

HOSPITALIZAÇÃO DE DOENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA: CARACTERIZAÇÃO DE UMA POPULAÇÃO

Lígia Silva*, Taciana Videira*, Filipe Brandão**, José Pinto***, J. Silva Brito***, Francisco S. Ventura****

Resumo

Objectivos: Os autores propõem-se caracterizar uma população com Esclerose Sistémica (ES), da área de referência do Hospital de São João (HSJ) no Porto, que pela gravidade de manifestações, necessitou de internamento nesta instituição. Dada a escassez de dados em regime de internamento (e sua inexistência em Portugal), estes elementos podem obviar paralelismos com registos de outras regiões do mundo, ou mesmo identificar particularidades desta população, que no futuro, poderão ser importantes no estudo de medidas direccionadas à optimização dos cuidados a prestar-lhes, em Portugal.

Material e Métodos: Os casos foram obtidos na base de dados computadorizada de todas as altas do Internamento do Serviço de Reumatologia do HSJ, entre 1/1/2003 e 31/12/2008 (6 anos), com o diagnóstico de ES (ICD9-CM código 710,1). Todos os 40 processos clínicos, relativos a 25 doentes, foram submetidos a revisão médica, e preenchido, para cada um, um protocolo incidindo em múltiplas características, epidemiológicas e clínicas, relativas à evolução, manifestações e terapêuticas da doença, motivo e evolução do internamento, e co-morbilidades.

Resultados: Esta população aproxima-se, globalmente, às características descritas previamente, em outros países. No entanto, a prevalência e severidade das lesões cutâneas, sugerem um maior impacto do envolvimento cutâneo nesta casuística. Seria

de todo o interesse desenvolver estudos com desenho adequado e dirigido a avaliar esta observação.

Discussão: É fundamental conhecermos profundamente a patologia, e as particularidades individuais e populacionais, para actuarmos adequadamente. Este estudo pode ter evidenciado problemáticas que, no futuro, podem ter grande relevância pessoal e em termos de Saúde Pública em Portugal. São cada vez maiores os custos directos e indirectos, como a alta taxa de (re)internamentos prolongados, o uso de meios diagnósticos e terapêuticos dispendiosos e riscos de maior morbilidade. A intervenção atempada, com diagnóstico e terapêutica precoces, poderá ser modificadora da evolução da doença a longo prazo.

Palavras-chave: Esclerose Sistémica; Hospitalização; Dispneia; Infecção; Úlceras.

Abstract

Objectives: The authors propose to characterize a population in the area of reference of the Hospital de São João (HSJ) in Oporto, with severe manifestations of Systemic Sclerosis (SS), and need of hospitalization in this institution. Given the lack of data referring to SS in inpatient set (and its inexistence in Portugal), this elements may obviate a parallelism with populations described in other countries, or even identify specificities of this population, that in the future, can be important to study measures directed to optimizing their care, in Portugal.

Methods: The cases were collected from a computerized database containing all discharge registers of the Rheumatology Department of HSJ from 1/1/2003 to 31/12/2008 (6 years), diagnosed of SS (ICD9-CM code of 710,1). All the 40 inpatient records, reporting to 25 patients, were submitted to medical review, and for each of them, fulfilled a clinical protocol, focusing on multiple epidemiological and clinical characteristics, relative to evolution, manifestations and therapies, reason and out-

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia nos Serviços de Reumatologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Assistente Hospitalar de Reumatologia no Serviço de Reumatologia do Hospital de São João

***Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia no Serviço de Reumatologia do Hospital de São João

****Director dos Serviços de Reumatologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

come of hospitalization, and co-morbidities.

Results: The characteristics found in this population approach, globally, to the ones described previously, in other countries. However, the prevalence and severity of the cutaneous lesions suggest a higher impact of the cutaneous attainment in this casuistic. It would be of all interest to develop studies that could properly evaluate this observation.

Discussion: It is essential to profoundly know the disease, and the individual and population particularities, so we can act adequately. This study may have put on evidence some problems that, in the future, will probably have major impact on personal life and public health care resources in Portugal. They reflect direct and indirect costs, explained by the high rate of recurrent and long hospitalizations, making use of more expensive diagnostic tests and treatments, and the risk of higher morbidity. Early intervention may be modifying of the natural course of the disease in the long term.

