenas⁴⁰(B).

Em um ano de tratamento de pacientes com ES e pneumopatia intersticial com **rituximabe** (375 mg/m²), houve uma redução significativa no ECT-RM de 5,13 e 8,65, em um e dois anos de seguimento, respectivamente. O aumento na melhora com o uso de rituximabe é de 18,45%^{41,42}(A).

Estudo aberto, fase IIa, avaliando **mesilato de imatinibe**, na dose de 400 mg/dia, em 30 pacientes com ES difusa, por 12 meses, mostrou, nos 24 pacientes que completaram o estudo, que houve diminuição no ECT-RM (6.6 pontos ou 22,4%) ao final do tratamento, mais evidentes após 6 meses de tratamento, sendo observado tanto em pacientes com ES de início recente quanto de início tardio⁴³(**B**). Ocorreram 171 eventos adversos, sendo que 24 foram considerados sérios.

Outro estudo aberto, fase I/IIa, avaliando 20 pacientes com ES e pneumopatia intersticial em atividade em uso de **mesilato de imatinibe** revelou, nos 12 pacientes que completaram o estudo, que o ECT-RM inicial ($18,7 \pm 10,1$) diminuiu, em média, 3.9 unidades ($p < 0.001$)⁴⁴(**B**). Sete pacientes não continuaram no estudo devido a efeitos colaterais. Efeitos colaterais comuns, como fadiga, edema facial, náusea/vômito, diarreia, rash generalizado e proteinúria ocorreram em mais de 20% dos pacientes; estes efeitos colaterais estiveram associados às doses maiores que 600 mg/dia.

Recomendação

O metotrexato é a primeira opção terapêutica para o espessamento cutâneo progressivo nos pacientes com ES. A ciclofosfamida, o micofenolato de mofetil e o rituximabe podem representar opções terapêuticas nos casos não responsivos ao tratamento com MTX.

5. Quais tratamentos são benéficos para a calcinose subcutânea na es?

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Os dados sobre o papel da warfarina no tratamento da calcinose em pacientes com ES são conflitantes. Temos três estudos que mostram melhora com uso de baixa dose (1 mg/dia; 12-18 meses)⁴⁵⁻⁴⁷(C) e um quarto estudo relata a não efetividade do tratamento⁴⁸(C). O tratamento com warfarina é mais efetivo em pacientes com calcinose na fase inicial. Nenhum estudo mostra aumento de hemorragia ou alteração do tempo de coagulação com uso de baixa dose.

O diltiazem em pacientes com ES limitada, na dose de 240 a 480 mg/dia por 1 a 2 anos, reduz ou melhora a calcinose, com benefício clínico do paciente⁴⁹(C). Uma dose menor (180 mg/dia) não causa a mesma resposta clínica, apenas discreta melhora radiológica⁵⁰(C).

Em pacientes com ES e calcinose, a minociclina (50 ou 100 mg/dia) em esquema terapêutico cíclico (tratamento por 4 a 8 semanas, seguido de suspensão por 3 a 4 meses), reduz a presença de ulcerações e inflamação, porém diminui discretamente o tamanho da calcinose⁵¹(C).

A colchicina por via oral na dose de 1 mg/dia por 3 meses, em paciente com ES e calcinose, aumentou a cicatrização das ulcerações e reduziu a inflamação associada⁵²(C).

Outros medicamentos como os bisfosfonatos (risedronato), a imunoglobulina endovenosa e o rituximabe, usados em pacientes com ES forma clínica limitada, também mostraram benefício reduzindo a calcinose em alguns pacientes (resultado de relatos de caso)⁵³(C).

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

A cirurgia deve ser considerada uma opção após várias falhas terapêuticas e quando a calcificação é bem delimitada, pois aumenta o risco de infecção e necrose de pele⁵⁴(C).

O laser de dióxido de carbono (laser CO2) pode ser utilizado para “vaporização” de calcinose superficial em pacientes com síndrome CREST⁵⁵(C).

A litotripsia por ondas de choque extracorpórea (LECO) pode ser efetiva e com baixa morbidade, em paciente com síndrome CREST e calcinose ulcerada, reduzindo o número de calcificações e o tamanho das ulcerações⁵⁶(C).

Recomendação

A warfarina pode ser efetiva na fase inicial da calcinose; o diltiazem pode reduzir ou melhorar a calcinose; e a minociclina ou a colchicina melhoram a cicatrização das ulcerações e a inflamação da calcinose. Não existe nenhum tratamento que tenha se mostrado completamente eficaz no tratamento da calcinose na ES.

6. Quais tratamentos são benéficos para o fenômeno de raynaud na es?

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os **bloqueadores dos canais de cálcio**, especialmente os dihidropiridínicos, são considerados drogas eficazes no tratamento do FRY secundário à ES⁵⁷(**B**). Os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem o número de ataques isquêmicos (weighted mean difference (WMD) -8,31; IC95% = -15,71 a -0,91; p = 0,03) e a gravidade dos mesmos em 35% (standard mean difference (SMD) -0.69; IC95% = -1,21 a -0,17; p = 0,01), com até duas semanas de tratamento. O uso da **nifedipina** na dose de 10 a 20 mg, três vezes ao dia, reduz o número dos ataques isquêmicos (WMD -10,21; IC95% -20,09 a -0,34; p = 0,04) entre 2 e 12 semanas⁵⁷(**B**). A nifedipina deve ser utilizada como primeira opção no tratamento do FRY do paciente com ES.

Em um estudo clínico randomizado, a **nicardipina** não mostra redução, estatisticamente

significativa ($p > 0,05$), na frequência e gravidade dos ataques isquêmicos⁵⁸(**B**).

O **diltiazem**, comparado com placebo, não mostrou eficácia⁵⁹(**B**) na redução da frequência ou gravidade do FRy em um ensaio clínico. Apesar de não existirem ensaios clínicos controlados, a **anlodipina** também pode ser uma opção à nifedipina no tratamento do FRy⁶⁰(**D**).

ANÁLOGOS DA PROSTACICLINA

Um ensaio clínico randomizado com placebo, mostrou que a **iloprosta** endovenosa na dose de 0.5 a 2 ng/kg/minuto em 6 horas durante 5 dias consecutivos reduz em média o número de ataques isquêmicos (39.1% - 22.2%; $p = 0,005$) e diminui a gravidade (34.8% - 19,7%; $p = 0,01$) das crises em até 9 semanas⁶¹(**B**). Três semanas de tratamento com iloprosta, aplicado EV durante 6 horas em baixa dose (0.5 ng/kg/min.), é tão eficaz quanto alta dose (dose máxima tolerada até 2 ng/kg/min.). Ambos reduzem a frequência do fenômeno de Raynaud (FRy) (40%) e a sua duração (30%), até uma semana após o término do tratamento³⁷(**B**). No entanto, devemos lembrar que a iloprosta não é disponível comercialmente no Brasil e seu custo-benefício desfavorável restringe sua indicação para pacientes com casos graves de FRy associado à ES.

A iloprostá oral, na dose de 50µg duas vezes ao dia por 6 semanas, não reduz a duração, frequência e severidade dos ataques isquêmicos, na análise de 6 e 12 meses ($p > 0.05$ para todos os desfechos)⁶²(**B**).

A iloprostá endovenosa (2ng/kg/min/8hs por 3-5 dias consecutivos e depois 1 dia cada 6-8 semanas) comparado com nifedipina (30-60 mg/dia), mostra ser ligeiramente superior ($p = 0.04$) à nifedipina no controle dos sintomas do FRy de pacientes com ES^{63,64}(**B**).

Os efeitos adversos relatados com a iloprostá incluem náusea/vômito (83%), dor mandibular (69%), mialgia (34%), diarreia (28%) e calafrios (17%). Com a nifedipina, a taquicardia é relatada em 6%^{63,64}(**B**).

BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS

Dois estudos mostram resultados modestos com **prazosin** no tratamento do FR⁶⁵(**A**). Em um estudo com maior número de pacientes incluídos (20), o uso do prazosin VO (3 mg/dia por 8 semanas) mostra uma redução na frequência de ataques por semana (MD -3,5; IC 95% -5,85 a -1,15) e uma taxa de efeitos colaterais de 18%⁶⁶(**B**).

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA

A **bosentana**, um antagonista oral dos receptores da endotelina, em pacientes com ES e FRy sem úlcera digital pré-existente; na dose de 62,5mg duas vezes ao dia por 4 semanas, seguido de 125 mg duas vezes ao dia por 12 semanas não melhora a frequência, duração, dor ou severidade dos ataques de FRy ($p > 0,05$)⁶⁷(**B**).

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA I (IECA) E ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II

O **quinapril**, na dose de 80 mg/dia, ou em dose máxima tolerada, não reduz a frequência (diferença média - DM 0,3; IC95% -5,6 a 6,3) e a gravidade (DM 0,1; IC95% -6,1 a 6,3) dos ataques de FRy⁶⁸(**B**).

