

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ESCLERODERMIA LINEAR COM CALCINOSE:
RELATO DE CASO E
REVISÃO DA LITERATURA

DANIELA RODRIGUES NOGUEIRA
GISELLE DUARTE NASCIMENTO
REGIANE CRISTINA ANDRÉ FARIAS

BELÉM-PARÁ

2006

DANIELA RODRIGUES NOGUEIRA
GISELLE DUARTE NASCIMENTO
REGIANE CRISTINA ANDRÉ FARIAS

ESCLERODERMIA LINEAR COM CALCINOSE:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Pará, para obtenção da graduação
em Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Dra Rosana de Britto Pereira Cruz.

Belém-Pará

2006

DANIELA RODRIGUES NOGUEIRA
GISELLE DUARTE NASCIMENTO
REGIANE CRISTINA ANDRÉ FARIAS

ESCLERODERMIA LINEAR COM CALCINOSE:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado para obtenção
do grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa.Dra. Rosana de Brito Pereira Cruz

BANCA EXAMINADORA:

Julgado em: __/__/____

Conceito: _____

DEDICATÓRIA

À DEUS, pela força e perseverança nos momentos difíceis, ao meu PAI pelo apoio, ao meu IRMÃO pela ajuda na elaboração do TCC, à minha MÃE por ter participado da educação do meu filho e por sua companhia todos os dias, ao RAIMUNDO por sua paciência, ao meu presente divino – meu FILHO - por ter me dado motivos para não desistir, e às minhas AMIGAS: REGIANE, KAROL e GERUSA, porque em tantos momentos difíceis me apoiaram, e mesmo quando eu estava errada, engoliram o orgulho e continuaram ao meu lado.

Daniela R. Nogueira

*D*edico este trabalho, sobretudo a DEUS, que nas noites em claro, nas dúvidas e aflições foi um refúgio no qual sempre encontrei paz e força para recomeçar. Aos meus PAIS e minhas IRMÃS sempre presentes e peças fundamentais em minha vida. Ao meu NAMORADO, pela paciência e força incondicional. Enfim, a todos os meus FAMILIARES e AMIGOS que torceram por mim sempre.

Giselle Duarte

*D*edico primeiramente a DEUS, pois sempre esteve presente na minha vida nos momentos mais difíceis, fazendo acreditar que nada é impossível. Aos meus PAIS e IRMÃOS, que sempre estiveram prontos para me ajudar quando precisei, assim nunca me senti desamparada. Ao ANDRÉ que sempre entendeu e contribuiu indiretamente para a realização desse trabalho. A minha amiga DANIELA, que apesar dos desentendimentos, normais em tal situação, teve humildade de se render ao ideal para o bem comum.

Regiane André

AGRADECIMENTOS

A DEUS, pelo dom da vida, pela inteligência e pela presença junto a nós, dando-nos sempre a força e o vigor para prosseguir com nossa incessante e recompensadora missão de sermos médicas.

À Profa. Dra. ROSANA DE BRITTO PEREIRA CRUZ, nossa orientadora, professora adjunto II de clínica médica da UFPA e Presidente da sociedade paraense de reumatologia, pelo conhecimento dividido, dedicação, incentivo e atenção a nós dedicados durante a elaboração deste trabalho.

À PACIENTE relatada no estudo, por sua colaboração para a realização deste trabalho, por ter se mostrado sempre disposta a qualquer esclarecimento, e pela sua paciência.

Ao Dr. MANOEL ALMEIDA, Dra. CLÍVIA e Dr. MÁRIO MIRANDA dermatologistas da FSCMPa.

À Dra. LORENA CRUZ patologista, pela realização do exame histopatológico da última biópsia.

À Profa. Ms. FÁTIMA LOBATO reumatologista, professora da UFPA e membro da sociedade de Reumatologia do Pará, pela correção do TCC.

À Profa. SÍLVIA BAHIA, diretora da comissão de ética do CCS, pela atenção e orientação na elaboração de um trabalho científico.