Keywords: Systemic Sclerosis; Hospitalization; Dyspnea; Infection; Ulcers.

Introdução

A Esclerose Sistémica (ES) é uma patologia rara, com clínica heterogénea e etiopatogenia ainda mal esclarecida, mas com elevadas morbilidade e mortalidade, para as quais temos resposta terapêutica insuficiente. Os primeiros casos foram descritos por Hipócrates, mas apenas na segunda metade do século XX foi descrito mais detalhadamente o envolvimento de órgãos internos¹. Mais recentemente têm sido reconhecidas influências genéticas e ambientais que justificam as variações geográficas e populacionais da apresentação clínica²⁻⁶, também a compreensão de alguns mecanismos fisiopatológicos têm permitido perceber o porquê de as manifestações serem causadas predominantemente por fenómenos microvasculares, imunológicos, e em última instância, fibróticos, que em ciclo vicioso, se perpetuam⁷. Mas estes pequenos avanços e, os escassos estudos clínicos controlados e aleatorizados, sobretudo quando falamos de população hospitalizada², não permitiram ainda, nos últimos anos, disponibilizar novos critérios de diagnóstico validados^{8,9}. Só muito recentemente foram publicadas recomendações de consenso (EULAR), relativas a algumas atitudes terapêuticas¹⁰. Portanto, impõe-se a melhor caracterização

da doença em todos os aspectos, para podermos prever a sua evolução, e assim, intervir precocemente, monitorizar e tratar de forma «individualizada», adequada à população, ao doente, e aos sistemas afectados. Os autores propõem-se descrever uma população de doentes portugueses com ES, em regime de internamento.

Material e Métodos

O projecto teve início com a pesquisa bibliográfica *online* (*PubMed*, *UpToDate*), remissiva para publicações em revistas científicas e livros de texto de referência de Reumatologia, para basear no conhecimento actual da doença, a elaboração de um protocolo, incidindo nas características mais relevantes a pesquisar na população de doentes em causa. Os objectivos, métodos utilizados e protocolo, foram submetidos a avaliação pela Comissão de Ética do Hospital de São João do Porto.

Os casos incluídos nesta casuística, constituíram o conjunto dos doentes com ES seguidos na Consulta Externa do Serviço de Reumatologia deste Hospital que, no período de 1/1/2003 a 31/12/2008 (6 anos), tiveram necessidade de internamento. Este Serviço foi, neste período, um centro de referência para grande parte dos doentes com patologia reumática na Região do Grande Porto, em Portugal. O acesso aos casos foi feito pelo registo hospitalar computadorizado de todos os internamentos de doentes com diagnóstico de alta de ES (Classificação Internacional de Doenças 9ª ed, código 710,1). Este diagnóstico foi confirmado por revisão médica de todos os processos, segundo os critérios de classificação ARA (*American Rheumatism Association*, actual ACR) 1980¹¹ (Tabela I). Os doentes com diagnóstico provável de ES, efectuado por Reumatologistas do Serviço, preenchiam os critérios de LeRoy et al¹² (Tabela II). Assim, foram excluídos do estudo 3 doentes, e preenchidos 40 protocolos, relativos a 40 internamentos de 25 doentes.

A informação colhida incidiu nos dados demográficos, motivos de internamento, caracterização da doença (baseada na clínica e exames auxiliares de diagnóstico efectuados, relativos ao início da sintomatologia e a sua evolução no tempo, e aos órgãos e sistemas afectados), co-morbilidades, terapêuticas prévias e evolução no internamento. Estas características serão definidas ao longo da exposição dos resultados, que se segue.