A **losartana** (50 mg/dia) quando comparada com a nifedipina (40 mg/dia), por 12 semanas, não mostra diferença significativa na frequência e gravidade dos ataques de FRy secundário a ES, na análise de 3 e 15 semanas ($p > 0,05$)⁶⁹(**B**).

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

Um ensaio clínico com um número pequeno de pacientes com **tadalafila**, na dose de 20 mg em dias

alternados por 6 semanas, em pacientes com ES ou doença mista do tecido conjuntivo, em uso de bloqueadores dos canais de cálcio (72% também tomando outros vasodilatadores), mostrou redução da frequência (2.29 vs. 3.37; $p = 0.0004$), da duração (34 min. vs. 55 min.; $p = 0.02$) e da gravidade ($p < 0.0005$) dos episódios de FRy⁷⁰(**B**). Em outro ensaio clínico com tadalafila como monoterapia, 20 mg/dia por 4 semanas, em mulheres com FRy secundário a ES, não houve redução na frequência ($p = \text{NS}$), na duração ($p = \text{NS}$) e na gravidade ($p = \text{NS}$) dos ataques isquêmicos⁷¹(**B**).

Análise dos ensaios clínicos com reduzido número de pacientes, estudos abertos e relatos de casos avaliando a **sildenafil** mostraram redução da gravidade e do número de crises de FRy em pacientes com ES⁷²(**D**).

O uso da sildenafil de liberação prolongada, na dose de 100 mg/dia por 3 dias, seguido de 200 mg/dia por 25 dias, em pacientes com FRy secundário a ES limitada, reduziu a frequência dos episódios por semana (44% vs. 18.1%; $p = 0.034$), mas não reduziu a duração e a dor ($p = \text{NS}$)⁷³(**B**). Representa uma boa opção terapêutica nos pacientes com ES não responsivos aos bloqueadores de canais de cálcio. No entanto, a sildenafil de liberação prolongada não está disponível no mercado brasileiro.

OUTROS MEDICAMENTOS

O **ciclofenil** não é efetivo no tratamento do FRy secundário a ES⁷⁴(**B**).

A **ketanserina** não reduz a frequência [DM (fixo) 25.20 (IC95% 22.55, 27.85)] e a duração [DM (fixo) 4.10 (IC95% 3.57, 4.63)] de FRy secundário a ES⁷⁵(**A**).

A **atorvastatina** comparada com placebo não melhora a gravidade do FRy secundário à ES (DM - 0.8; IC95% -2.52 a 0.92; p = 0.35)⁷⁶(**B**).

O uso de **antioxidantes** (selênio, betacaroteno, vitamina E, vitamina C e metionina associados com alopurinol) em pacientes com FRy secundário a ES não reduz o número e a duração dos ataques em até 10 semanas⁷⁷(**B**).

Recomendações

Bloqueadores dos canais de cálcio podem reduzir a frequência e a gravidade dos ataques isquêmicos em pacientes com FRy secundário à ES. Devem ser as drogas de primeira linha no tratamento do fenômeno de Raynaud da ES.

A iloprosta EV diminui o número de ataques isquêmicos e a sua gravidade, sendo a dose baixa tão eficaz quanto à alta dose em pacientes com FRy secundário à ES. Não é disponível no Brasil.

O uso da sildenafil de liberação prolongada, em pacientes com FRy secundário à ES limitada, reduz a frequência dos ataques. Não é disponível no Brasil.

7. Quais tratamentos são benéficos para as úlceras isquêmicas na es?

ANÁLOGOS DA PROSTACICLINA

Dois ensaios clínicos randomizados mostraram efeitos benéficos da **iloprost** endovenosa no tratamento de úlceras isquêmicas. Em um ensaio clínico, a iloprost EV (0.5 - 2 mg/kg/min., em 6hs de infusão, durante 5 dias consecutivos), comparado com placebo, mostrou um número maior de pacientes com cicatrização completa de lesão digital isquêmica cutânea (úlceras, fissuras ou paroníquia) em 85% (NNT = 1) até 10 semanas⁷⁸(**B**). Em outro ensaio clínico, o grupo que fez uso de iloprost apresentou 14,7% a mais de pacientes com cicatrização de pelo menos 50% do número de lesões digitais em até 3 meses em comparação ao grupo placebo, porém sem significância estatística ($p = 0.06$)⁶¹(**B**). O iloprost EV não reduziu o número de pacientes com novas lesões até 9 meses (NNT = NS)⁶¹(**B**).

Três semanas de tratamento com iloprost, aplicado EV durante 6 horas em baixa dose (0,5 ng/kg/min.), foi tão eficaz quanto alta dose (dose

máxima tolerada até 2 ng/kg/min.). A alta dose reduziu em 76,2% o número de úlceras digitais e a baixa dose em 61% na análise de uma semana após o término do tratamento. Não houve diferença na redução de úlceras digitais entre as duas terapias, com significância estatística ($p = ns$)³⁷(B).

Comparando a iloprostá EV (0.5 - 2 ng/kg/min/8 horas em 3 dias consecutivos e uma infusão adicional na semana 8) com a nifedipina (30 mg/dia, aumentando para 60 mg/dia após 4 semanas, durante 12 semanas), observou-se redução no número de lesões digitais (úlceras, fissuras e paroníquia) em ambos os grupos, sem diferença entre os dois tratamentos em 16 semanas (DM -0,8; IC95% -2,09 a 0,49, $p = 0,20$)⁶⁴(B).

O uso do **alprostá** (prostaglandina E1), em infusões endovenosas, mostrou melhora sintomática em 17 de 20 infusões em 12 pacientes, com cicatrização de 35 de 65 úlceras isquêmicas entre duas e seis semanas após tratamento, com persistência dos benefícios por período entre um e 18 meses⁷⁹(C). Um ensaio clínico que comparou a eficácia da iloprostá com o alprostá endovenoso em pacientes com FRy e úlceras digitais, mostrou melhora significativa na cicatrização das úlceras em ambos os grupos⁸⁰(B). Devido ao fato da iloprostá não ser atualmente comercializada no Brasil, a infusão endovenosa do alprostá se tornou uma

opção em casos de úlceras isquêmicas graves refratárias ao tratamento convencional.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA

A bosentana foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados com pacientes com ES. Em pacientes com ES e pelo menos uma úlcera digital (UD) ativa, a **bosentana** (62,5 mg VO, duas vezes ao dia por 4 semanas e 125 mg duas vezes ao dia por mais 20 semanas), comparado com placebo, reduziu em 30% o número de novas úlceras digitais (média \pm ES: $1,9 \pm 0,2$ vs $2,7 \pm 0,3$; $p = 0,04$), até 24 semanas. Não foi observado efeito do tratamento, no tempo de cicatrização completa, até 24 semanas, para todas as UD já existentes (HR 0.94, IC95% 0,65 a 1,37, $p = 0,74$) ou para todas as novas UD (HR 1.40, IC95% 0,78 a 2,51, $p = 0,26$)^{81,82}(A).

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

Em um estudo tipo cruzado com pequeno número de pacientes com ES ou doença mista do tecido conjuntivo, em uso de bloqueadores dos canais de cálcio (72% também tomando outros vasodilatadores), a **tadalafila** (20 mg/dias alternados/ 6 semanas), comparando com placebo, cursou com cicatrização em 100% das lesões digitais (úlceras ou fissuras), comparado com 23% do grupo placebo ($p < 0,001$, NNT = 2) e preveniu o

desenvolvimento de novas lesões isquêmicas em 92% ($p = 0,001$)⁷⁰(**B**). Como não foi avaliada a ação da tadalafila como droga vasodilatadora isolada na condução de úlceras isquêmicas na ES, sua eficácia não fica bem estabelecida.

Num estudo aberto avaliando a **sildenafil** em 19 pacientes com ES com úlceras digitais refratárias ao tratamento convencional, o tratamento com sildenafil (50-150 mg/dia) levou a redução significativa no número de úlceras ao final de um período de 6 meses⁸³(**B**).

OUTROS MEDICAMENTOS

A atorvastatina (40 mg/dia por 4 meses), comparada com placebo,, reduziu o número total de UD (DM -0,6, IC95% -1.15 a -0,04, $p = 0,03$) e o número de novas UDs ($p = 0.003$), na análise de 4 meses, em apenas um estudo clínico⁷⁶(**B**).

Recomendações

Em pacientes com ES, a iloprosta EV aumenta o número de úlceras digitais ativas cicatrizadas, sendo a baixa dose tão eficaz quanto a alta dose; não existe diferença na redução do número de lesões digitais, com o uso de iloprosta EV ou nifedipina. Não é disponível no Brasil.

O alprostadil EV pode ser uma opção para o tratamento de úlceras isquêmicas graves refratárias

ao tratamento convencional, devido a não disponibilidade da iloprosta no país.

Em pacientes com ES, a bosentana diminui o aparecimento de novas úlceras digitais.

