



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

SARA DE MIRANDA LEMOS DONATO BENTO

***ENVOLVIMENTO ESOFÁGICO NA ESCLEROSE
SISTÉMICA - VALOR PREDITIVO DA CLÍNICA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR JOSÉ MANUEL ROMÃOZINHO
DR. PAULO SOUTO**

MARÇO/2013

Envolvimento Esofágico na Esclerose Sistémica – Valor Preditivo da Clínica

Esophageal Involvement in Systemic Sclerosis - the Clinical Predictive Value

Sara de Miranda Lemos Donato Bento

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

e-mail: saramldonato@gmail.com

Sumário

1. Resumo	4
2. Abstract	6
3. Introdução	8
4. Materias e Métodos	10
a. Materiais	10
b. Métodos	11
i. Critérios de diagnóstico	11
ii. Colheita dos dados clínicos	13
iii. Manometria esofágica	14
iv. Complicações do envolvimento esofágico	15
v. Análise estatística	16
5. Resultados	16
a. Caracterização da amostra	17
b. Valor da clínica como factor preditivo do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica.....	21
c. Factores de risco para o envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica	23
d. História natural do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica	27
e. Complicações do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica	27
6. Discussão	28
a. Caracterização da amostra	29
b. Valor da clínica como factor preditivo do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica	31
c. Factores de risco para o envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica	33
d. História natural do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica	35
e. Complicações do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica	35
7. Conclusões	36
8. Agradecimentos	37
9. Bibliografia	38

1. Resumo

Introdução: A Esclerose Sistémica é a doença do tecido conjuntivo que mais afecta o tracto digestivo, atingindo principalmente o esófago. Esta afecção provoca, maioritariamente, alterações motoras identificáveis por manometria esofágica, nomeadamente diminuição ou ausência de peristalse nos dois terços distais do esófago e incompetência do esfíncter esofágico inferior que predispõem a complicações esofágicas graves. No entanto, actualmente este exame não faz parte da avaliação *standard* dos doentes com Esclerose Sistémica.

Objectivos: O objectivo principal do estudo foi avaliar o valor da clínica como factor preditivo do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica. Adicionalmente, avaliou-se a existência de factores de risco para o referido envolvimento, a sua história natural e a frequência de complicações esofágicas.

Materiais e métodos: Foram estudados retrospectivamente os indivíduos que realizaram manometria esofágica no serviço de Gastreenterologia dos HUC-CHUC entre 1996 e 2012 nos quais foi possível confirmar a presença de Esclerose Sistémica, verificar a sintomatologia associada e ter acesso aos relatórios dos exames realizados. Foram excluídos aqueles que apresentavam doenças associadas susceptíveis de mimetizar as alterações manométricas sugestivas desta patologia. A análise dos dados foi realizada através do programa SPSS[®], tendo sido atribuída significância estatística a um valor de $p < 0,05$ e a intervalos de confiança de 95% que não incluíam a unidade.

Resultados: O estudo incidiu sobre uma amostra de 70 indivíduos, dos quais 8 realizaram manometria esofágica em dois tempos diferentes. A probabilidade de envolvimento esofágico atestado pela manometria, nos casos sintomáticos foi 4,5 vezes superior à verificada nos

indivíduos sem sintomas (especificidade: 38,2%, sensibilidade: 87,9%, valor preditivo positivo: 58,0%, valor preditivo negativo: 76,5%). A disfagia, o género masculino, a acrosteólise e a perda focal de substância digital associaram-se a um maior risco de doença esofágica. Dos indivíduos que realizaram manometria esofágica em duas ocasiões distintas, em nenhum deles houve alteração do diagnóstico inicial. No que concerne às complicações do envolvimento esofágico, foi identificado refluxo ácido patológico em 44,4% dos casos, esofagite em 26,8%, candidíase esofágica em 3,6%, estenose esofágica distal em 1,8%, fibrose pulmonar em 12,8% e alveolite activa em 1,4% dos casos.

Discussão: Os sintomas foram significativamente mais frequentes nos indivíduos com alterações manométricas sugestivas de Esclerose Sistémica. Atendendo a que este estudo foi realizado numa população seleccionada, apesar de apresentar um valor preditivo negativo alto e um valor preditivo negativo intermédio, a clínica não foi considerada um bom indicador da dismotilidade esofágica. O envolvimento esofágico mais frequente no homem pode estar relacionado com o facto de a doença ser mais grave no género masculino. A circunstância de indivíduos com doença esofágica apresentarem com maior frequência acrosteólise e perda focal de substância digital, pode indicar que o envolvimento cutâneo grave é um factor preditivo de mau prognóstico. O momento de aparecimento das alterações da motilidade esofágica aparenta ser muito precoce na evolução da doença. A frequência das complicações do envolvimento esofágico foi inferior às descritas na literatura, possivelmente devido ao facto de grande parte dos doentes estar sob terapêutica com inibidores da bomba de protões.

Conclusão: Os sintomas esofágicos não são um bom indicador da presença de dismotilidade esofágica. O género masculino e algumas alterações cutâneas constituem factores de risco para o

envolvimento esofágico, que é um evento precoce na história natural da doença. A doença de refluxo gastro-esofágico e esofagite por *Candida albicans* são frequentes na ES.

Palavras-Chave: Alterações da Motilidade Esofágica; Esófago; Esclerose Sistémica; Manometria; Valor Preditivo dos Testes

2. Abstract

Introduction: The Systemic sclerosis is the connective tissue disease which most affects the digestive tract, with special incidence on the esophagus. Generally, this disease causes motor abnormalities identifiable by esophageal manometry, including decreased or absent peristalsis in the distal two thirds of the esophagus and lower esophageal sphincter incompetence that predispose to severe esophageal complications. Nevertheless, currently, this test is not part of the standard evaluation of patients with Systemic Sclerosis.

Objectives: The main objective of the study was to evaluate the clinical value as a predictive factor of esophageal involvement in Systemic Sclerosis. Additionally, the existence of risk factors for such involvement, its natural history and frequency of esophageal complications were also analyzed.

Materials and Methods: The sample for this study consists on individuals who underwent esophageal manometry in the Gastroenterology service, HUC-CHUC between 1996 and 2012 in which it was possible to confirm the presence of Systemic Sclerosis, check the associated symptoms and have access to reports of examinations performed. We excluded those with diseases that may mimic the manometric findings suggestive of this condition. The statistical

analysis of the data was performed with SPSS[®] program. p values $< 0,05$ and confidence intervals of 95% excluding the unit were considered with statistical significance.

Results: The study focused on a sample of 70 subjects, 8 of which underwent esophageal manometry at two different times. The probability of esophageal involvement certificated by manometry in symptomatic cases was 4,5 times higher than in individuals without symptoms (specificity: 38,2%, sensitivity: 87,9%, positive predictive value: 58,0%, negative predictive value: 76,5%). Dysphagia, male gender, acroosteolysis and focal loss of digital substance were associated with an increased risk of esophageal disease. In all patients who underwent esophageal manometry on two separate occasions there was never a change in initial diagnosis. Regarding the complications of esophageal involvement, pathological acid reflux was identified in 44,4% of cases, esophagitis in 26,8%, esophageal candidiasis in 3,6%, distal esophageal stricture in 1,8%, pulmonary fibrosis in 12,8% and active alveolitis in 1,4% of cases.