Tabela I. Critérios clínicos preliminares para a classificação de Esclerose Sistémica (ARA Scleroderma Criteria Cooperative Study; 1980)

Critérios major	Esclerodermia proximal: – pele espessada e endurecida – proximal às articulações metacarpofalângicas ou metatarsofalângicas, afectando outras partes das extremidades, face, pescoço ou tronco (tórax ou abdómen) – geralmente bilateral – quase sempre com esclerodactilia
Critérios minor	Esclerodactilia Cicatrizes punctiformes ou perda de substância das extremidades dos dedos Fibrose pulmonar bibasal na radiografia pulmonar

Confirmação do diagnóstico, se presente 1 critério *major* ou 2 *minor*

Tabela II. Critérios para a classificação de Esclerodermia (Es) (LeRoy et al; 2001)

Es limitada	Fenómeno de Raynaud (documentado objectivamente) + 1, ou Fenómeno de Raynaud (apenas subjectivo) + 2: – padrão do «tipo esclerodérmico» na capilaroscopia – autoanticorpos selectivos da esclerodermia
Es cutânea limitada	Critérios para «Es limitada» + alterações cutâneas distais
Es cutânea difusa	Critérios para «Es limitada» + alterações cutâneas proximais

Resultados

Em termos demográficos, a média de idades foi de 56,3 anos, o sexo feminino constituiu 67,5% dos casos, e todos os indivíduos eram de origem caucasiana. 72% dos doentes apresentavam escolaridade inferior ao 9º ano. O índice de massa corporal médio foi de 21,7 kg/m². O tempo médio de internamento foi de 18,6 dias, sendo a duração máxima de 70 dias, relativa a um caso de ES forma limitada com hipertensão arterial pulmonar (HTAP) grave, com necessidade de monitorização clínica e analítica por agudização de insuficiência respiratória crónica secundária a intercorrência infecciosa.

Dos 25 doentes, 12 estiveram internados mais que uma vez, sendo 7 o número máximo de internamentos, pelo doente com HTAP referido previamente, seguido de uma doente com ES forma limitada e isquemia periférica com úlceras cutâneas infectadas recorrentes, que teve 5 internamentos. Os dois principais motivos de internamento foram o estudo de dispneia (inicial ou agravamento) (35%), e a isquemia periférica com úlceras cutâ-

neas (30%). Destes últimos, 83,3% tinham história de, pelo menos, um internamento prévio pelo mesmo motivo. 66,7% dos doentes foram medicados com alprostadilo endovenoso. Apenas um doente não apresentava infecção secundária. De entre os casos de infecção, 7 iniciaram terapêutica empírica com flucloxacilina. Em 10 casos foi possível isolar o agente bacteriano, que em 6 casos, foi o *Staphylococcus aureus*. Dada a resposta clínica insuficiente à antibioterapia empírica, foi necessário substituí-la em 8 casos, segundo a sensibilidade do antibiograma, por uma quinolona; apenas em dois casos se verificou sensibilidade do *Staphylococcus aureus* à flucloxacilina. Como 3ª causa de internamento (22,5%), surge a «apresentação inaugural», com um vasto leque de manifestações características da doença, sendo as mais prevalentes o fenómeno de Raynaud, a esclerose cutânea, e a dispneia de esforço. Estes internamentos justificaram-se pela gravidade clínica relativa, perante a suspeita de ES, mas sobretudo para realização de estudo apropriado em tempo útil, com esclarecimento etiológico. Apesar de se tratar de «diagnósticos de novo», os doentes apresentavam,

Tabela III. Evolução dos sintomas – tempo de diagnóstico

Idade (anos)	Início sintomas (%)	Diagnóstico (%)
< 30	13,9	2,8
30-40	33,4	16,7
> 40	52,7	80,5

na maioria, sintomas de longa data. Isto é evidenciado na Tabela III; 47,3% dos doentes iniciaram os sintomas antes dos 40 anos, mas o diagnóstico foi feito depois dos 40 anos em 80,5% dos casos.

Quanto à forma de apresentação da ES, 57,5% dos casos eram de ES forma limitada, 22,5% da forma difusa, 10% com ES provável, e 10% em *overlap* (lúpus eritematoso sistémico, polimiosite e artrite reumatóide). No estudo serológico, 85% dos doentes apresentavam anticorpo (atc) anti-nuclear (ANA), sendo os padrões nucleolar (32,5%), centrómero (26,5%) e homogéneo (26,5%) os mais frequentes. 27,5% dos doentes apresentavam atc anti-

-Scl70, e apenas 22,5% atc anti-centrómero. No entanto, 36,4% dos doentes com atc anti-Scl70 apresentavam ES forma limitada, e um doente com ES limitada apresentava ambos os atcs (Scl70 e centrómero). Nenhum com atc anti-centrómero manifestou a forma difusa. Verificou-se ainda a presença dos atcs anti-cardiolipinas, anti-DsDNA e SSa, anti-Jo1, e Factor Reumatóide, em relação com os casos de *overlap* supracitados. Nenhum doente apresentava atc anti-RNP.