O uso da sildenafil pode contribuir para a redução do número de úlceras digitais.

8. Quais são os tratamentos de manutenção para se evitar a recorrência de úlceras isquêmicas na es?

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA

Dois ensaios clínicos randomizados com **bosentana** versus placebo mostraram redução significativa no número de novas úlceras digitais em pacientes com ES no grupo bosentana. Em ensaio clínico com 122 pacientes com a forma difusa ou limitada da ES e história prévia de UD, o tratamento com bosentana, por 12 semanas, reduziu em 48% o número de novas úlceras digitais, particularmente nos pacientes com a forma difusa da ES e com múltiplas UDs [RAPIDS-1 study]⁸¹(A).

Em um segundo ensaio clínico, com vinte e quatro semanas de tratamento com bosentana em pacientes com pelo menos uma úlcera digital isquêmica ativa, houve redução do número de

novas UD's em 30%, com melhor resultado naqueles portadores de UD's múltiplas[RAPIDS-2 study]⁸²(A).

A dose preconizada da bosentana é de 62.5 mg duas vezes ao dia no 1º mês e 125 mg duas vezes ao dia a partir do 2º. mês de tratamento. Os efeitos adversos com o uso da bosentana incluem: elevação das transaminases (14 - 12.5%), diarreia (9%), edema periférico (18.8%), taquicardia ventricular e pneumonia^{81,82}(A).

Recomendação

Como tratamento da prevenção da recorrência de novas úlceras isquêmicas, recomenda-se os antagonistas dos receptores da endotelina, em particular a bosentana.

9. Quais tratamentos são benéficos para a hipomotilidade esofágica e intestinal na es?

A **metoclopramida** melhora a pressão do esfíncter inferior do esôfago e o esvaziamento gástrico, porém não melhora a motilidade esofágica^{84,85}(C). Apesar da não existência de estudos randomizados de qualidade, a metoclopramida e a **domperidona**, prescritas 30 minutos antes das refeições, são utilizadas de rotina na manutenção do tratamento de pacientes com hipomotilidade esofágica.

O uso prolongado (6 meses) de **octreotide** de longa duração, um análogo da somatostatina, em pacientes com ES e doença do intestino delgado, que não respondem ao uso de pró-cinéticos, pode melhorar os sintomas e a qualidade de vida⁸⁶(C). A associação de octreotide e eritromicina pode melhorar os sintomas relacionados com a pseudo-obstrução intestinal (distensão, dor abdominal e náuseas)⁸⁷(C).

Recomendação

Os agentes pró-cinéticos (metoclopramida, domperidona, octreotide) devem ser utilizados para melhorar os sintomas relacionados com a dismotilidade gastrointestinal.

10. Quais tratamentos são benéficos para o refluxo gastroesofágico e suas complicações na es

Pacientes com diagnóstico de ES com duração média de 6 anos, sem uso de medicação, em diferentes estágios de gravidade de acometimento esofágico (estágio I a IV), apresentam comprometimento distinto com relação ao sistema respiratório. Há aumento no acometimento pulmonar de 30% a 40%, nos estágios graves de doença esofágica, incluindo o refluxo gastroesofágico (RGE), com piora na função e na deterioração progressiva respiratória em dois anos de seguimento⁸⁸(B).

A ES com história de RGE e sintomas típicos como queimação retroesternal ou regurgitação ácida, pode ser tratada com **omeprazol** 20 mg, duas vezes ao dia, por 6 semanas, ou omeprazol 20 mg associado à ranitidina 300 mg. Como resultado, há melhora no escore de qualidade de vida e melhora nos sintomas, sem diferença entre as duas formas de tratamento^{89,90}(**B**).

O trato gastrointestinal é um dos sistemas mais acometidos na ES, com 44% dos pacientes sofrendo de RGE e 15% de dismotilidade esofágica. O tratamento com inibidores de bomba de próton é recurso terapêutico para os sintomas do RGE e da esofagite. O tratamento com o **lanzoprazol** 30 mg ao dia, após 6 meses, demonstra melhora nos sintomas, como queimação retroesternal, regurgitação e disfagia, com aumento na frequência de diarreia. Entretanto, em 12 meses de seguimento, há piora nos sintomas de disfagia⁹¹(**B**).

O esôfago de Barrett é complicação decorrente do RGE crônico, inclusive em pacientes com ES. Durante o seguimento desses pacientes em 3 anos, 3% ao ano evolui com displasia de alto grau ou adenocarcinoma esofágico, sendo que a incidência de adenocarcinoma aumenta progressivamente nos pacientes com displasia⁹²(**B**).

Na presença de sintomas esofágicos, principalmente de refluxo, pacientes com ES não responsivos ao tratamento com medicamentos podem ser submetidos a vários tipos de **procedimentos cirúrgicos**, incluindo esofagectomia, funduplicatura laparoscópica com ou sem gastroplastia, e Y-Roux laparoscópico, para tratamento do RGE. Após a avaliação de dois anos, a disfagia é reduzida (0,42 versus 1,86), e há melhor controle do refluxo⁹³(**B**). No entanto, pode ocorrer recidiva tardia do quadro esofágico em pacientes com ES, razão pela qual estas cirurgias não são comuns em pacientes esclerodérmicos.

Recomendação

Os inibidores de bomba de próton melhoram a esofagite de refluxo e os sintomas de refluxo gastroesofágico, e conseqüentemente complicações locais ou respiratórias. Nos casos não responsivos ao tratamento clínico, a cirurgia pode trazer benefício.

11. Quais tratamentos são benéficos para a síndrome de má absorção na es?

A dismotilidade esofágica e as anormalidades na função intestinal são importantes manifestações da ES podendo ter um efeito significativo na absorção de nutrientes e no estado nutricional desses pacientes. Pacientes com ES e sintomas gastrointestinais, quando comparados com

pacientes saudáveis, em relação à ingesta de nutrientes, medidas antropométricas, e estado nutricional bioquímico, demonstram semelhança na ingesta de nutrientes e energia, mas com redução na ingesta de fibras, vegetais e frutas. Há aumento de 50% no risco de má-nutrição nos pacientes com ES⁹⁴(B). Utilizando-se escore de avaliação do estado nutricional (MUST - Malnutrition Universal Screening Tool) verifica-se que 18% dos pacientes com ES encontram-se em elevado risco de má nutrição, a qual está correlacionada com falta de apetite e distensão abdominal⁹⁵(B).

Estudos abertos mostram melhora no tratamento com antibióticos, que terminou com os sintomas de má-absorção, e a normalização do teste de a D-Xilose e da absorção de vitamina B12 após tratamento com antibióticos em pacientes com ES. Houve aumento do apetite e ganho de peso, correção da anemia, e redução da distensão abdominal e da dor^{96,97}(C).

Um estudo com pequeno número de pacientes com ES com sintomas compatíveis com má-absorção intestinal e não responsivos a tratamento prévio com agentes pró-cinéticos, que receberam **octreotide**, por via subcutânea, 0,1 mg duas vezes ao dia, ou octreotide, por via intramuscular, 20 mg/mês mostrou uma redução uma significativa redução na gravidade dos sintomas após 6 meses de tratamento (0.7 +/- 0.5, P = 0.003)⁸⁶(C).

Pacientes com sinais de falência intestinal, com proliferação bacteriana, má absorção e ausência de resposta a antibióticos podem se beneficiar de **nutrição parenteral** para suporte nutricional⁹⁸(B).

Um estudo que avaliou o efeito da rifamicina (400mg três vezes ao dia) por 10 dias em pacientes com ES com sinais de proliferação bacteriana intestinal mostrou a erradicação da concentração anormal bacteriana em 73,3% e a redução nos sintomas em 72,7% dos casos⁹⁹(B). Apesar de não haver estudo prospectivo randomizado, a rotação de antibióticos (preferencialmente metronidazol, tetraciclina, amoxicilina e ciprofloxacina) é geralmente preconizada nos casos de diarreia crônica devido à proliferação bacteriana em síndrome de alça estagnada em pacientes com ES.

Recomendações

O uso de procinéticos, como o octreotide, melhora a gravidade dos sintomas relacionados a motilidade intestinal.

Antibióticos em esquema de rotação podem ser utilizados para erradicar a proliferação bacteriana.

Suporte nutricional (nutrição parenteral) pode ser benéfico nos casos mais graves de desnutrição.

12. Quais tratamentos são benéficos para a pneumopatia intersticial na es?

A pneumopatia intersticial rapidamente progressiva presente na ES, entre outras doenças auto-imunes, pode ser tratada com **ciclofosfamida** (6-9 ciclos IV - 0,5 g/m² de área corpórea), junto a um curso de 50 mg de prednisolona, na dose de manutenção de 5-7,5 mg/dia, obtendo-se melhora na tolerância ao exercício e na função pulmonar. No seguimento de 10 meses, os achados radiológicos de base permanecem estáveis¹⁰⁰(C).