Discussion: Symptoms were significantly more frequent in individuals with Systemic Sclerosis suggestive manometric findings. Due to the fact that this study was made in a selected population, despite having a high negative predictive factor and an intermediate positive predictive factor, clinical data was not considered a good indicator of esophageal dysmotility. The more frequent esophageal involvement in men may be related to the more severe status of the disease in this gender. The fact that individuals with esophageal disease presented more frequently acroosteolysis and focal loss of digital substance, may indicate that the severe cutaneous involvement is a poor prognosis predictor. The time to onset of esophageal dysmotility appears to be very early in the disease progression. The frequency of complications involving the esophagus was inferior to those described in the literature, probably due to the fact that the majority of patients were under therapy with proton-pump inhibitors.

Conclusion: Esophageal symptoms are not a good indicator of esophageal dysmotility presence. Male gender and some skin disorders are risk factors for esophageal involvement, which is an early event in the natural history of the disease. Gastroesophageal reflux disease and esophageal candidiasis are frequent in Systemic Sclerosis patients.

Keywords: Esophageal Motility Disorders; Esophagus; Manometry; Predictive Value of Tests; Scleroderma, Systemic

3. Introdução

A Esclerose Sistémica (ES) é uma doença do tecido conjuntivo de etiologia desconhecida, caracterizada por anomalias funcionais e estruturais da microvasculatura e dos grandes vasos.¹⁻⁴

É classificada desde 1980 segundo os critérios do American College of Rheumatology, com base apenas na clínica e na radiografia do tórax.¹ Contudo, como estes critérios foram criados para beneficiar a especificidade em desfavor da sensibilidade, muitos doentes acabavam por ser excluídos.⁵ Foram então criados por LeRoy e Medsger, em 2001, outros critérios mais abrangentes, incluindo também anticorpos específicos e capilaroscopia periungueal.⁵⁻⁸

Dentro deste grupo de doenças, a ES é a que mais afecta o tracto digestivo, podendo atingir qualquer segmento.^{2,4} Podem também ser afectados outros órgãos, tais como pulmões, vasos periféricos, rins e coração.^{3,6} Os doentes com ES apresentam um vasto leque de sintomas atribuíveis às manifestações específicas da afecção de cada órgão.³

O envolvimento esofágico é a manifestação digestiva mais conhecida e frequente da ES, ocorrendo em 50 a 80% dos casos.^{2,4,9-12}

As alterações motoras restringem-se ao músculo liso, o que explica o facto de, inicialmente, só o esófago distal estar envolvido.^{3,10} O envolvimento do esófago proximal é raro e geralmente só acontece nos estádios avançados da doença associado a doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) grave.¹⁰

O exame histológico revela atrofia e substituição do músculo liso por fibras de colagénio, o que leva a alterações da actividade motora culminando em diminuição ou ausência de peristalse dos dois terços distais do esófago e incompetência do esfíncter esofágico inferior (EEI), observáveis pela manometria esofágica, *gold standard* para o seu diagnóstico.^{1-3,9,11,13} Estas alterações manométricas não são específicas desta doença, podendo ser encontradas noutras situações patológicas, como diabetes *mellitus*, amiloidose, alcoolismo grave, mixedema e esclerose múltipla.¹¹

O envolvimento esofágico provoca maioritariamente alterações motoras as quais são responsáveis por todas as manifestações clínicas, incluindo a DRGE e suas complicações.^{1,11,14} Assim, há diminuição da *clearance* do ácido refluído a partir do estômago, com predisposição a complicações esofágicas mais graves, incluindo esofagite de refluxo, estenose, perfuração, esófago de Barrett, adenocarcinoma e patologia relacionada com fenómenos de aspiração pulmonar, como pneumonia, abscesso e fibrose pulmonar.⁹ Deste modo, é muito importante identificar, através da manometria esofágica, quais os doentes com envolvimento esofágico que necessitam de tratamento anti-secretor, evitando a ocorrência de complicações.¹²

Actualmente, não existe nenhum tratamento curativo para a ES. No entanto, podem ser administradas várias terapêuticas, designadamente como agentes imunossupressores, que

moderam o efeito da doença. Desta forma, o diagnóstico precoce de ES e a demonstração do envolvimento esofágico são de máxima importância.¹

Presentemente, apesar da recomendação em contrário de vários *experts*, a manometria esofágica não faz parte da avaliação *standard* dos doentes com ES.¹⁰

Não existe consenso quanto ao período de aparecimento das alterações motoras do esófago no decurso da história natural da ES, embora pareçam surgir numa fase inicial, vários anos antes do aparecimento das alterações cutâneas características.¹ A sua detecção precoce afigura-se útil na identificação tanto de formas iniciais da ES como do posterior desenvolvimento da DRGE.¹⁰

O objectivo principal do estudo é avaliar o valor da clínica como factor preditivo do envolvimento esofágico na ES.

Os objectivos secundários residem, não só, em avaliar a existência de factores de risco para o envolvimento esofágico na ES, mas também, em contribuir para o estudo da história natural do envolvimento esofágico e a frequência de complicações decorrentes dessa mesma afecção.

4. Materiais e Métodos

a) Materiais

Foi realizada uma pré-selecção, recorrendo à identificação da população de doentes com ES, suspeita ou confirmada, sujeitos a manometria esofágica no Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HUC-CHUC), entre Janeiro de 1996 e Julho de 2012.

Entre 1996 e 2007, esta identificação preliminar foi realizada recorrendo à base de dados de manometrias realizadas no Serviço, pesquisando as palavras «Esclerose Sistémica», «Esclerodermia» ou «CREST» na indicação do exame ou «Esclerodermia» no diagnóstico manométrico. De Janeiro de 2008 a Julho de 2012 esta pesquisa foi realizada seleccionando manualmente os exames manométricos que cumpriam os critérios descritos.

Após esta pré-selecção, foram apenas incluídos no estudo os indivíduos em que foi possível confirmar a presença de ES, verificar a sintomatologia associada e ter acesso aos relatórios dos exames realizados, tendo sido excluídos, por outro lado, todos aqueles que apresentavam doenças associadas susceptíveis de mimetizar as alterações manométricas sugestivas de ES.

b) Métodos

Este estudo foi realizado após prévia aprovação da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

i. Critérios de Diagnóstico

Devido às limitações deste estudo retrospectivo, não foi possível confirmar se todos os indivíduos diagnosticados com ES cumpriam os critérios do American College of Rheumatology (Tabela 1) ou de LeRoy e Medsger (Tabela 2).^{15,16}

Deste modo, consideraram-se doentes, aqueles que foram classificados como tal pelo seu médico reumatologista.

Tabela 1 - Critérios de Classificação do American College of Rheumatology

Critérios Major	Critérios Minor
Esclerodermia proximal	Esclerodactilia
	Perda focal de substância digital
	Fibrose pulmonar bibasal

*O diagnóstico de ES faz-se na presença de um critério major ou na presença de dois dos três critérios minor

Tabela 2 - Critérios de Classificação de Le Roy e Medsger

Esclerose sistémica limitada	Esclerose sistémica cutânea limitada	Esclerose sistémica cutânea difusa	Fasceíte difusa com eosinofilia
a) Fenómeno de Raynaud (documentado objectivamente) + Padrão capilaroscópico compatível ou auto-anticorpos específicos	Critérios para a forma de ES limitada + alterações cutâneas distais	Critérios para a forma de ES limitada + alterações cutâneas proximais	Alterações cutâneas proximais sem critérios para as formas de ES limitada ou cutânea limitada
b) Fenómeno de Raynaud subjectivo + padrão capilaroscópico compatível + auto-anticorpos específicos			

*Segundo LeRoy e Medsger, a ES pode ser dividida em ES limitada (na presença de a ou de b), ES cutânea limitada, ES cutânea difusa e fasceíte difusa com eosinofilia.