As alterações cutâneas foram, na maioria dos casos, as primeiras a manifestar-se. Os doentes relataram história de fenómeno de Raynaud (80%) e edema das mãos (65%), geralmente com mais de 3 anos de evolução. A prevalência de isquemia periférica foi de 67,5%, dos quais 55% apresentavam cicatrizes digitais punctiformes, e 25% amputação da extremidade de dedos. A esclerose cutânea verificou-se em todos, à excepção de 2 doentes. 75% apresentavam esclerodactilia, 65% tinham atingimento das mãos e face, e 22,5% tinham envolvimento do tronco e região proximal dos membros. 57,5% dos doentes apresentavam telangiectasias e 7,5% calcinose subcutânea.

Tabela IV. Envolvimento cardio-pulmonar

Dos doentes com dispneia de esforço (75%), tinham:

– dispneia em repouso	25%
– tosse	44%
– toracalgia	36%

Dos doentes que realizaram os exames auxiliares de diagnóstico:

Provas funcionais respiratórias (77,5%), tinham:

– capacidade de difusão de CO (ajustado a ventilação alveolar) < 70%	38,7%
– padrão ventilatório obstrutivo	45,1%
– padrão ventilatório restritivo	22,5%

Tomografia computadorizada torácica de alta resolução (75%), tinham:

– padrão de fibrose	53,3%
– padrão de alveolite	23,3%

Ecocardiograma transtorácico (75%), tinham:

– PSAP > 30 mmHg	63,3%
– sinais indirectos de insuficiência cardíaca direita	33,3%

Prova da marcha 6 minutos (22,5%), tinham:

– distância percorrida < 332 m	44,4%
– dessaturação > 10%	66,6%
– prova «normal»	22,2%

Cateterismo cardíaco (15%), tinham:

– HTAP	66,6%
--------	-------

CO: monóxido de carbono, PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar (estimada), HTAP: hipertensão arterial pulmonar (pressão média da artéria pulmonar $\geq$ 25 mmHg)

Em termos músculo-esqueléticos, 55% referiram história de artralhas e 7,5% mialgias (nenhum com elevação das enzimas musculares durante o internamento). Verificou-se artrite em 10%, e osteoporose em 12,5% dos doentes.

Relativamente ao envolvimento cardio-pulmonar (Tabela IV), 75% dos doentes internados referiam ter dispneia de esforço. Destes, 25% apresentavam dispneia em repouso, 44% tosse e 36% toracalgia. Todos eles realizaram provas funcionais respiratórias (PFR), tomografia computadorizada (TC) torácica de alta resolução e ecocardiograma transtorácico. As PFR revelaram uma capacidade de difusão do CO ajustada à ventilação alveolar inferior a 70% em 38,7% dos casos, padrão restritivo em 22,5% e obstrutivo em 45,1%. A TC torácica mostrou padrão de fibrose pulmonar em 53,3% e de alveolite em 23,3%, e o ecocardiograma mostrou uma pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) superior a 30 mmHg em 63,3%, e sinais de insuficiência cardíaca direita (ICD) em 33,3%. 15% do total de doentes, todos eles com PSAP > 30 mmHg e sinais indirectos de ICD, realizaram cateterismo cardíaco direito, que confirmou HTAP em 66,6% dos casos. 22,5% do total dos doentes, também todos eles com PSAP > 30 mmHg, fizeram prova da marcha de 6 minutos, dos quais 66,6% apresentaram dessaturação superior a 10%, mas apenas

14,4% percorreram uma distância inferior a 332 metros, e a prova foi considerada normal em 22,2% dos casos. Apenas um doente apresentou derrame pericárdico.