Pacientes com ES, fisiologia pulmonar restritiva, dispneia, e evidência de doença pulmonar intersticial inflamatória, recebendo ciclofosfamida oral (≤ 2 mg por kg de peso por dia) por 2 anos, apresentam melhora na capacidade vital forçada de 2,5%, mantida por 24 meses. Há aumento na frequência de eventos adversos com o uso de ciclofosfamida, mas não há diferença significativa em comparação a pacientes não tratados com relação a eventos adversos graves³⁸(A).

A presença de pneumopatia difusa, diagnosticada por meio da tomografia computadorizada de alta resolução anormal (aspecto de “vidro fosco”) e/ou deterioração da capacidade vital forçada e/ou da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), em pacientes com ES há $14,2 \pm 8,3$ meses, podem ser

tratados com pulsos mensais de ciclofosfamida IV (750-1.000 mg/m²) combinado com 1 g de metilprednisolona, e entre o tratamento, doses orais diárias de esteroides (6-8 mg de metilprednisolona). Após 6, 24 e 48 meses de tratamento, a DLCO deteriorou em 23,1%, 33,3% e 41,6%; melhorou em 15,3%, 16,6% e 33,3% e estabilizou em 61,5%, 50% e 25%, dos casos, respectivamente. Com relação à capacidade vital forçada (CVF), com 6, 12, 24 e 48 meses de tratamento, a CVF deteriorou em 15,3%, 23,0%, 33,3% e 33,3%; melhorou em 7,6%, 15,3%, 16,6% e 16,6%; e estabilizou em 76,9%, 61,5%, 50,0% e 50,0%, respectivamente. Em relação à imagem da TC de tórax, houve deterioração em 38,4%, e melhora ou estabilização em 61,5%. Não há complicações relacionadas à eventos adversos¹⁰¹(C).

Em pacientes com ES e pneumopatia intersticial, em 3 anos de seguimento, o uso de ciclofosfamida (1 g/m²/dose ao mês por 12 meses) associado a prednisona (60 mg por dia durante 1 mês) não produziu diferença na capacidade vital forçada, no volume expiratório forçado, na difusão de CO, e na ocorrência de infecção, quando comparado ao tratamento com ciclofosfamida isolada¹⁰²(A).

A análise de pacientes com ES e diagnóstico de pneumopatia intersticial difusa tratados com ciclofosfamida oral (1 a 2,5 mg/kg/dia) ou endovenosa (500 a 750 mg/m²) comparado com pacientes não tratados, ou tratados com azatioprina

por 12 meses, apresentam os seguintes resultados: não houve diferença entre as formas de tratamento com relação à capacidade vital forçada, ou à capacidade de difusão do monóxido de carbono. Há, entretanto, melhora significativa na capacidade vital forçada e na difusão de monóxido de carbono, em 12 meses, quando os dados dos pacientes em estudos experimentais e observacionais são analisados em conjunto. Não há diferença entre o tratamento oral ou endovenoso com a ciclofosfamida¹⁰³(A).

O tratamento da pneumopatia intersticial associado à ES com ciclofosfamida 0,4 g/m² de superfície corpórea ao mês associado a 0,8 mg/kg de peso corpóreo de prednisona ao dia, demonstra melhora em todos os pacientes em 12 meses (escore de dispneia, tomográfico e na capacidade vital forçada), apesar da recorrência em 48 meses, que justifica a terapia de manutenção¹⁰⁴(B).

O uso de corticosteroides em baixas doses (equivalentes a prednisona 5 a 10 mg/dia) no tratamento de manutenção da pneumopatia intersticial é usado de rotina no Brasil. É importante, em casos de ES difusa com menos de 5 anos de duração de doença, ter-se cuidado com o desencadeamento de crise renal esclerodérmica, observado em pacientes com doses de 15 mg ou mais de prednisona.

Durante período de 4 semanas, pacientes com ES e pneumopatia intersticial progressiva (presença de imagem em “vidro fosco” ou reticular estendida ao menos à confluência venosa), medicados com **bosentana** (62,5 mg duas vezes ao dia, aumentando para 125 mg duas vezes ao dia após 4 semanas) durante 12 meses, não apresentam aumento de benefício com relação à caminhada de 6 minutos, na mortalidade ou melhora na prova de função pulmonar, ou na capacidade vital forçada, quando comparado a pacientes não medicados com bosentana¹⁰⁵(A).

Um estudo retrospectivo analisando 109 pacientes com ES difusa que receberam **micofenolato de mofetil**, comparado com 63 controles que utilizaram outros imunossupressores, revelou menor frequência de fibrose pulmonar clinicamente significativa ($p = 0,037$) e melhor sobrevida em 5 anos ($p = 0,027$) no grupo em uso de micofenolato¹⁰⁶(B).

Ensaio clínico com pequeno número de pacientes mostraram que o **rituximabe** pode ser eficiente no tratamento da pneumopatia intersticial da ES. Um estudo avaliando 15 pacientes em uso de rituximabe (dois ciclos de 375 mg/m² com intervalo de duas semanas, no início e após 24 semanas), comparados a 6 pacientes em tratamento convencional, mostrou que o uso do rituximabe esteve associado a melhora significativa na CVF ($p =$

0,0018) e na difusão de CO ($p = 0,017$), associado a melhora no escore de pele ($p < 0,001$)⁴¹(A). Houve manutenção da melhora observada na CVF e na difusão de CO após 2 anos de tratamento⁴²(A).

Recomendação

A pneumopatia intersticial associada à ES tem benefício no tratamento com ciclofosfamida. O micofenolato de mofetil e o rituximabe podem representar alternativas para o tratamento nos casos não responsivos à ciclofosfamida.

13. Quais tratamentos são benéficos para a hipertensão arterial pulmonar na es?

A prevalência de hipertensão arterial pulmonar (HAP) em pacientes com ES é de cerca de 9% conforme dados de uma recente meta-análise¹⁰⁷(B). Neste grupo de pacientes a hipertensão pulmonar pode ocorrer como forma *pré-capilar* (por hipertensão arterial pulmonar ou secundária a pneumopatia intersticial) ou *pós-capilar* (secundária a doença cardíaca esquerda). O diagnóstico preciso dos mecanismos envolvidos é imperativo para a decisão terapêutica. Um estudo recente identificou a redução do volume de difusão alveolar de monóxido de carbono ($< 70\%$) como fator associado a um aumento no risco de hipertensão pré-capilar na ES¹⁰⁷(B).

A hipertensão pulmonar é uma condição hemodinâmica definida por pressão média de artéria pulmonar ≥ 25 mm Hg em repouso, com pressão capilar pulmonar ≤ 15 mmHg, medidas por cateterismo cardíaco direito.

Recentemente recomendações para o tratamento da HAP foram publicadas pelas Sociedades Europeias de Pneumologia e Cardiologia¹⁰⁸(D). O tratamento da HAP pode ser dividido em tratamento convencional e tratamento específico. O tratamento convencional da HP inclui medidas gerais, como a oxigenioterapia (em pacientes com saturação de oxigênio $< 90\%$ no repouso ou após exercício), o uso de diuréticos (para o tratamento da sobrecarga de volume na insuficiência cardíaca direita) e digoxina (para o tratamento da insuficiência cardíaca direita complicada por arritmia atrial), além da anticoagulação (indicada em pacientes com “HP grave”, sem definição específica). O uso de bloqueadores de canais do cálcio em altas doses (como a nifedipina) é reservado ao pequeno grupo ($< 2\%$) de pacientes que apresentam vasoreatividade positiva (diminuição da pressão pulmonar arterial média ≥ 10 mmHg com redução para níveis ≤ 40 mmHg, com melhora ou normalização do índice cardíaco) pelo teste agudo com vasodilatador durante teste hemodinâmico¹⁰⁸(D).

O tratamento específico da HAP se baseia no uso de três grupos de vasodilatadores que agem em três vias envolvidas na fisiopatologia da doença: os prostanoídes (epoprostenol, iloprost), antagonistas dos receptores da endotelina (bosentana e ambrisentan) e inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil e tadalafila)¹⁰⁸(D).

ANÁLOGOS DA PROSTACICLINA

O epoprostenol IV foi a primeira droga específica aprovada para o tratamento da HAP. Ensaio clínico randomizado com pacientes com doenças do espectro da ES, com **epoprostenol IV** (≤ 2 ng/kg de peso corpóreo por minuto) associado à terapia convencional, comparado ao tratamento apenas com a terapia convencional, demonstrou os seguintes resultados em 12 semanas: aumento de 108 m na distância percorrida em 6 minutos, redução na pressão arterial pulmonar de 26 mmHg, redução na resistência vascular de 25,5 mmHg/L por minuto, redução na classe funcional em 50% dos casos, e melhora no escore de dispnéia e de fadiga. Não houve diferença significativa na mortalidade. Os eventos adversos incluem: dor, náusea, anorexia, sepsis, celulite, hemorragia e pneumotórax¹⁰⁹(A). No entanto, além de não estar disponível comercialmente no Brasil, o epoprostenol requer cuidados especiais devido ao uso em bomba de infusão contínua.