A GILMAR SANTOS, funcionário do CCS, na contribuição inestimável à realização deste trabalho. E a TODAS as pessoas não citadas pela cooperação direta e indireta.

“Nada é mais frágil que o conceito de uma pessoa presunçosa sobre si mesmo”

Thales Pastorina

“Somos aprendizes de uma arte da qual ninguém se torna mestre”

Ernest Hemingway

“Persistir diante de dificuldades e adversidades faz parte do caminho de quem encara idéias e metas com responsabilidade”

Autor desconhecido

RESUMO

A esclerodermia é uma doença do tecido conjuntivo, caracterizada por um espessamento da pele devido a um depósito excessivo de colágeno. Predomina no sexo feminino. É classificada em formas cutâneas e sistêmicas, sendo de causa desconhecida. Esse trabalho relata o caso de uma paciente de 30 anos de idade com esclerodermia linear e calcinose. A esclerodermia linear é uma variante da esclerodermia localizada extremamente rara. A clínica geralmente é uma lesão única afetando os membros, principalmente os membros inferiores. Essa doença pode envolver tecidos profundos (fáscia, músculo, tendões). O tratamento do acometimento muscular é importante para prevenir contraturas ou anormalidades funcionais. A Calcinose distrófica ocorre em menos de 10% dos pacientes com esclerodermia. A calcificação geralmente aparece após 10 anos de início da doença e pode ser vista na pele, tecido subcutâneo ou na profundidade de tendões e músculos.

Palavras-chave: esclerodermia localizada, esclerose sistêmica, esclerodermia linear, calcinose.

ABSTRACT

Scleroderma remains a connective disease characterized by thickening of the skin due to excessive collagen deposition. Is most common in woman. Scleroderma has been classified into cutaneous and systemic forms and remains an unknown cause. We report 30-year-old womam with linear scleroderma with calcinosis. Linear scleroderma is a variant of localized scleroderma, extremely rare, the usual clinical picture is of a single unilateral lesion affecting the limbs, particularly the lower extremity. The disease can involve underlying tissues (fascia, muscle, bone). Evaluation of muscle involvement is important to prevent contracture or functional abnormalities. Dystrophic calcinosis occurs in less than 10% of patients with scleroderma. Calcification usually begins to appear 10 years after the onset disease and may be seen in the skin, the subcutaneous tissue or deeper in tendons and muscles.

Key-words: scleroderma localized, systemic sclerosis, linear scleroderma, calcinosis.

SUMÁRIO

1. Introdução	10
2. Revisão da literatura	12
2.1 Epidemiologia	14
2.2 Etiopatogenia	15
2.3 Manifestações clínicas	19
2.4 Diagnóstico	24
2.5 Diagnóstico diferencial	26
2.6 Tratamento	27
2.7 Prognóstico	30
3. Objetivo	33
4. Paciente e metodologia	34
5. Relato de caso	35
6. Discussão	44
7. Conclusão	47
8. Referência	48
9. Apêndice	51
10. Anexos	52

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Radiografia de coxa esquerda e direita	39
Figura 2: Radiografia de perna esquerda e direita	39
Figura 3: Corte de biópsia da lesão	40
Figura 4: Corte de biópsia da lesão	40
Figura 5: Lesão esclero-atrófico de coxa esquerda	41
Figura 6: Lesão longitudinal em coxa esquerda	42
Figura 7: Lesão longitudinal em coxa esquerda	42
Figura 8: Lesão em região poplíteia e coxa esquerda	42

1. Introdução

A esclerodermia é uma doença do tecido conjuntivo cujas manifestações clínicas são resultado de diversos eventos bioquímicos e imunológicos anormais que culminam com fibrose e esclerose da pele, vasos sanguíneos e órgãos internos (SAMPAIO, 2000). Devido a isso, a esclerodermia atrai a atenção das diversas especialidades médicas, pois serve como modelo para estudos dos eventos fisiopatológicos que levam à formação dessas manifestações clínicas. (SKARE, 1999, p.109).