Por fim, as manifestações gastro-intestinais, muito prevalentes, mas frequentemente pouco valorizadas pelos doentes, foram sobretudo a pirose (45%) / epigastralgias (25%), disfagia (35%) e obstipação (15%). De entre os que realizaram endoscopia digestiva alta (57,5% dos doentes), 56,5% apresentavam esofagite; apenas um doente apresentou metaplasia de *Barrett*. A manometria esofágica, efectuada por 57,5% dos doentes, mostrou dismotilidade dos 2/3 inferiores do esófago em 91,3% dos casos. A colonoscopia, realizada em 12,5% dos doentes, foi relatada como normal em todos os casos.

Nenhum doente apresentou crise renal esclerodérmica.

Apesar da maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, a disponibilidade de fármacos que interfiram directamente nos processos microvasculares, imunes, e sobretudo fibróticos, são escassos e pouco estudados. A terapêutica continua a ser de índole predominantemente sintomática. Os fármacos mais utilizados (Tabela V), reflectindo as manifestações mais prevalentes, apesar de nem sempre valorizadas, foram os bloqueadores da bomba de prótons (82,5%), no que diz respeito ao atingimento gastro-intestinal, e os anti-inflamatórios não-esteróides (75% dos doentes) e corticoterapia em dose inferior a 7,5 mg/d de prednisona ou equivalente (45%), por queixas músculo-esqueléticas. Relativamente às manifestações vasculares, os mais usados foram a pentoxifilina (55%), bloqueador de canais de cálcio (52,5%, dos quais 57,2% com nifedipina, e 42,8% com diltiazem), ácido acetilsalicílico (45%), inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA)/antagonista dos receptores da angiotensina (ARA) II (25%), bosentan (15%), alprostadil endovenoso (12,5%), iloprost inalatório (7,5%) e sildenafil (2,5%). 7,5% dos doentes foram medicados com ciclofosfamida. A penicilamina (12,5%) entrou, nos últimos anos, praticamente em desuso.

Como principais co-morbilidades nesta população, verificou-se a presença de dislipidemia (27,5%), hipertensão arterial (22,5%), diabetes mellitus (7,5%), patologia cardíaca (aterosclerótica e/ou valvular) (17,5%) e cérebro-vascular (7,5%).

A evolução no internamento foi favorável em 72,5% dos casos, sendo que todos os doentes in-

Tabela V. Terapêuticas prévias mais prevalentes (≥1 mês, durante o ano anterior)

	Doentes (%)
Bloqueador da bomba de prótons	82,5
Anti-H2	7,5
Domperidona	27,5
Metoclopramida	2,5
AINEs	45
Corticosteróides (baixa dosagem)	45
Pentoxifilina	55
Bloqueadores dos canais de cálcio	52,5
IECA/ARA II	25
Bosentan	15
Alprostadil endovenoso	12,5
Iloprost inalatório	7,5
Sildenafil	2,5
Ciclofosfamida (pulsoterapia)	7,5
Penicilamina	12,5

Anti-H2: antagonista dos receptores histamérgicos tipo 2, AINEs: anti-inflamatórios não esteróides, IECA/ARA II: inibidores da enzima de conversão/antagonistas do receptor da angiotensina II

ternados por úlceras cutâneas infectadas, apresentavam, à data da alta, a quase total cicatrização das lesões. 22,5% dos doentes tiveram alta «no mesmo estado» (são exemplos os internamentos para realização de exames como o cateterismo cardíaco). 7,5% dos doentes tiveram intercorrência infecciosa (2 casos de infecção respiratória e 1 de infecção do trato urinário). A taxa de mortalidade foi de 5%, referente a duas doentes com ES forma difusa, ambas com atc anti-Scl70 e fibrose pulmonar. As causas de morte foram sepsis com ponto de partida em pneumonia, e adenocarcinoma pulmonar.

Discussão

Porque não há registos prévios desta natureza em Portugal, a caracterização da casuística de internamento de um grupo de doentes portugueses com ES reveste-se de relevância clínica e científica. Permite-nos fazer um paralelo com dados prévios, da mesma tipologia, referentes a outros países, e eventualmente constituir um ponto de partida para outros estudos, que permitam conhecer melhor esta patologia, e otimizar estratégias e procedimentos (diagnósticos, terapêuticos ou de monitorização) globalmente, e a nível local, se no futuro se comprovarem particularidades desta população. Os métodos utilizados na obtenção dos dados conferem fiabilidade aos resultados encontrados, já que foram colhidos dos processos clínicos de internamento, e submetidos a revisão médica exaustiva durante o preenchimento dos protocolos. Além disso, os resultados aproximam-se, genericamente, aos descritos na literatura médica^{13,14}.