Diversos análogos da prostaciclina como a iloprosta (inalatória ou endovenosa), trepostinil e beraprost, também mostraram resultados favoráveis em pacientes com HAP idiopática, mas são poucos os estudos mostrando sua eficácia na ES¹⁰⁸(D)¹¹⁰(B).

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA

Bosentana foi avaliado em ensaio clínicos randomizados, mostrando ter sido capaz de promover melhora no teste de caminhada de 6 minutos, associada a melhora hemodinâmica de pacientes com HAP, incluindo pacientes com HAP associada a ES^{111,112}(A). No primeiro ensaio clínico, pacientes sintomáticos, graves, com hipertensão pulmonar primária, ou hipertensão pulmonar secundária a ES (classe funcional III-IV), com distância percorrida em 6 minutos entre 150m e 500m, pressão pulmonar média ≥ 25 mmHg, pressão capilar pulmonar < 15 mmHg, e resistência vascular pulmonar > 240 dyn s cm⁻⁵, foram randomizados para receber 62,5 mg de **bosentana** duas vezes ao dia por 4 semanas iniciais, seguido de dose de 125 mg duas vezes ao dia por 12 semanas, ou placebo. Os resultados, quando comparados com pacientes não tratados mostraram melhora na distância percorrida em 6 minutos (diferença de 76 m), melhora do índice cardíaco (aumento de 1,0 L min⁻¹m⁻²), redução na resistência vascular pulmonar (redução de 415 dyn s cm⁻⁵), e redução no índice de

dispneia (Borg), no grupo que recebeu bosentana¹¹¹(**A**).

Já a **ambrisentana**, nas doses de 5-10 mg/dia, também mostrou resultados favoráveis em ensaios clínicos com pacientes com HAP idiopática e em estudos iniciais com pacientes com ES^{113,114}(**B**).

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5

Sildenafil foi avaliada em um ensaio clínico randomizado com 278 pacientes com hipertensão pulmonar de causa idiopática, associada com doença de tecido conjuntivo (15% com ES), ou após correção cirúrgica de shunt pulmonar-sistêmico. Os pacientes receberam sildenafil nas doses de 20, 40, ou 80 mg 3 vezes ao dia, por 12 semanas, sendo que apresentam as seguintes respostas: aumento na distância percorrida em 6 minutos de 45 m (+13,0%), 46 m (+13,3%), e 50 m (+14,7%) com 20, 40, e 80 mg de sildenafil, respectivamente. Todas as doses de sildenafil levaram a melhora hemodinâmica e melhora da classe funcional. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, rubor facial, hipotensão, dispepsia e diarreia¹¹⁵(**A**). Uma análise post-hoc de um sub-grupo de pacientes com ES e outras doenças do tecido conjuntivo incluídos no estudo acima, mostrou aumento na distância percorrida em 6 minutos no grupo tratado. Houve também melhora de classe funcional em 29% a 42% dos pacientes, comparado com 5% nos pacientes não tratados¹¹⁶(**B**).

A tadalafila também se mostrou útil para o tratamento da HAP com melhora da capacidade do exercício, qualidade de vida e redução da piora clínica em ensaio clínico com 406 pacientes com HAP, incluindo 95 pacientes com HAP associada a doenças do tecido conjuntivo¹¹⁷(A).

TERAPIA COMBINADA

A terapia combinada também vem sendo objetivo de diversos ensaios clínicos e pode ser uma opção para pacientes que não responderam adequadamente à monoterapia¹⁰⁸(D).

Recomendação

O tratamento da HAP na ES inclui terapia convencional e o uso de três classes de medicações específicas: os análogos da prostaciclina (epoprostenol, iloprostá), os antagonistas dos receptores da endotelina (bosentana) e os inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil, tadalafila).

14. Quais tratamentos são benéficos para a crise renal esclerodérmica?

Durante o seguimento de pacientes com ES por 4 anos, 13% desenvolvem crise renal, sendo que 56% dos pacientes estão em uso de prednisona, comparado com 26% dos pacientes sem crise renal (ARA: 30%). Em 90% dos pacientes em uso de prednisona a dose é ≤ 10 mg ao dia até a instalação da crise renal¹¹⁸(B). A mortalidade dos pacientes com ES em 5 anos é de 15%, sem diferença na incidência de crise renal ou na mortalidade entre os pacientes em uso de altas (750-1.000 mg/dia) ou baixas doses (125 mg em dias alternados) de D-penicilamina³³(A).

Em pacientes com ES, a proporção de crise renal pode ser de 2,8%. Alguns fatores relacionados a medicações favorecem a ocorrência de crise nesses pacientes, como o uso de antiinflamatórios não hormonais, esteroides em alta dose (>20 mg/dia), ciclosporina, penicilamina, e procedimento cirúrgico. Na apresentação da crise renal, a maioria dos pacientes apresentava hipertensão grave (94%), insuficiência cardíaca (56%), a anemia microangiopática hemolítica (81%), e rapidamente progrediram para insuficiência renal, com hematúria e proteinúria. A evolução clínica da crise renal é pobre, apesar da conduta anti-hipertensiva agressiva (inibidores da ECA, vasodilatadores, betabloqueadores). A mortalidade é elevada nos

primeiros dias e semanas, e alguns pacientes podem desenvolver dano renal permanente, necessitando de diálise e transplante renal. O tratamento com inibidores da ECA por 12 meses produz boa evolução em 50% a 61% dos casos¹¹⁸(B).

Na presença de ES, a crise renal se caracteriza pela ocorrência aguda de hipertensão arterial, redução na função renal (redução de 30% na filtração glomerular), associado a um dos seguintes fatores: anemia hemolítica microangiopática, retinopatia hipertensiva, edema pulmonar, oligúria ou anúria, ou biópsia renal excluindo outras causas. Em pacientes com ES na forma difusa (78% dos casos) há aumento no risco de crise renal de 10%, quando comparado com a forma limitada. Na evolução clínica: 36% desses pacientes não requerem diálise; 23% são dialisados e recuperam a função renal (bom prognóstico); 41% requerem diálise e não recuperam a função renal (mortalidade elevada); e daqueles que sobrevivem, 33% permanecem em diálise por 5 anos. A sobrevivência é de 82% em 1 ano, 74% em 2 anos, 71% em 3 anos, 59% em 5 anos, e 47% em 10 anos¹¹⁹(B).

A aguda e progressiva oligúria por insuficiência renal e/ou a aguda e progressiva hipertensão ocorrendo no curso de pacientes com ES induz ao diagnóstico de crise renal, que ocorre em 14% desses pacientes após 4 anos do primeiro sintoma não Raynaud. Geralmente 20% e 60% desses pacientes

já estão em uso de inibidores da ECA e corticosteroides, respectivamente, quando a crise renal se instala. Após 4 anos de seguimento, 56% dos casos necessitam de diálise temporária ou crônica, sendo que nenhum chega ao transplante renal, e daqueles em diálise permanente (40%) a mortalidade é de 90%. Todos os pacientes recebem inibidores da ECA, com aumento das doses após a instalação da crise renal. A associação com bloqueadores do canal de cálcio, beta-bloqueadores e alfa e beta bloqueadores pode ser necessária. A sobrevida em 1 e 5 anos é de 78% e 69%, respectivamente, e a sobrevida em diálise crônica é de 50% e 41%, respectivamente. Os fatores prognósticos de mortalidade e diálise crônica, na vigência de crise renal, são: idade > 53 anos, pressão arterial normal e necessidade de diálise no diagnóstico da crise renal¹²⁰(B).

Utilizando-se os critérios para diagnóstico de crise renal hipertensiva, em pacientes com ES: pressão arterial sistólica >140mmHg, pressão arterial diastólica >90mmHg, aumento na pressão sistólica >30mmHg ou na diastólica >20mmHg, associado a um dos seguintes fatores: aumento na creatinina sérica >50% do início ou na creatinina sérica >120% da normalidade; proteinúria >2 vezes; hematúria >2 vezes; trombocitopenia <100.000 plaquetas/mm³; hemólise; encefalopatia hipertensiva. E utilizando-se os critérios de crise renal normotensiva, em pacientes com ES: creatinina

sérica >50% do início ou na creatinina sérica >120% da normalidade e um dos seguintes fatores: proteinúria >2 vezes; hematúria >2 vezes; trombocitopenia <100.000 plaquetas/mm³; hemólise; encefalopatia hipertensiva. Pode-se avaliar a distribuição, a evolução clínica e o prognóstico desses pacientes: 87% tem crise renal hipertensiva, 22% estão em uso de inibidor da ECA ou 5% em uso de bloqueador renina angiotensina ou 50% em uso de corticosteroides, antes da crise renal se instalar. No seguimento de um ano 50% dos pacientes permanecem em diálise ou faleceram¹²¹(B).