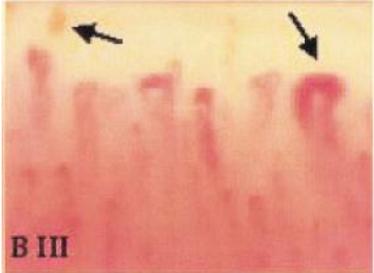
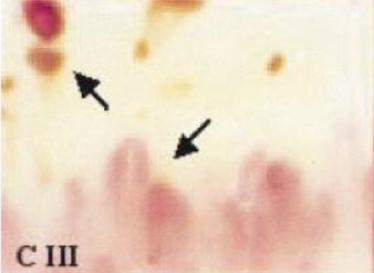
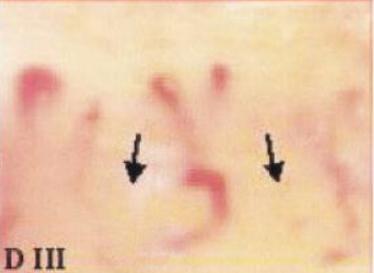
ii. Colheita dos dados clínicos

Todas as informações sobre patologias associadas, dados demográficos (idade, género), exames microscópicos (capilaroscopia periungueal), analíticos (doseamento de auto-anticorpos específicos), manométricos e endoscópicos, bem como os achados clínicos (esclerose cutânea proximal difusa, esclerodactilia, perda focal de substância digital, acrosteólise, fenómeno de Raynaud, sintomas de refluxo gastro-esofágico (RGE) e disfagia) e a medicação habitual foram retiradas do processo hospitalar.

Consideraram-se sintomas de RGE a azia, regurgitação ácida, regurgitação alimentar, dor retroesternal, tosse nocturna e dores de garganta.

Os resultados da capilaroscopia periungueal foram classificados em três graus, de acordo com Cutolo, et al (Tabela 3).¹⁷

Tabela 3 - Classificação Capilaroscópica da Esclerose Sistêmica

<p>Padrão Capilaroscópico Precoce (Grau I)</p> 	<p>Poucos capilares alargados/gigantes</p> <p>Poucas áreas de hemorragia capilar</p> <p>Distribuição capilar normal relativamente preservada</p> <p>Sem evidência de perda de capilares</p>
<p>Padrão Capilaroscópico Activo (Grau II)</p> 	<p>Capilares gigantes frequentes</p> <p>Áreas de hemorragia capilar frequentes</p> <p>Perda moderada de capilares</p> <p>Ligeira desorganização da arquitetura capilar</p> <p>Edema</p>
<p>Padrão Capilaroscópico Tardio (Grau III)</p> 	<p>Alargamento irregular dos capilares</p> <p>Poucos ou nenhuns capilares gigantes</p> <p>Poucas ou nenhuma áreas de hemorragia</p> <p>Perda grave de capilares com extensas áreas avasculares</p> <p>Desorganização da normal arquitetura capilar</p> <p>Presença de capilares ramificados/espessados</p>

iii. Manometria Esofágica

O envolvimento esofágico foi diagnosticado por manometria realizada por gastroenterologista experiente, baseando-se na presença de hipotensão do EEI e na diminuição ou ausência de peristalse nos dois terços distais do esôfago.

Quanto à técnica de realização da manometria, 67 casos foram realizados com sistema de manometria de 4 ou 8 canais com sistema de perfusão com bomba pneumohidráulica e 3 com sistema de manometria de alta resolução de 22 canais também com sistema de perfusão com bomba pneumohidráulica.

O tónus do EEI foi considerado normal entre 8-35 mmHg para a manometria de alta resolução e entre 10-30 mmHg para a convencional. Pressões abaixo destas foram consideradas como correspondentes a um EEI hipotenso. A amplitude média de contracção no corpo esofágico distal foi considerada normal entre 30-220 mmHg na manometria de alta resolução e entre 40 e 180 mmHg na manometria convencional. Valores abaixo dos referidos foram considerados correspondentes a contracção de baixa amplitude.

Nos doentes que realizaram mais do que um exame, foi apenas considerado o mais recente.

iv. Complicações do envolvimento esofágico

Foram consideradas como complicações decorrentes do envolvimento esofágico, a existência de RGE, comprovado por pHmetria, a presença de esofagite de refluxo, estenose, perfuração, esófago de Barrett e adenocarcinoma, atestados por endoscopia digestiva alta, e a patologia relacionada com fenómenos de aspiração pulmonar, como alveolite activa, pneumonia, abscesso e fibrose pulmonar, demonstrados por métodos de imagem ou fibroscopia brônquica.

Também foram pesquisadas situações que aumentam particularmente o risco de RGE, tais como, hérnia do hiato, gastroparésia, disfunção nervosa autonómica e síndrome de Sjögren.

v. Análise estatística

A análise dos dados recolhidos foi realizada através do programa SPSS 20.0.0 Statistics for Mac[®], após conversão de ficheiros Excel[®].

O teste T foi usado para avaliar se existiam diferenças estatisticamente significativas, em termos de idade e de género, que impedissem a comparação dos indivíduos com e sem esófago esclerodérmico.

Para definir a frequência de cada uma das variáveis foram utilizadas tabelas de frequência.

As tabelas de referência cruzada foram empregues para estabelecer o risco relativo de associação das diversas variáveis com o envolvimento esofágico (intervalo de confiança de 95%). Para a variável «sintomas esofágicos» foram calculados os valores preditivos positivo e negativo, sensibilidade e especificidade.

Os resultados categóricos são apresentados como valores absolutos e percentagens.

Foram consideradas como diferenças estatisticamente significativas as que obtiveram um valor de $p < 0,05$ e os intervalos de confiança de 95% que não incluíam a unidade.

5. Resultados

Inicialmente foram identificados 302 indivíduos. Destes, excluíram-se aqueles em que não foi possível confirmar a presença de ES, verificar a sintomatologia associada ou ter acesso aos relatórios dos exames realizados.

Sobraram então 127 indivíduos, cujo processo hospitalar foi consultado. Deste grupo, foram excluídos 11 por não se ter podido confirmar a presença de patologia associada, 36 por terem outra doença que não a ES e 9 por terem outras enfermidades susceptíveis de mimetizar as alterações manométricas sugestivas de ES (quatro com doença tiroideia, três com diabetes *mellitus*, um com lúpus eritematoso sistémico e um com doença mista do tecido conjuntivo).

Assim, o nosso estudo incidiu sobre uma amostra de 70 indivíduos, dos quais 8 realizaram manometria esofágica em dois tempos diferentes.

a) Caracterização da Amostra

A população estudada apresentou uma idade média de 50,4 anos ($\pm 13,1$), com idade mínima de 17 e máxima de 79 anos, correspondendo a 30 indivíduos (42,9%) com idade ≤ 50 anos e 40 (57,1%) com idade > 50 anos.

Da totalidade dos casos, 9 (12,9%) eram do sexo masculino, com uma média de idades de 47,1 anos ($\pm 9,6$), e idades mínima e máxima de 28 e 59 anos, respectivamente. Ao género feminino pertenciam 61 casos (87,1%), com uma média de idades de 50,9 anos ($\pm 13,6$) e idade mínima de 17 e máxima de 79 anos (Fig. 1).