Assim sendo, a idade e tipo de manifestações iniciais da doença¹⁵, e a demora média até o diagnóstico, possivelmente relacionada com a não valorização de alterações muito frequentes mas com baixa morbilidade inicial (com sua máxima expressão cutânea e gastro-intestinal) são sobreponíveis às encontradas em outros estudos^{7,16}.

Alguns relatos de vários pontos do mundo parecem divergir em alguns padrões de manifestações graves, por vezes mesmo com resultados contraditórios no que diz respeito a factores de mau prognóstico. É o caso do *score* cutâneo^{8,17}, da idade do doente^{3,18}, do género^{3,19}, e de diversos «marcadores» serológicos^{13,20}. Relativamente a estes factores, a generalidade dos nossos doentes apresentaram alterações cutâneas clinicamente significativas (segunda causa de internamento), eram

jovens, e houve predomínio do género feminino. À excepção da presença de atc anti-Scl70, não foram encontrados outros «marcadores» serológicos ditos de mau prognóstico^{1,21}; nenhum apresentou atc anti-RNP. Os factores de mau prognóstico mais consensuais nos diversos estudos são a presença de atc anti-Scl70, a ES forma difusa, a fibrose pulmonar, e a diminuição da DLCO. O envolvimento pulmonar é, actualmente, a principal causa de morbilidade e mortalidade²². Embora raro, quando presente, o atingimento renal é preponderante no prognóstico^{18,23}. Uma eventual especificidade desta população pode ser a magnitude, em termos de prevalência e severidade, das complicações infecciosas de úlceras cutâneas. Esta afecção está descrita na maioria dos registos prévios²⁴⁻²⁶, mas aparentemente com menor impacto. Na nossa casuística, constituíram a segunda causa de internamento, o que não se verificou noutras, como é o caso de um estudo nos Estados Unidos da América, em que a «infecção cutânea/subcutânea» e as «úlceras cutâneas/gangrena» surgem como 16ª e 20ª causas de internamento, respectivamente^{2,25,27}. Esta possível disparidade pode ser devida a viés e diferentes metodologias dos estudos⁵, como na selecção e número de doentes, diversas descrições das alterações cutâneas e terapêuticas disponíveis. Também pode ser explicada por reais diferenças genéticas, ambientais, e/ou por condicionalismos sócio-económicos, fundamentais na implementação de medidas profiláticas e terapêuticas eficazes, que vão desde medidas simples como o repouso e cuidados locais no tratamento de úlceras cutâneas^{28,29}, ao acesso a fármacos e tecnologias avançados e dispendiosos^{30,31,32}.

Ainda relativamente ao prognóstico, o caso da doente com adenocarcinoma pulmonar realça não só a necessidade da pesquisa dos vários factores de mau prognóstico, que implicam uma monitorização atenta e regular dos diversos órgãos e sistemas, como também a necessidade de excluir diagnósticos diferenciais, sobretudo perante manifestações «atípicas». Os doentes com ES têm incidência aumentada de neoplasia^{33,34}.

A ES é uma patologia rara e heterogénea (a nível individual e populacional), pelo que está ainda mal caracterizada (em termos fisiopatológicos e clínicos). Como tal, os estudos são escassos, não estão disponíveis recomendações diagnósticas e de monitorização consensuais e validadas (até à data), e a terapêutica disponível é «sobretudo» sintomática.

Esta população, não descrita anteriormente, pode ter uma particularidade relacionada com uma maior prevalência e severidade de envolvimento cutâneo complicado por infecção, que constituiu neste registo, a segunda causa de morbilidade, com alta taxa de reinternamentos, prolongados, e necessidade de terapêuticas dispendiosas, e com implicações potencialmente graves, nomeadamente a iatrogenia e a emergência de resistências a antibióticos, motivo de especial preocupação. Assim, a actuação médica precoce, «atenta» e individualizada ao doente no seu contexto, além dos benefícios profiláticos e sintomáticos (e eventualmente modificadores da evolução da doença), pode ter impacto significativo em termos de Saúde Pública. No entanto, dado o carácter descritivo deste trabalho, não podemos fazer inferências rigorosas, que apenas estudos com desenho apropriado permitirão fazer.