Na incidência de 12% de crise renal em pacientes com ES, 20% desenvolvem a crise com mais de 6 meses antes do diagnóstico de ES, 70% entre 6 meses ou depois do diagnóstico de ES, e 10% após 6 meses do diagnóstico de ES. Em 20% dos casos a evolução é boa sem necessidade de diálise. Dos 80% que necessitam de diálise, apenas 20% entre 1 e 2 anos ficam livre da diálise. O transplante renal pode ser utilizado em 30% dos casos, com todos esses pacientes utilizando micofenolato mofetil, azatioprina, ciclosporina ou tacrolimus, não apresentando rejeição pós-transplante e recuperando a função renal. A sobrevivência de 5 e 10 anos é de 58% e 40%, respectivamente para os pacientes com crise renal, e de 90% e 76%, respectivamente, para os pacientes sem crise renal¹²²(B).

Recomendação

Os pacientes com ES e crise renal devem ser tratados com inibidor da ECA em altas doses; diálise e transplante renal são reservados para os casos que não recuperam a função renal precocemente.

15. Quais tratamentos são benéficos para o acometimento cardíaco na es?

Na ES, 10% a 35% dos pacientes podem ter sintomas cardíacos ou arritmias, e a origem cardiopulmonar é responsável por 70% da mortalidade, com envolvimento cardíaco responsável por 11,4 a 36% das mortes¹²³⁻¹²⁶(C). De 52% a 55% dos pacientes sem evidência clínica de doença cardíaca tem prejuízo no fluxo coronariano^{127,128}(C). Parte desses defeitos perfusionais são fixos, e a redução na perfusão cardíaca é observada em 82% dos casos^{129,130}(C). A prevalência de doença coronariana arterial é de 22% nos pacientes com ES, sendo a distribuição comparada com a população de referência (com eventos estimados), de 47% com angina típica, 50% com angina atípica e 93% em pacientes com dor não anginosa ou com restrição ventilatória¹³¹(C).

Há sinais de benefício de agentes vasodilatadores na perfusão miocárdica após a administração IV de dipiridamol, no tratamento

com a nifedipina, nicardipina ou captopril¹³²⁻¹³⁵(C). O benefício da nifedipina (20 mg, três vezes ao dia por uma a duas semanas) na perfusão miocárdica, pode ser demonstrado por meio do estudo perfusional por PET scan e da ressonância nuclear magnética, com aumento de 38% no índice global de perfusão, e redução de 39% no número de pacientes com mais de um segmento com defeito perfusional^{129,136,137}(C).

Em pacientes com ES há redução na fração de ejeção de ventrículo esquerdo (< 55%), depressão sistólica de ventrículo direito e diastólica de ventrículo esquerdo, com 29% dos pacientes com hipocinesia¹³⁸⁻¹⁴¹(C). O benefício de vasodilatadores na disfunção miocárdica também foi demonstrado por meio da nicardipina (40 mg) com melhora na fração de ejeção ventricular esquerda e direita^{129,138,142}(C).

Na presença de arritmias ventriculares em pacientes com ES, em tratamento concomitante com drogas anti-arrítmicas (amiodarona, carvedilol, bloqueadores de canal de cálcio), ciclofosfamida e vasodilatores, pode-se observar ao ECG os seguintes defeitos na condução: BAV de 1º grau, bloqueio fascicular anterior esquerdo, e bloqueio de ramo direito, com casos > de 1.000 a 5.000 contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular não sustentada, arritmias ventriculares e supraventriculares. Em 70% dos pacientes, durante

36 meses de seguimento, o uso de cardioversores implantáveis nesses pacientes demonstra ausência de choques e o ritmo cardíaco normal, sendo que os casos apresentando taquicardia ventricular tem a reversão com o dispositivo¹⁴³(C).

Recomendação

A frequência de doença cardíaca em pacientes com ES tende a ser elevada (doença miocárdica, coronariana e arritmica), sendo indicado o tratamento específico, como bloqueador de canal de cálcio (nifedipina, nicardipina), inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril), amiodarona, carvedilol e revascularização do miocárdio.

Conflito de interesse

Sampaio-Barros PD: participou em boards dos laboratórios Abbott, Janssen, MSD e Pfizer; Recebeu pagamento para palestras e participação em congressos, simpósios e jornadas dos laboratórios Abbott, Actelion, Jansenn, MSD, Pfizer e Roche.

Muller CS: recebeu reembolso por comparecimento a Simpósio patrocinado pelas empresas Novartis, Actelion, Pfizer e Lilly; recebeu honorários por apresentação em conferência e palestras patrocinados pela empresa Actelion.

Freire EA: recebeu reembolso por comparecimento a Simpósio patrocinado pelas Roche; recebeu honorários por apresentação em conferência e palestras patrocinados pela empresa Jansen.

Maretti GB: Recebeu bolsa para aperfeiçoamento em capilaroscopia periungueal do laboratório Actelion.

Marques Neto JF: recebeu honorários para escrever monografia patrocinada pela empresa Actelion,

Kayser C: recebeu honorários por apresentação em conferência e palestras patrocinados pelas empresas Actelion e Eli Lilly.

ANEXO 1 - Estratégias de busca por questão clínica com o número de artigos recuperados e selecionados

QUESTÃO 1: Quais são os critérios classificatórios para ES?

```
((Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)
AND specificity[Title/Abstract]) OR
((Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)
AND (classification OR criteria) AND
(sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and
specificity[MeSH Terms]) OR
diagnos*[Title/Abstract] OR
diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *
[MeSH:noexp] OR
diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR
diagnosis[Subheading:noexp]))
```

QUESTÃO 2: Qual o papel da capilaroscopia periungueal no diagnóstico precoce e no seguimento da ES?

```
((Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)
AND specificity[Title/Abstract]) OR
((Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)
AND (classification OR criteria) AND
(sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and
specificity[MeSH Terms]) OR
diagnos*[Title/Abstract] OR
diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *
```

[MeSH:noexp]	OR
diagnosis,differential[MeSH:noexp]	OR
diagnosis[Subheading:noexp])))	
Recuperado: 1138	Selecionado:
12	

QUESTÃO 3: Qual o papel dos autoanticorpos no diagnóstico precoce e no seguimento dos pacientes com ES?

((Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)	
AND specificity[Title/Abstract]	OR
((Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)	
AND (classification OR criteria) AND	
(sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and	
specificity[MeSH Terms]	OR
diagnos*[Title/Abstract]	OR
diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *	
[MeSH:noexp]	OR
diagnosis,differential[MeSH:noexp]	OR
diagnosis[Subheading:noexp])))	
Recuperado: 1138	Selecionado:
28	

QUESTÃO 4: Quais tratamentos são benéficos para o espessamento cutâneo na ES?

(Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)	
AND (cutaneous OR skin OR thick* OR tissue)	
AND (randomized controlled trial[Publication	
Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND	
controlled[Title/Abstract]	AND
trial[Title/Abstract]))	

Recuperado: 137

Selecionado: 21

QUESTÃO 5: Quais tratamentos são benéficos para a calcinose subcutânea na ES?

Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)
AND (calcinosis OR calcium OR subcutaneous)

Recuperado: 1374

Selecionado:

28

QUESTÃO 6: Quais tratamentos são benéficos para o fenômeno de Raynaud na ES?

(Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)
AND Raynaud AND (randomized controlled
trial[Publication Type] OR
(randomized[Title/ Abstract] AND
controlled[Title/ Abstract] AND
trial[Title/ Abstract]))

Recuperado: 56

Selecionado: 20

QUESTÃO 7: Quais tratamentos são benéficos para as úlceras isquêmicas na ES?

(Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)
AND (ulcer OR ulcers OR ulceration OR
ulcerative)

Recuperado:

766

Selecionado: 8

QUESTÃO 8: Quais os tratamentos de manutenção para se evitar a recorrência de úlceras isquêmicas na ES?

(Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis)
AND (ulcer OR ulcers OR ulceration OR
ulcerative) AND (recurrence OR relapse OR
refractory OR follow-up OR cohort OR time
factors OR response OR recrudescence OR
prognosis)

Recuperado: 270

Selecionado: 21

**QUESTÃO 9: Quais tratamentos são benéficos
para a hipomotilidade esofágica e intestinal na
ES?**

(scleroderma, systemic OR systemic sclerosis)
AND (esophageal diseases OR esophagus OR
intestinal diseases OR intestin* OR motility OR
bloating OR distention) AND (scleroderma,
systemic OR systemic sclerosis) AND
(esophageal diseases OR esophagus OR
intestinal diseases OR intestin* OR motility OR
dismotility OR bloating OR distention)

Recuperado: 397

Selecionado: 31

**QUESTÃO 10: Quais tratamentos são benéficos
para o refluxo gastroesofágico e suas
complicações na ES?**

(scleroderma, systemic OR systemic sclerosis)
AND (Gastroesophageal Reflux OR Gastric Acid
Reflux OR GERD OR Esophageal Reflux)

Recuperado: 233

Selecionado: 12

QUESTÃO 11: Quais tratamentos são benéficos para a síndrome de má absorção na ES?