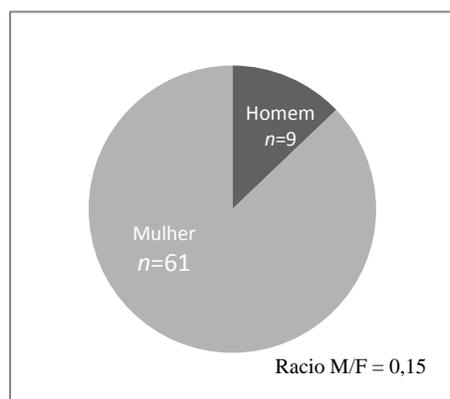


Figura 1 - Distribuição por género

Da amostra de 70 indivíduos, 35 (50,0%) apresentavam disfunção esofágica confirmada manometricamente, sendo que 8 (22,8%) pertenciam ao género masculino e 27 (77,1%) ao feminino (Fig.s 2, 3 e 4). Os diferentes parâmetros avaliados pela manometria esofágica encontram-se na Tabela 4.

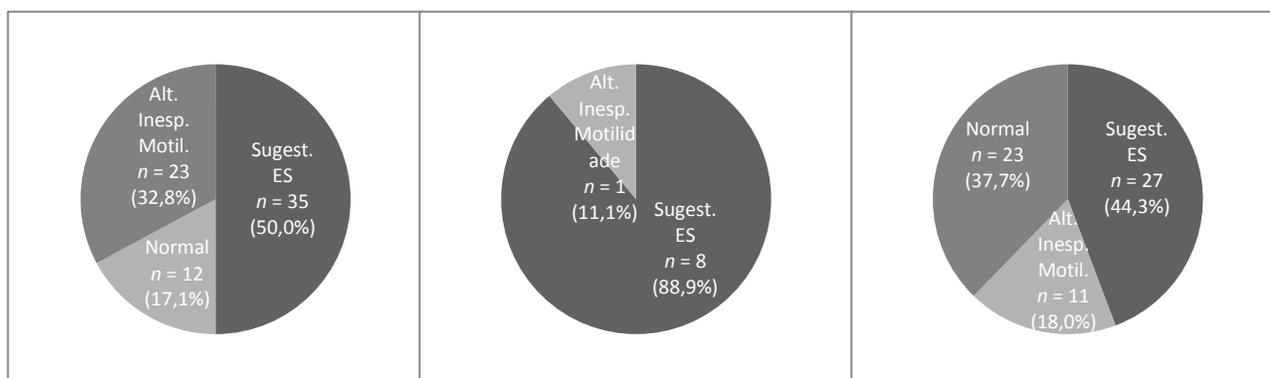


Figura 2 - Diagnóstico Manométrico

Figura 3 - Diagnóstico Manométrico – Género Masculino

Figura 4 - Diagnóstico Manométrico – Género Feminino

Tabela 4 - Parâmetros manométricos analisados

Parâmetros manométricos		n/nº total de casos	Percentagem (%)
Peristalse	Aperistalse	33/69	47,8
	Sem aperistalse	36 /69	52,2
Parâmetros de contracção	Baixa amplitude	40/70	57,1
	Normal	30/70	42,9
Pressão basal do EEI	Hipotensivo	29/70	41,4
	Normal	41/70	58,6
Relaxamento do EEI	Normal	65/70	92,9
	Indeterminado	5/70	7,1
Esófago proximal	Baixa amplitude	4/70	5,7
	Sem alterações	66/70	94,3

Foram encontrados sintomas esofágicos em 50 de 67 indivíduos (74,6%), havendo sintomas de RGE em 36 de 67 (53,7%). Foi detectada disfagia em 39 de 67 casos (58,2%). A frequência de cada um dos sintomas de RGE é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 - Frequência de cada um dos sintomas de RGE

Sintomas de RGE	n/n° total de casos	Porcentagem (%)
Azia	31/67	42,3
Tosse noturna	12/67	17,9
Regurgitação ácida	10/66	15,2
Dor retroesternal	6/67	9,0
Regurgitação alimentar	5/67	7,5
Dores de garganta	2/61	3,3

No género feminino, o sintoma descrito com maior frequência foi a disfagia, seguido pela azia, enquanto no sexo masculino a azia foi a manifestação mais frequente.

No que concerne a doenças associadas, a fibrose pulmonar estava presente em 9 dos 70 casos (12,9%) e a cirrose biliar primária em 6 dos 70 casos (8,6%).

Em relação às manifestações cutâneas da ES, a esclerose cutânea proximal difusa encontrava-se presente em 33 de 60 casos (55,0%), a esclerodactilia em 46 de 63 (73,0%), a perda focal de substância digital em 32 de 60 (53,3%), a acrosteólise em 12 de 60 (20,0%) e o fenómeno de Raynaud em 60 de 64 casos (93,8%).

Na altura da realização da manometria esofágica, 30 de 61 doentes (49,2%) encontravam-se sob medicação, 27 de 52 (51,9%) com inibidores da bomba de prótons (IBP) e 4 de 52 (7,7%) com antagonistas H₂.

A capilaroscopia periungueal foi realizada em 49 indivíduos. Destes, 41 (87,3%) tinham padrão de esclerose. A frequência de cada um dos graus de esclerose é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6 - Frequência dos diferentes graus capilaroscópicos de esclerose

Grau de Esclerose	Número de casos (<i>n</i>)	Percentagem de casos (%)
Grau I	5	12,8
Grau II	14	35,9
Grau III	20	51,3

Em relação aos anticorpos específicos da doença, o anticorpo anti-centrómero estava presente em 30 das 61 vezes (49,2%) em que foi solicitado e o anticorpo anti-Scl-70 em 19 dos 60 pedidos (31,7%).

Não houve diferenças estatisticamente significativas, em relação à idade e género ($f = 0,88$; $p = 0,35$), entre os indivíduos com e sem envolvimento esofágico e, como tal, podem ser comparados.

b) Valor da clínica como factor preditivo do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica

Foram criados dois grupos de indivíduos:

Grupo I: com alterações manométricas sugestivas de ES

Grupo II: sem alterações manométricas ou com alterações inespecíficas da motilidade

No Grupo I, 29 de 33 doentes (87,9%) tinham sintomas esofágicos, enquanto no Grupo II, apenas 21 em 34 indivíduos (61,8%) os apresentavam. A probabilidade de envolvimento esofágico nos casos com disfagia ou pelo menos um sintoma de RGE é 4,5 vezes superior à verificada nos indivíduos assintomáticos. Assim, a presença dos referidos sintomas apresenta uma especificidade de 38,2%, uma sensibilidade de 87,9%, um valor preditivo positivo de 58,0% e um valor preditivo negativo de 76,5% no diagnóstico de envolvimento esofágico, quando comparado com a manometria.

Também a disfagia foi estatisticamente mais significativa no Grupo 1, o mesmo não acontecendo para cada um dos sintomas de RGE isoladamente, cujas frequências relativas não registaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos analisados.

A frequência dos sintomas nos dois grupos de indivíduos, assim como o risco relativo de cada uma das variáveis, são apresentados na Tabela 7 e Figura 5, respectivamente.