Correspondência para

Lígia Silva

Serviço de Reumatologia do Hospital de São João
Alameda Professor Hernâni Monteiro 4202-451 Porto
Portugal
E-mail: ligia1silva@yahoo.com

Referências

- Haustein UE. Systemic Sclerosis- Scleroderma. *Dermatology Online Journal* 2002; 8(1):3. <http://dermatology-S10.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/scleroderma/haustein.html>.
- Chung L, Krishnan E, Chakravarty EF. Hospitalizations and mortality in Systemic Sclerosis: results from the Nationwide Inpatient Sample. *Rheumatology* 2007; 46:1808-1813.
- Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of Systemic Sclerosis in a large US population. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48:2246-2255.
- Cowie RL, Dansey RD. Features of Systemic Sclerosis (Scleroderma) in South African goldminers. *S Afr Med J* 1990; 77:400-402.
- Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Geographic variation of disease manifestations in Systemic Sclerosis- a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) group database. *Ann Rheum Dis Published Online First*: 22 July 2008. Doi:10.1136/ard.2008.091348.
- Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:239-254.
- Coelho PC. Esclerose Sistémica e Fenómeno de Raynaud. O que de mais importante foi publicado na literatura internacional no ano de 2000. *Acta Reum Port* 2002; 27:37-47.
- Hanitsch LG, Burmester GR, Witt C, et al. Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations- an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register. *Rheumatology* 2009; 48:70-73.
- Medsgers TA. Natural history of Systemic Sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:255-273.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of Systemic Sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68:620-628.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-590.
- LeRoy EC, Medsgers TA. Criteria for the classification of early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1573-1576.
- Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with Systemic Sclerosis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:39-45.
- Walker UA, Tyndall A, Czirják L. Clinical risk assessment of organ manifestations in Systemic Sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:754-763.
- Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with Systemic Sclerosis. *Rheumatology* 2003; 42:71-75.
- Varga J. Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. In: *Uptodate*, Basow, DS(Ed), UptoDate, Waltham, MA, 2008. Acedido em 12 Março de 2009.
- Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in Systemic Sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2445-2454.
- Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 danish patients with Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Br J Rheumatol* 1998; 37:750-755.
- Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of Systemic Sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum Published Online First*: 14 August 2008. Doi:10.1016/j.semarthrit.2008.06.002.
- Coral-Alvarado P, Quintana G, Garces MF, et al. Potential biomarkers for detecting pulmonary arterial hypertension in patients with Systemic Sclerosis. *Rheumatol Int Published Online First*: 31 December 2008. Doi:10.1007/s00296-008-0829-8.
- Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:2454-2459.

22. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in Systemic Sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:940-944.
23. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in Systemic Sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2437-2444.
24. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with Systemic Sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006; 5:125-128.
25. Nithyanaova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:120-123.
26. Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, et al. A score of the risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by Systemic Sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheumatol* Published Online First: 20 March 2009. Doi:10.1007/s10067-009-1155-6.
27. Bussone G, Berezne A, Mouthon L. Infectious complications of Systemic Sclerosis. *Presse Med* 2009; 38:291-302.
28. Francès C, Allanore Y, Cabane J, et al. Management of digital ulcers from Systemic Scleroderma. *Presse Med* 2008; 37:271-285.
29. Chung L. Therapeutic options for digital ulcers in patients with Systemic Sclerosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5:460-465.
30. Dhillon S. Bosentan: a review of its use in the management of digital ulcers associated in systemic sclerosis. *Drugs* 2009; 69: 2005-2024.
31. Sunderkotter C, Herrgott I, Bruckner C, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in Systemic Sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* Published Online First: 13 January 2009. Doi:10.1111/j.1365-2133.2008.09004.x.
32. Nietert PJ, Silverstein MD, Silver RM. Hospital admissions, length of stay, charges, and in-hospital death among patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:2031-2037.
33. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:728-731.
34. Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:551-553.

Rheumatoid Arthritis: from practical issues to cutting edge translational research

**Lisboa, Portugal
14 a 15 de Maio 2010**

EULAR 2010

**Roma, Itália
16 a 19 de Junho 2010**