(scleroderma, systemic OR systemic sclerosis)
AND (Malabsorption Syndromes OR absorption
OR malnutrition OR nutritional status OR
Intestine, Small OR Parenteral Nutrition OR
Protein-Losing Enteropathies OR Exudative
Enteropath*)

Recuperado: 508

Selecionado: 19

QUESTÃO 12: Quais tratamentos são benéficos para a pneumopatia intersticial na ES?

(scleroderma, systemic OR systemic sclerosis)
AND (Lung Diseases, Interstitial OR Interstitial
Pneumonia OR Interstitial Pneumonitis) AND
((clinical[Title/Abstract] AND
trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH
Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR
random*[Title/Abstract] OR random
allocation[MeSH Terms] OR therapeutic
use[MeSH Subheading])

Recuperado: 258

Selecionado: 26

QUESTÃO 13: Quais tratamentos são benéficos para a hipertensão pulmonar na ES?

(scleroderma, systemic OR systemic sclerosis)
AND Hypertension, Pulmonary AND
((clinical[Title/Abstract] AND
trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH
Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR

random*[Title/Abstract] OR random
allocation[MeSH Terms] OR therapeutic
use[MeSH Subheading])

Recuperados: 353

Selecionados:

7

QUESTÃO 14: Quais tratamentos são benéficos para a crise renal esclerodérmica?

(scleroderma, systemic OR systemic sclerosis)
AND (Kidney Diseases OR Acute Kidney Injury
OR Renal crisis OR Hypertension, Renal OR
Renal Dialysis)

Recuperados: 1495

Selecionados: 7

QUESTÃO 15: Quais tratamentos são benéficos para o acometimento cardíaco na ES?

(scleroderma, systemic OR systemic sclerosis)
AND (cardiac diseases OR heart diseases) AND
((clinical[Title/Abstract] AND
trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH
Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR
random*[Title/Abstract] OR random
allocation[MeSH Terms] OR therapeutic
use[MeSH Subheading])

Recuperado: 267

Selecionado: 10

Referências

1. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, Altman RD, D'Angelo WA, Fries JF et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
3. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:444-51.
4. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-6.
5. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70:476-81.
6. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis – a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) group data base. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-63.

7. Wildt M, Wuttge DM, Hesselstrand R, Scheja A. Assessment of capillary density in systemic sclerosis with three different capillaroscopic methods. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(2 Supl. 71):S50-4.
8. Walker JG, Fritzler MJ. Update on autoantibodies on systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:580-91.
9. Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol* 2007;34:1855-63.
10. Walker JG, Pope J, Baron M, Leclercq S, Hudson M, Taillefer S, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol* 2007;26:1401-9.
11. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int* 2012;32:3039-45.
12. McGill NW, Gow PJ. Nailfold capillaroscopy: a blinded study of its discriminatory value in scleroderma, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *Aust N Z J Med* 1986;16:457-60.
13. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Biganzoli EM, Zeni S, Lubatti C, Fantini F. Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of

- autoantibodies and nailfold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:797-805..
14. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:155-60.
 15. Muroi E, Hara T, Yanaba K, Ogawa F, Yoshizaki A, Takenaka M, Shimizu K, Sato S. A portable dermatoscope for easy, rapid examination of periungueal nailfold capillary changes in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2011;31:1601-6.
 16. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'Amico R, Malagoli V, Giuggioli D, Ferri C. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:688-94.
 17. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscatelli S, Riato L, Bocci M, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:67-70.
 18. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004;31:286-94.
 19. Joyal F, Choquette D, Roussin A, Levington C, Sénécal JL. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary

- microscopy in 112 patients. *Angiology* 1992;43(3 Pt 1):203-10.
20. Riboldi P, Asero R, Origgi L, Crespi S, Meroni PL, Sguotti C, Sabbadini MG. Antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:205-11.
 21. Kipnis RJ, Craft J, Hardin JA. The analysis of antinuclear and antinucleolar autoantibodies of scleroderma by radioimmunoprecipitation assays. *Arthritis Rheum* 1990;33:1431-7.
 22. Simeón-Aznar CP, Fonllosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al: Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:789-800.
 23. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al. Registry of the German Network for Systemic Scleroderma. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1185-92.
 24. Aeschlimann A, Meyer O, Bourgeois P, Haim T, Belmatoug N, Palazzo E, Kahn MF. Anti-Scl-70 antibodies detected by immunoblotting in progressive systemic sclerosis: specificity and clinical correlations. *Ann Rheum Dis* 1989;48:992-7.

25. Harvey GR, Butts S, Rands AL, Patel Y, McHugh NJ. Clinical and serological associations with anti-RNA polymerase antibodies in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1999;117:395-402.
26. Tan FK, Arnett FC, Reveille JD, Ahn C, Antohi S, Sasaki T, Nishi Bona CA. Autoantibodies to fibrillin 1 in systemic sclerosis: ethnic differences in antigen recognition and lack of correlation with specific clinical features or HLA alleles. *Arthritis Rheum* 2000;43:2464-71.
27. Tan FK, Arnett FC, Antohi S, Saito S, Mirarchi A, Spiera H, et al. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. *J Immunol* 1999;163:1066-72.
28. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:35-42.
29. Kaldas M, Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Wong WK, Seibold JR, et al. Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis--assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1143-6.
30. Merkel PA, Silliman NP, Denton CP, Furst DE, Khanna D, Emery P, et al. Validity, reliability, and feasibility of durometer measurements of scleroderma skin disease in a multicenter treatment trial. *Arthritis Rheum* 2008;59:699-705.

31. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35:364-72.
32. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44:1351-8.
33. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:1194-203.
34. Seibold JR, Korn JH, Simms R, Clements PJ, Moreland LW, Mayes MD, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:871-9.
35. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Korn JH, Ellman M, Rothfield N, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:1102-11.
36. Postlethwaite AE, Wong WK, Clements P, Chatterjee S, Fessler BJ, Kang AH, et al. A

- multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral type I collagen treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: I. oral type I collagen does not improve skin in all patients, but may improve skin in late-phase disease. *Arthritis Rheum* 2008;58:1810-22.
37. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, Sunderkötter C, Riemekasten G. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol* 2008;35:1830-7.
 38. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
 39. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM, et al. Scleroderma lung study (SLS): differences in presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1641-7.
 40. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012;39:1241-7.
 41. Daoussis D, Liosis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al.

- Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:271-80.
42. Daoussis D, Liosis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Paliogianni F, Sirinian C, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(2 Suppl 71):S17-22.
 43. Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, Magro CM, Mehta M, Wildman HF, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1006-9.
 44. Khanna D, Saggarr R, Mayes MD, Abtin F, Clements PJ, Maranian P, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011;63:3540-6.
 45. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, McCartney WH, Hadler NM. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med* 1987;83:72-6.
 46. Yoshida S, Torikai K. The effects of warfarin on calcinosis in a patient with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1993;20:1233-5.
 47. Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T. Low dose warfarin treatment for calcinosis in

- patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1341-3.
48. Lassoued K, Saiag P, Anglade MC, Roujeau JC, Touraine RL. Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis. *Am J Med* 1988;84:795-6.
 49. Palmieri GM, Sebes JL, Aelion JA, Moinuddin M, Ray MW, Wood GC, et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum* 1995;38:1646-54.
 50. Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998;57:252-4.
 51. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003;62:267-9.
 52. Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1986;5:527-30.
 53. Daoussis D, Antonopoulos I, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: A case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:822-9.
 54. Saddic N, Miller JJ, Miller OF 3rd, Clarke JT. Surgical debridement of painful fingertip

- calcinosis cutis in CREST syndrome. *Arch Dermatol* 2009;145:212-3.
55. Bottomley WW, Goodfield MJ, Sheehan-Dare RA. Digital calcification in systemic sclerosis: effective treatment with good tissue preservation using the carbon dioxide laser. *Br J Dermatol* 1996;135:302-4.
 56. Sparsa A, Lesaux N, Kessler E, Bonnetblanc JM, Blaise S, Lebrun-Ly V, et al. Treatment of cutaneous calcinosis in CREST syndrome by extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(5 Suppl 1):S263-5.
 57. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-7.
 58. Kahan A, Amor B, Menkès CJ, Weber S, Guérin F, Degeorges M. Nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon: a randomized double-blind trial. *Angiology* 1987;38:333-7.
 59. Kahan A, Amor B, Menkes CJ. A randomised double-blind trial of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 1985;44:30-3.
 60. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:293-313
 61. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud

- phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199-206.
62. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 670-7.
 63. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:503-8.
 64. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ* 1989;298:561-4.
 65. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000956.
 66. Surwit RS, Gilgor RS, Allen LM, Duvic M. A double-blind study of prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Arch Dermatol* 1984;120:329-31.

67. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, Hugl B, Reider D, Reider N. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:583-7.
68. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, McHugh N, Moots R, Denton CP, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007;56:3837-46.
69. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:2646-55.
70. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, Choudhary SK, Singh U, Misra R, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2420-8.
71. Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ, Rothman JA, McCloskey DA, Wilson JE, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in

- Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36:2264-8.
72. De La Veja AJ, Derk CT. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of Raynaud's: a novel indication. *Expert Opin Invest Drugs* 2009;18:23-9.
 73. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, Tamimi N, Reid C, O'Connell D, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63:775-82.
 74. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, Silman A. Cyclofenil for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000955.
 75. Lukác J, Rovenský J, Tauchmannová H, Zitnan D. Effect of ketanserin on Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis: a double-blind trial. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11:659-63.
 76. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008;35:1801-8.
 77. Herrick AL, Hollis S, Schofield D, Rieley F, Blann A, Griffin K, et al. A double-blind placebo-controlled trial of antioxidant therapy in limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:349-56.

78. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992;19:1407-14.
79. Langevitz P, Buskila D, Lee P, Urowitz MB. Treatment of refractory ischemic skin ulcers in patients with Raynaud's phenomenon with PGE1 infusions. *J Rheumatol* 1989;16:1433-5.
80. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Papa ND, Maglione W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol* 2004;33:253-6.
81. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32-8.
82. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-93.
83. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1475-8.

84. Mercado U, Arroyo de Anda R, Avendaño L, Araiza-Casillas R, Avendaño-Reyes M. Metoclopramide response in patients with early diffuse systemic sclerosis. Effects on esophageal motility abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:685-8.
85. Johnson DA, Drane WE, Curran J, Benjamin SB, Chobanian SJ, Karvelis K, et al. Metoclopramide response in patients with progressive systemic sclerosis. Effect on esophageal and gastric motility abnormalities. *Arch Intern Med* 1987;147:1597-601.
86. Nikou GC, Toumpanakis C, Katsiari C, Charalambopoulos D, Sfikakis PP. Treatment of small intestinal disease in systemic sclerosis with octreotide: a prospective study in seven patients. *J Clin Rheumatol* 2007;13:119-23.
87. Verne GN, Eaker EY, Hardy E, Sninsky CA. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 1995;40:1892-901.
88. Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotté P, Denis P, Hellot MF, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;45:346-54.
89. Janiak P, Thumshirn M, Menne D, Fox M, Halim S, Fried M, et al. Clinical trial: the effects of adding ranitidine at night to twice daily omeprazole therapy on nocturnal acid

- breakthrough and acid reflux in patients with systemic sclerosis - a randomized controlled, cross-over trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1259-65.
90. Shoenut JP, Wieler JA, Micflikier AB. The extent and pattern of gastro-oesophageal reflux in patients with scleroderma oesophagus: the effect of low-dose omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:509-13.
 91. Pakozdi A, Wilson H, Black CM, Denton CP. Does long term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis? *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(3 Suppl 54):5-8.
 92. Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, Caramaschi P, Derk CT, Hachulla E, et al. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1440-4.
 93. Kent MS, Luketich JD, Irshad K, Awais O, Alvelo-Rivera M, Churilla P, et al. Comparison of surgical approaches to recalcitrant gastroesophageal reflux disease in the patient with scleroderma. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1710-5.
 94. Lundberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1143-8.

95. Baron M, Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group. Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol* 2009;36:2737-43.
96. Cliff IS, Herber R, Demis DJ. Control of malabsorption in scleroderma. *J Invest Dermatol* 1966;47:475-83.
97. Alpert LI, Warner RR. Systemic sclerosis: case presenting with tetracycline-responsive malabsorption syndrome. *Am J Med* 1968;45:468-73.
98. Brown M, Teubner A, Shaffer J, Herrick AL. Home parenteral nutrition—an effective and safe long-term therapy for systemic sclerosis-related intestinal failure. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:176-9.
99. Parodi A, Sessarego M, Greco A, Bazzica M, Filaci G, Setti M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients suffering from scleroderma: clinical effectiveness of its eradication. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1257-62.
100. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998;41:1215-20.
101. Yiannopoulos G, Pastromas V, Antonopoulos I, Katsiberis G, Kallioliias G, Liossis SN, et al. Combination of intravenous pulses of

- cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Rheumatol Int* 2007;27:357-61.
102. Domiciano DS, Bonfá E, Borges CT, Kairalla RA, Capelozzi VL, Parra E, et al. A long-term prospective randomized controlled study of non-specific interstitial pneumonia (NSIP) treatment in scleroderma. *Clin Rheumatol* 2011;30:223-9.
 103. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R124.
 104. Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, Tateishi M, Fukasawa C, Takagi K, et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod Rheumatol* 2011;21:296-301.
 105. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells A, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2101-8.
 106. Nithyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse

- cutaneous systemioc sclerosis - a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:442-5.
107. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290-8.
 108. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
 109. Caravita S, Wu SC, Secchi MB, Dadone B, Bencini C, Pierini S. Long-term effects of intermittent Iloprost infusion on pulmonary arterial pressure in connective tissue disease. *Eur J Int Med* 2011;22:518-21.
 110. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
 111. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.

112. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HÁ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-9.
113. Saggat R, Khanna D, Shapiro S, Furst DE, Maranian P, Clements P, et al. Effect of ambrisentan treatment on exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: A prospective single-center, open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2012;64:4072-7.
114. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
115. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417-22.
116. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119: 2894-903
117. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in

- early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:2983-9.
118. Walker JG, Ahern MJ, Smith MD, Coleman M, Pile K, Rischmueller M, et al. Scleroderma renal crisis: poor outcome despite aggressive antihypertensive treatment. *Intern Med J* 2003;33:216-20.
 119. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007;100:485-94.
 120. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:110-6.
 121. Hudson M, Baron M, Lo E, Weinfeld J, Furst DE, Khanna D. An international, web-based, prospective cohort study to determine whether the use of ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis is associated with worse outcomes-methodology and preliminary results. *Int J Rheumatol.* 2010;2010. pii: 347402. doi: 10.1155/2010/347402. Epub 2010 Sep 14.
 122. Hesselstrand R, Scheja A, Wuttge D. Scleroderma renal crisis in a Swedish systemic sclerosis cohort: survival, renal outcome, and RNA polymerase III antibodies as a risk factor. *Scand J Rheumatol* 2012;41:39-43.
 123. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic

- Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002;81:139-53.
124. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002;81:154-67.
 125. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2-10.
 126. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol* 2012;39:1971-8.
 127. Montisci R, Vacca A, Garau P, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:890-3.
 128. Sulli A, Ghio M, Bezante GP, Deferrari L, Craviotto C, Sebastiani V, et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:505-9.

129. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(Suppl.4):iv14-7.
130. Ishida R, Murata Y, Sawada Y, Nishioka K, Shibuya H. Thallium-201 myocardial SPET in patients with collagen disease. *Nucl Med Commun* 2000;21:729-34.
131. Akram MR, Handler CE, Williams M, Carulli MT, Andron M, Black CM, et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1395-8.
132. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Foulst JM, et al. Pharmacodynamic effect of dipyridamole on thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1986;45:718-25.
133. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkès CJ, Weber S, Nitenberg A, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1986;314:1397-402.
134. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Venot A, et al. Nicardipine improves myocardial perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988;15:1395-400.
135. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkès CJ, Weber S, Venot A, et al. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in

- systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:483-9.
136. Duboc D, Kahan A, Maziere B, Loc'h C, Crouzel C, Menkès CJ, et al. The effect of nifedipine on myocardial perfusion and metabolism in systemic sclerosis. A positron emission tomographic study. *Arthritis Rheum* 1991;34:198-203.
 137. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, Pascal O, Duboc D, Weber S, et al. Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1268-73.
 138. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkès CJ, Weber S, Guérin F, et al. Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:249-53.
 139. Hegedüs I, Czirják L. Left ventricular wall thickness and disease duration in systemic sclerosis. *Postgrad Med J* 1993;69:285-90.
 140. Meune C, Allanore Y, Pascal O, Devaux JY, Dessault O, Duboc D, et al. Myocardial contractility is early affected in systemic sclerosis: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:351-7.
 141. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-

- doppler echocardiography during routine care:
A controlled study of 100 consecutive patients.
Arthritis Rheum 2008;58:1803-9.
142. Meune C, Allanore Y, Devaux JY, Dessault O, Duboc D, Weber S, et al. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004;31:1941-5.
 143. Bernardo P, Conforti ML, Bellando-Randone S, Pieragnoli P, Blagojevic J, Kaloudi O, et al. Implantable cardioverter defibrillator prevents sudden cardiac death in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011;38:1617-21.