Tabela 7 - Frequência dos sintomas esofágicos consoante o diagnóstico manométrico

Variáveis	Grupo 1		Grupo 2	
	<i>n/n total</i>	Percent. (%)	<i>n/n total</i>	Percent. (%)
Sintomas	29/33	87,9	21/34	61,8
Disfagia	23/33	69,7	16/34	47,1
Sintomas de RGE	20/33	60,6	16/34	47,1
Azia	18/33	54,5	13/34	38,2
Tosse nocturna	7/33	21,2	5/34	14,7
Regurg. ácida	7/32	21,9	3/34	8,8
Dor retroesternal	3/33	9,1	3/34	8,8
Regurg. alimentar	3/33	9,1	2/34	5,9
Dores de garganta	1/31	3,2	1/30	3,3

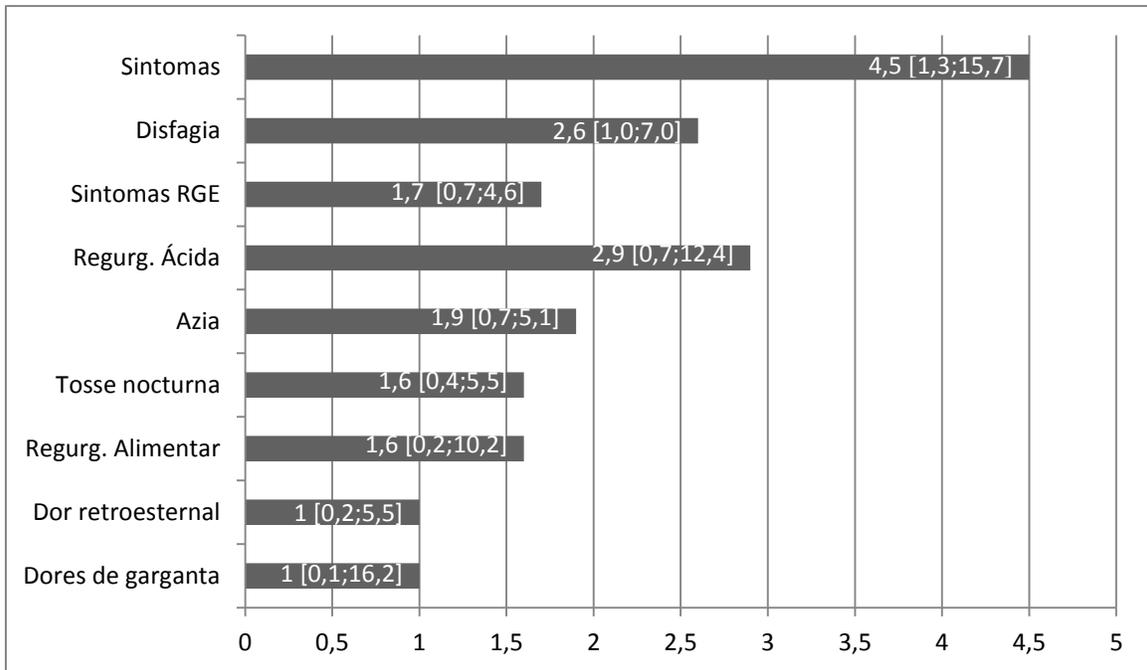


Figura 5 - Risco relativo dos sintomas esofágicos

c) Factores de risco para o envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica

Para além da clínica, foi também avaliada a presença de outros factores susceptíveis de predizer o envolvimento esofágico na ES.

O género masculino apresentou uma associação com a afecção esofágica 10,1 [1,2;85,6] vezes superior ao sexo feminino.

A cirrose biliar primária esteve presente em dois (5,7%) dos indivíduos do Grupo I e em quatro (11,4%) do Grupo II, não tendo havido diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (risco de 2,1 [0,4;12,5] vezes inferior de envolvimento esofágico na sua presença).

Quanto ao envolvimento cutâneo, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à presença de esclerose cutânea proximal difusa, esclerodactilia e fenómeno de Raynaud. O

mesmo não se verificando para a acrosteólise e perda focal de substância digital, que se associaram a um maior risco de doença esofágica.

A frequência de cada uma das manifestações cutâneas em ambos os grupos, assim como o risco relativo de cada uma delas no acometimento esofágico são apresentadas na Tabela 8 e na Figura 6, respectivamente.

Tabela 8 - Frequência das manifestações cutâneas consoante o diagnóstico manométrico

Manifestação cutânea	Grupo 1		Grupo 2	
	<i>n/n total</i>	Percent. (%)	<i>n/n total</i>	Percent. (%)
Acrosteólise	10/32	31,2	2/28	7,1
P F S D	21/33	63,6	11/28	39,3
F. Raynaud	32/33	97,0	28/31	90,3
E C P D	21/32	65,6	12/28	42,8
Esclerodactilia	26/33	78,8	11/28	39,3

* P F S D – perda focal de substância digital; E C P D – esclerose cutânea proximal difusa

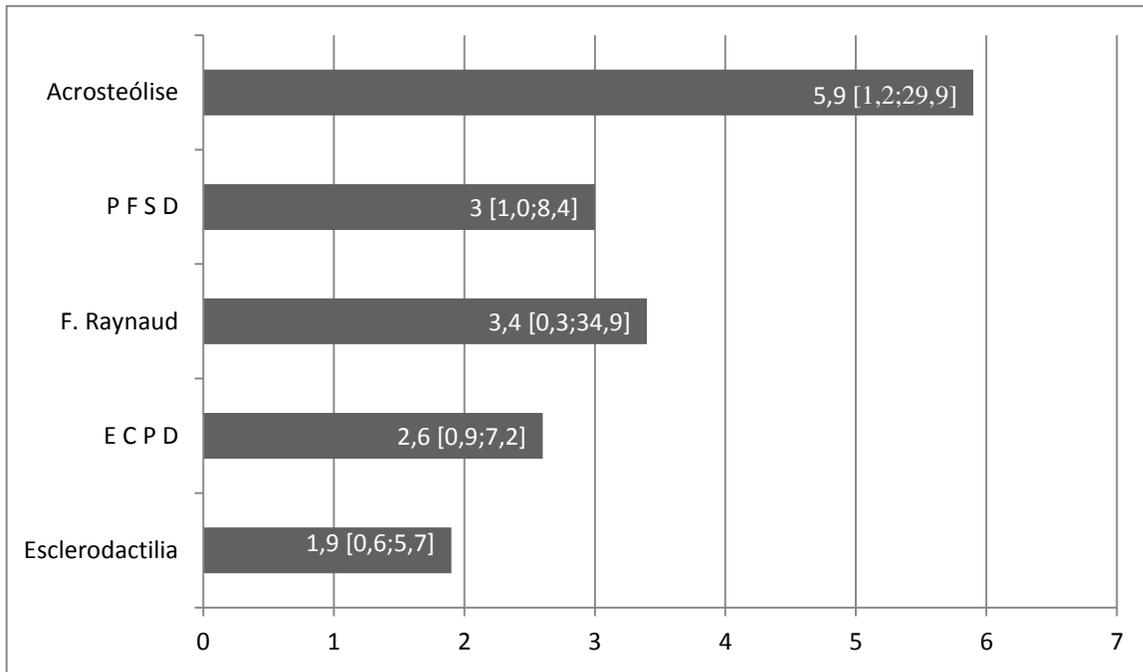


Figura 6 - Risco relativo das manifestações cutâneas

* P F S D – perda focal de substância digital; E C P D – esclerose cutânea proximal difusa

Quanto à capilaroscopia, foi identificado um padrão de esclerose em 19 de 22 indivíduos (86,4%) do Grupo I e em 22 dos 25 (88,0%) do Grupo II. Não houve uma associação entre o envolvimento periungueal e o esofágico, nem entre o envolvimento esofágico e as diferentes fases da doença diagnosticadas por capilaroscopia (risco de 1,1 [0,1;9,0] vezes superior do envolvimento esofágico do Grau II em relação a Grau I, de 1,5 [0,2;11,0] vezes superior do grau III em relação ao grau I e de 1,3 [0,3;5,3] em relação ao grau II). A frequência de cada um dos graus capilaroscópicos em ambos os grupos confrontados encontra-se na Tabela 9.