É classificada como doença auto-imune, juntamente com a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e a esclerose múltipla, devido ao fato de que o sistema imunológico nestas doenças é ativado para agredir tecidos do próprio organismo. (MAYES, 2006, p.1).

A esclerodermia é uma doença de etiologia ainda obscura, de evolução lenta, na maioria das vezes tendendo a uma resolução espontânea. (SAPADIN, 2002, p.103).

É considerada “universal” com incidência anual em torno de 5-10 casos por milhão de habitantes. Duas formas clínicas são bem distintas – a localizada e a sistêmica. (MOREIRA, 1996, p.497).

A grande importância da esclerodermia é a alta prevalência de deformidades e incapacidades, como a destruição do osso desenvolvido na hemiatrofia facial. (BLASZCZYK, 1996, p.141).

No primeiro tipo, ocorrem lesões escleroatróficas com aspectos diversos (em gotas, em placas, linear e morfêia generalizada), sem manifestações viscerais. (SAMPAIO, 2000, p.365).

Na forma sistêmica ocorrem transtornos vasculares importantes como o fenômeno de Raynaud e envolvimento visceral, o que torna o prognóstico desfavorável. (SAMPAIO, 2000, p.365).

Eventualmente a esclerodermia pode coexistir com outras doenças reumatológicas como a artrite reumatóide, LES ou dermatomiosite. (SAMPAIO, 2000, p.365).

Devido à sua raridade e incrível variabilidade em que se apresenta, a esclerodermia representa um desafio de diagnóstico e terapêutica. (BOTTONI, 2000, p. 447).

Em menos 10% dos casos, observa-se a calcinose distrófica concomitante com a esclerodermia. Nesses pacientes ocorre o depósito dos sais de cálcio, ou cristais de hidroxapatita secundariamente à lesão tecidual com localização principalmente em regiões de maior atrito (cotovelos, joelhos) ou nos dedos devido o Raynaud. (VERECKEN, 1998, p.594).

A esclerodermia linear é considerada uma forma branda de doença mais comum em crianças e adolescentes com poucos relatos na literatura de atrofia, retrações e calcinose. (ALVARADO, 2003, p.2724).

O acometimento de crianças na esclerodermia linear é muito comum, apresentando-se caracteristicamente com lesões assimétricas envolvendo as extremidades. Entretanto uma grande variedade de anormalidades músculo-esqueléticas pode ocorrer, incluindo descoloração da pele e aparência de espessamento. (BOTTONI, 2000, p. 447).

O presente estudo descreve um caso de esclerodermia linear iniciada aos 16 anos de idade com focos de calcinose em paciente do sexo feminino. Vale ressaltar que em 20 anos, somente 4 casos de esclerodermia localizada com calcinose cutânea foram descritos na literatura mundial. (HAZEN, 1979, JINNIN, 2001, VERECKEN, 1998, YAMAMOTO, 2002).

2. Revisão Bibliográfica

A esclerodermia é uma doença na qual ocorre fibrose generalizada em pele e em outros órgãos que contêm tecido conjuntivo com uma variedade de apresentações clínicas. (SKARE, 1999, BOTTONI, 2000).

A Esclerodermia apresenta-se como distúrbio difuso do tecido conectivo, com comprometimento característico da pele e da sinóvia e de numerosos órgãos internos, principalmente o coração, pulmões, gastrointestinal e rim. (COSSERMELLI, 1972, p.1972).

É uma doença crônica com dificuldade de tratamento, de prognóstico variável e que produz deformidades, ocasionando um importante problema psicossocial. (ESCLERODERMIA, 2006).

A classificação da doença foi determinada com base na forma de acometimento cutâneo e/ou afecção visceral. (SAMPAIO, 2000, p.365).

Sendo assim a esclerodermia é classificada em: (SAMPAIO, 2000, p.365).