Tabela 9 - Frequência dos graus capilaroscópicos de esclerose nos indivíduos com e sem envolvimento esofágico

Grau capilaroscópico de esclerose	Grupo 1 <i>n/n total (percentagem)</i>	Grupo 2 <i>n/n total (percentagem)</i>
Grau I	2/18 (11,1%)	3/21 (14,3%)
Grau II	6/18 (33,3%)	8/21 (38,1%)
Grau III	10/18 (55,6%)	10/21 (47,6%)

Em relação à presença de anticorpos específicos, o anticorpo anti-scl-70 estava presente em 12 dos 29 casos (41,4%) em que foi solicitado no Grupo I e em 7 das 31 vezes (22,6%) em que foi pedido nos indivíduos do Grupo II, associando-se a uma probabilidade 2,4 [0,8;7,4] vezes superior de envolvimento esofágico. Por outro lado, o anticorpo anti-centrómero foi positivo em 13 dos 29 casos (44,8%) em que foi pedido nos doentes do Grupo I e em 17 dos 32 casos (53,1%) do grupo II, estando associado a uma probabilidade 1,4 [0,5;3,8] vezes inferior de ter alterações manométricas sugestivas de acometimento esofágico.

No Grupo I, 18 em 31 doentes (58,1%) estavam sob terapêutica, 16 de 25 (64,0%) com IBP e 3 de 25 (12,0%) com antagonistas H₂. No Grupo II, 12 em 30 (40,0%) encontravam-se medicados, 11 em 27 (40,7%) com IBP e 1 em 27 (3,7%) com antagonistas H₂. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao acometimento esofágico nos indivíduos que se encontravam sob terapêutica.

d) História natural do envolvimento esofágico na Esclerose Sistêmica

Dos 8 indivíduos que realizaram manometria esofágica em duas ocasiões distintas, em nenhuma situação houve alteração do diagnóstico manométrico inicial, tendo o intervalo de tempo mais longo entre os dois exames sido de 9 anos e 8 meses e o mais curto de 3 meses.

Em nenhuma das situações houve alteração das doenças associadas ou do padrão de positividade dos anticorpos específicos da doença.

Houve dois casos onde inicialmente não era descrita esclerose cutânea proximal difusa e, passado 2 anos e 4 meses numa das situações e 1 ano e um mês na outra, passaram a referi-la. Tal também ocorreu com a esclerodactilia, que não era inicialmente descrita e passou a sê-lo, num caso passados 2 anos e 4 meses e no outro passados 4 anos e 2 meses.

Os indivíduos que apresentavam esofagite no primeiro exame mantiveram-na, não tendo surgido novos casos.

Não houve maior risco de envolvimento esofágico nos indivíduos com >50 anos em comparação com os de idade \leq 50 anos (risco de 1,26 [0,5;3,3])

e) Complicações do envolvimento esofágico na Esclerose Sistêmica

A pHmetria foi realizada em nove indivíduos, sendo que quatro (44,4%) apresentavam refluxo ácido patológico.

Dos indivíduos estudados, apenas 56 realizaram endoscopia digestiva alta. Destes, 15 (26,8%) apresentavam esofagite, dois (3,6%) candidíase esofágica e um (1,8%) estenose esofágica distal.

Não se encontrou nenhum caso de perfuração esofágica, esófago de Barrett ou adenocarcinoma esofágico.

Em relação às complicações pulmonares de aspiração, um dos indivíduos (1,4%) apresentava alveolite activa e nove (12,8%) fibrose pulmonar. Não foi descrito nenhum caso de abscesso pulmonar nem de pneumonia associados ao desenvolvimento da ES.

No referente às situações com particular risco de desenvolvimento de RGE, foram identificados quatro doentes (5,7%) com o diagnóstico de síndrome de Sjögren, 16 (22,8%) com hérnia do hiato e um (1,4%) com gastroparésia.

6. Discussão

A ES é uma doença relativamente rara (incidência de 2,3-10/milhão), o que torna difícil a realização de estudos com um número significativo de doentes.^{13,18}

Os indivíduos foram todos avaliados retrospectivamente, o que é uma limitação do estudo na medida em que tivemos de nos basear nas informações que constavam do processo clínico bem como nos relatórios de exames complementares de diagnóstico realizados.

É importante referir que este estudo foi realizado num hospital terciário e, como tal, pode haver uma sobre representação de indivíduos com doença avançada.

a) Caracterização da amostra

Foi constatado, primeiramente, que a idade média da população (50,4 anos) está de acordo com os dados da literatura (ocorre com maior frequência entre os 30 e os 50 anos).^{2,9,14,19,20}

Por outro lado, a ES é uma doença que afecta maioritariamente indivíduos do género feminino, em conformidade aliás, com o registado no nosso estudo.^{2,9,10,14,19}

O esófago é o órgão digestivo mais afectado pela ES^{3,13}, estando envolvido em 50-90% dos casos, tal como foi por nós corroborado (50%).

O padrão de alterações manométricas encontrado no nosso estudo está de acordo com o que é descrito na literatura.^{2,3,10,14} Pelo facto de atingir predominantemente o músculo liso, a ES afecta fundamentalmente os dois terços distais do esófago. No entanto, pode haver envolvimento do esófago proximal (encontrado em 5,7% dos casos no nosso estudo), associado a uma progressão da doença ou secundário à existência de RGE grave.²

Não podemos inferir conclusões com significado estatístico acerca dos padrões de diagnóstico manométrico encontrados no género masculino e feminino, pois a população do primeiro grupo foi muito reduzida.

Tal como é descrito na literatura, os indivíduos com ES apresentam-se frequentemente sintomáticos. Os sintomas de RGE são devidos fundamentalmente à regurgitação do conteúdo ácido do estômago para o esófago, através dum EEI incompetente e à diminuição da *clearance* ácida, secundária a uma peristalse ineficaz. A disfagia pode ser provocada por uma estenose péptica, esofagite por *Candida albicans* ou, na maior parte dos casos, devida ao RGE ou à própria dismotilidade.^{1,2,4,12,13,19} Neste estudo, a frequência de disfagia (58,2%) e sintomas de

RGE (53,7%), como a azia (42,3%) estavam de acordo com o que é descrito na literatura (disfagia em 57-84%, sintomas de RGE em 14-71% e azia em 35-84%).^{1,3,12,14} A frequência de regurgitação ácida observada (15,2%) foi inferior à relatada na literatura (50%), provavelmente porque grande parte dos indivíduos encontravam-se sob terapêutica anti-secretora.^{3,13,21}

Dado o facto de, na pesquisa bibliográfica efectuada, não ter sido encontrada qualquer referência à frequência relativa de cada um dos sintomas de RGE com excepção da azia e da regurgitação ácida, não foi possível comparar os dados obtidos no nosso estudo, nos chamados sintomas atípicos de RGE. A referência a tosse nocturna foi mais frequente do que inicialmente esperado (17,9%), possivelmente porque a tosse é um sintoma comum e, como tal, vários doentes podem-na ter referido sem, contudo, esta ser associada ao RGE.

A presença de fibrose pulmonar no nosso estudo (12,9%) foi maior do que na população em geral (prevalência de 74,1/100000 pessoas), indicando que, em indivíduos com ES existe um maior risco de desenvolver este tipo de patologia.²²

A prevalência de cirrose biliar primária foi maior na nossa amostra (8,6%) do que o que é descrito, não só para a população em geral (28-402/milhão), mas também, para os indivíduos com ES (2-2,5%), provavelmente porque este estudo foi realizado num hospital terciário e como tal, pode haver sobre representação de casos mais graves. Trata-se da hepatopatia mais comum deste tipo de doentes. A associação destas duas doenças parece ser mais do que accidental e pensa-se que poderão ter uma base auto-imune semelhante. No entanto, os mecanismos responsáveis por esta associação ainda não se encontram totalmente compreendidos.²³

Apesar da ES ser uma doença clinicamente heterogénea, tal como foi identificado pelo nosso estudo e descrito pela literatura, as alterações cutâneas estão presentes quase invariavelmente. A

esclerose cutânea geralmente começa nos dedos e nas mãos e, em alguns casos, pode-se estender progressivamente para o tronco. A perda focal de substância digital é também comumente observada como resultado de isquemia local e insuficiência vascular.²⁴

O fenómeno de Raynaud é uma das manifestações mais precoces e frequentes da doença, mas não é específico^{14,24-26}, ocorrendo frequentemente associado a outras patologias ou de forma isolada.^{17,25}

Em relação ao padrão de esclerose observado na capilaroscopia periungueal, este foi identificado em 87,3% dos indivíduos, o que está de acordo com o que é descrito na literatura (84-97% dos casos).²⁵

Os anticorpos anti-centrómero e anti-scl-70 foram encontrados com uma frequência ligeiramente maior do que a que se encontra descrita na literatura (anti-scl-70 em 31,7% vs 18-30% e anti-centrómero em 49,2% vs 15-43% na literatura).^{3,13}

b) Valor da clínica como factor preditivo do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica

Segundo a literatura e tal como foi encontrado no nosso estudo, a maioria dos indivíduos com doença esofágica são sintomáticos (87,9%).^{3,14} No entanto, não existe consenso quanto ao facto da presença de sintomas se correlacionar ou não com o envolvimento esofágico.^{2,6,14}

Na nossa investigação e tal como já foi verificado em outros estudos^{1,2,9,14}, os sintomas foram significativamente mais frequentes nos indivíduos do Grupo I (com alterações manométricas sugestivas de ES). Contudo, a clínica apresentou alta sensibilidade, baixa especificidade, valor

preditivo positivo intermédio e alto valor preditivo negativo em comparação com a manometria esofágica. Assim, os sintomas esofágicos não são bons preditores do envolvimento esofágico, pois atendendo a que este estudo foi realizado numa população seleccionada, estes parâmetros de validade da clínica não são adequados para o diagnóstico do envolvimento esofágico. Caso a manometria fosse realizada apenas nos doentes sintomáticos esta afecção não seria descoberta em quase 13% dos indivíduos.

Para a maioria dos autores e também para nós, a presença de sintomas esofágicos não é um bom indicador de alterações da motilidade, uma vez que indivíduos com doença do esófago podem ser assintomáticos. Na presença de dismotilidade, o conteúdo alimentar progride até ao estômago, apenas através do efeito da gravidade e pode haver uma alteração da sensibilidade ao ácido.^{1,3,6,9,11,14,27}

Também a presença de indivíduos sintomáticos no Grupo II (sem alterações manométricas ou alterações inespecíficas da motilidade) foi frequente (61,8%), o que já havia sido descrito por vários outros autores.^{9,14} Tal pode dever-se ao facto de alguns destes casos terem alterações inespecíficas da motilidade esofágica, que podem constituir manifestações precursoras da dismotilidade característica do esófago esclerodérmico. Outras possíveis explicações, podem ser a presença associada de neuropatia visceral autonómica, alterações neurológicas intermitentes, diminuição da produção de saliva ou até um componente psicológico (a maioria dos doentes são bem informados sobre a probabilidade de envolvimento esofágico), situações que não são identificadas pela manometria esofágica.^{9,14}

Tal como é descrito na literatura⁹, os sintomas mais frequentemente referidos nos indivíduos do Grupo I foram a disfagia e a azia. Existem estudos² que identificam a disfagia com um factor associado à presença de um esófago esclerodérmico, o que foi corroborado pelo nosso estudo.

Desta forma, os sintomas esofágicos devem ser considerados, sobretudo, como um sinal de alerta para a realização, a curto prazo, de um exame manométrico. Uma vez que a afecção esofágica está associada a uma morbi-mortalidade elevada^{6,12}, na nossa opinião a sua realização é mandatória na avaliação inicial de todos os doentes com ES.

c) Factores de risco para o envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica

Segundo o que é sugerido por alguns autores^{6,19}, os indivíduos do sexo masculino apresentam doença mais grave, o que é igualmente corroborado pelo nosso estudo, na medida em que foi identificada uma frequência dez vezes superior de doença esofágica neste género. No entanto, este dado é controverso, pois existem vários estudos que demonstraram que o envolvimento esofágico não está relacionado com o sexo.^{10,27}

Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto à presença de cirrose biliar primária em ambos os grupos de doentes, o que nos sugere que a ES é um terreno propenso ao aparecimento de cirrose biliar primária, independentemente da existência de doença esofágica.

Por outro lado, não existe consenso quanto à correlação entre os envoltimentos esofágico e cutâneo na ES.² Todavia, e tal como é descrito por vários autores², no nosso estudo não houve diferenças estatisticamente significativas na frequência de esclerose cutânea proximal difusa,

esclerodactilia e fenómeno de Raynaud em ambos os grupos de doentes. Na nossa opinião, tal é sustentado pela presença quase invariável de alterações cutâneas nos indivíduos com ES.²⁴

Diversamente, os indivíduos com doença esofágica apresentaram com maior frequência acrosteólise e perda focal de substância digital, o que é indicativo de que o envolvimento cutâneo grave é um factor preditivo de mau prognóstico da ES.¹⁹

Têm sido feitos vários estudos a fim de determinar a relação entre os diferentes graus capilaroscópicos e o envolvimento visceral na ES, cujos resultados são controversos.^{25,26} No nosso estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o envolvimento esofágico e os diferentes graus capilaroscópicos, o que pode ter sido devido, pelo menos em parte, ao número reduzido de doentes que realizaram este exame.

Não existe consenso quanto à associação entre os anticorpos anti-scl-70 e anti-centrómero, por um lado, e o envolvimento esofágico, por outro.^{2,3,13} Contudo, o nosso estudo sugere uma tendência para o aumento da frequência das alterações esofágicas em doentes com anticorpos anti-scl-70 e uma diminuição em indivíduos com anticorpo anti-centrómero, embora quaisquer das diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Estes achados são corroborados pela actual percepção de que os anticorpos anti-centrómero estão associados a um menor risco de envolvimento visceral e a um melhor prognóstico, contrariamente aos anticorpos anti-scl-70, cuja presença se relaciona com uma mais grave evolução.^{3,6}

O uso de IBP e antagonistas-H₂ não parece influenciar a motilidade esofágica, embora possa contribuir para minimizar o valor dos sintomas e das complicações de RGE associados ao envolvimento esofágico na ES.

d) História natural do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica

Nos doentes que realizaram mais do que um exame, nunca houve alteração do diagnóstico manométrico inicial. Isto sugere que o momento de aparecimento das alterações da motilidade esofágica é muito precoce na evolução da doença.¹⁴

Quanto à evolução do envolvimento esofágico, esta já é mais controversa, podendo resultar ou não num agravamento dos distúrbios da motilidade.^{12,14}

Tanto a esclerodactilia quanto a esclerose cutânea proximal difusa não são manifestações cutâneas precoces da doença, o que justifica que em alguns casos não tenham sido notadas à data de realização da primeira manometria.²⁴

Assim como é referido por vários autores e corroborado por nós, o envolvimento esofágico não gera relação com a idade dos indivíduos afectados.^{10,27}

e) Complicações do envolvimento esofágico na Esclerose Sistémica

Tal como é sugerido pela literatura, o diagnóstico de RGE foi frequente (44,4%), mas com uma incidência um pouco menor do que a descrita (54-86%), talvez porque grande parte dos doentes encontravam-se sob terapêutica com IBP.^{4,13}

As esofagites de refluxo e por *Candida albicans* são comuns nos indivíduos com ES, tendo as suas frequências relativas sido mais baixas do que as descritas na literatura (frequência de 26,8% vs 33-63% descrita na literatura para a esofagite de refluxo e 3,6% vs 16-38% para a candidíase esofágica)¹¹⁻¹⁴, possivelmente devido ao reduzido número de indivíduos que realizaram

endoscopia digestiva alta e ao grande número de doentes medicados com IBP à data da realização do exame.

Não existe consenso quanto ao facto da frequência do esófago de Barrett estar ou não aumentada na presença de RGE secundário a ES.^{13,14} No nosso estudo, esta lesão pré-maligna não foi encontrada, pelo que não podemos tirar conclusões a este respeito.

A associação entre envolvimento esofágico e pulmonar não é uniformemente aceite.² A maior frequência desta patologia em indivíduos com doença esofágica pode ser explicada por uma frequência elevada de RGE que pode levar a uma fibrose pulmonar secundária a aspiração. No entanto, poderá ser também uma manifestação de lesão própria da ES com pequena contribuição da aspiração do conteúdo ácido gástrico.^{2,6,11}

7. Conclusões

No contexto da ES:

1. Os sintomas esofágicos têm um valor preditivo positivo intermédio e um alto valor preditivo negativo na identificação de dismotilidade esofágica e como tal, devem funcionar, sobretudo, como um sinal de alerta para a realização, a curto prazo, de uma manometria do esófago;
2. A disfagia, o género masculino e algumas lesões cutâneas (perda focal de substância digital e acrosteólise) constituem factores de risco para o envolvimento esofágico;
3. O envolvimento esofágico é um evento precoce na história natural da doença;
4. A DRGE, esofagite de refluxo e esofagite por *Candida albicans* são frequentes na ES.

8. Agradecimentos

Agradeço ao Exmo. Senhor Prof. Doutor José Manuel Romãozinho, meu orientador, ao Exmo. Sr. Dr. Paulo Souto, meu co-orientador, ao Exmo. Senhor Prof. Doutor Vitor Rodrigues pelo auxílio na avaliação estatística dos dados e à Exma. Sr^a. Dr^a. Helena Donato pelo apoio na pesquisa bibliográfica. Agradeço também ao Serviço de Gastreenterologia dos HUC-CHUC, na pessoa do seu director Exmo. Senhor Prof. Doutor Carlos Sofia.

9. Bibliografia

1. Ipsen P, Egekvist H, Aksglaede K, Zachariae H, Bjerring P, Thommesen P. Oesophageal manometry and video-radiology in patients with systemic sclerosis: a retrospective study of its clinical value. *Acta Dermato-Venereol.* 2000;80(2):130-3.
2. Karoui S, Serghini M, Ghouma M, Zouiten L, Matri S, Ben Ghorbel I, et al. Les troubles moteurs oesophagiens au cours de la sclerodermie systemique: frequence et facteurs predictifs. *Tunis Med.* 2009;87(8):511-5.
3. Calderaro DC, de Carvalho MA, Moretzsohn LD. Esophageal manometry in 28 systemic sclerosis Brazilian patients: findings and correlations. *Dis Esophagus.* 2009;22(8):700-4.
4. Al-Amri SM. The pattern of esophageal manometry in progressive systemic sclerosis. *Saudi Med J.* 2003;24(1):68-71.
5. 11. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
6. Suto G, Czirjak L. Oesophageal involvement in scleroderma. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(3 Suppl 54):2-4.
7. Airo P, Della Casa D, Danieli E, Missale G, Cattaneo R, Cestari R. Oesophageal manometry in early and definite systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2005;24(4):370-6.
8. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(2):78-83.

9. Lock G, Zeuner M, Straub RH, Hein R, Lang B, Scholmerich J, et al. Esophageal manometry in systemic sclerosis: screening procedure or confined to symptomatic patients? *Rheumatol Int.* 1997;17(2):61-6.
10. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal dysmotility in scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(6-7):466-9.
11. Sifrim D, Blondeau K, Mantilla L. Utility of non-endoscopic investigations in the practical management of oesophageal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(3):369-86.
12. Marie I. Atteinte digestive au cours de la sclerodermie systemique. *Presse Med.* 2006;35(12 Pt 2):1952-65.
13. Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(9):769-75.
14. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal involvement in scleroderma: clinical, endoscopic, and manometric features. *ISRN Rheumatol.* 2011;2011:325826.
15. Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol.* 2007;34(9):1855-63.
16. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-90.

17. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3023-30.
18. Schwartz RA, Elston DM, Dzikowska-Bartkowiak B, Zalewska A, Sysa-Jedrzejowska A, Cobb MW, et al. Systemic Sclerosis. *Medscape.* 2013 [consultado em 02/03/2013]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1066280-overview#a0199>
19. Henry MA, Harbermann MC, Rocha OM. Esophageal motor disturbances in progressive systemic sclerosis. *Dis Esophagus.* 1999;12(1):51-3.
20. Andrews JM, Heddle R, Hebbard GS, Checklin H, Besanko L, Fraser RJ. Age and gender affect likely manometric diagnosis: Audit of a tertiary referral hospital clinical esophageal manometry service. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(1):125-8.
21. Santos-Navarro RR, Mendez-del-Monte R, del Real-Calzada C, Vera-Lastra OL. Manifestaciones de esclerosis sistémica en el aparato digestivo. Clínicas, endoscópicas y por manometría. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46(5):503-10.
22. Summerhill EM, Mosenifar Z, Peters SP, Talavera F, Ouellette DR, Rice TD. Interstitial (Nonidiopathic) Pulmonary Fibrosis. *Medscape* 2013. [consultado em 02/03/2013]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/301337-overview>
23. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaïou MG, Smyk DS, Rigopoulou EI, Burroughs AK. Primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis: diagnostic and clinical challenges. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:976427.
24. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48 Suppl 3:iii14-8.

25. Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta Reumatol Port.* 2009;34(2A):219-27.
26. Marino Claverie L, Knobel E, Takashima L, Techera L, Oliver M, Gonzalez P, et al. Organ involvement in Argentinian systemic sclerosis patients with "late" pattern as compared to patients with "early/active" pattern by nailfold capillaroscopy. *Clin Rheumatol.* 2013(in press).
27. Ling TC, Johnston BT. Esophageal investigations in connective tissue disease: which tests are most appropriate? *J Clin Gastroenterol.* 2001;32(1):33-6.