A) Esclerodermia sistêmica; que se subdivide em:

1-Esclerose sistêmica limitada ou CREST (calcinose, Raynaud, acometimento esofágico, esclerodactilia, telangiectasis);

2- Esclerose sistêmica difusa;

B) Esclerodermia cutânea ou localizada; que se subdivide em:

- Esclerodermia em gotas ou gotada;
- Esclerodermia em placas ou morféia;
- Esclerodermia linear ou golpe de sabre;
- Esclerodermia segmentar;

Classificada como forma generalizada da esclerodermia, a esclerose sistêmica é um estado inflamatório crônico do tecido conectivo. Caracterizada por apresentar alterações vasculares, ao nível dos vasos de pequeno e médio calibre. Paralelamente, verifica-se diminuição da elasticidade da pele e de outros tecidos, resultantes de uma fibrose que acomete progressivamente todos os órgãos, aparelhos e sistemas. (MOREIRA, 1996). É uma forma rara, ocorrendo mais em mulheres na quarta década, e quando ocorre nos homens o prognóstico é ainda pior. (ESCLERODERMIA, 2006).

Nem todos os pacientes com esclerose sistêmica apresentarão acometimento de múltiplos órgãos. Muitos pacientes terão apenas acometimento do trato digestivo, com pulmões, coração e rins normais. A forma limitada da doença tende a apresentar acometimento visceral mais leve que a forma difusa. (MAYES, 2006, p.1).

A esclerodermia localizada é caracterizada por um espessamento da pele com depósito excessivo de colágeno. É mais freqüente em mulheres, crianças e adultos jovens, com evolução habitualmente favorável, podendo ocorrer casos com resolução espontânea. (ESCLERODERMIA, 2006).

A esclerodermia localizada difere marcadamente da apresentação sistêmica, pois não apresenta acometimento de órgãos internos, não é precedida ou acompanhada de fenômeno de Raynaud, o envolvimento cutâneo é limitado, o curso é prolongado e benigno, e a doença quase nunca é fatal. (BLASZCZYK, 1996, p.141).

A Esclerodermia linear é uma variante clínica da esclerodermia localizada que pode produzir os mais variados quadros inflamatórios da medicina clínica (BOYLE, 1972). As lesões escleróticas em faixa com distribuição linear são mais frequentemente localizadas na extremidade e faces, envolvendo geralmente a pele e tecido subcutâneo, mas podem envolver muitas vezes músculos e ossos. (BLASZCZYK, 1996, p.141).

É mais predominante em crianças que em adulto. Quando está envolvendo um braço ou uma perna, a lesão tende a se aprofundar penetrando no subcutâneo, fáscia, músculo, assim como em osso subcondral, prejudicando o crescimento local. Esta banda pode comprimir o feixe vâsculo-nervoso do local e causar diminuição no trofismo da região afetada. (SKARE, 1999, p.115).

O acompanhamento e tratamento precoce com fisioterapia, orteses, cirurgia e etc do envolvimento muscular é importante para prevenir contratura ou anormalidades funcionais (JINNI, 2002). Um marco característico e raramente relatado é a presença, nas fases mais tardias da enfermidade, de complicações como atrofia de membros, ulcerações da pele e calcinose (depósitos ectópicos de cálcio em tecidos subcutâneos e em tecidos conjuntivos que rodeiam o músculo). (VEREECKEN, 1998, p. 594).

O primeiro caso de esclerodermia com calcinose relatado na literatura foi em 1979 por Hazen, que descreveu dois casos: (HAZEN, 1979, p.871).

- Uma mulher de 83 anos que começou a apresentar manifestações da esclerodermia aos 68 anos e calcinose aos 81 anos;

- Um homem de 65 anos que aos 45 começou a apresentar espessamento da pele e calcinose;

Em 1998, Vereecken relatou o caso de uma mulher de 65 anos com calcinose distrófica ulcerada e esclerodermia linear. (VEREECKEN, 1998, p.593).

Em 2001, Jinnin acrescentou na literatura mundial o relato de caso de uma jovem de 21 anos. (JINNIN, 2001, p.1084).

Em 2002, Yamamoto relatou o caso de uma senhora de 70 anos que desenvolveu esclerose com atrofia da perna esquerda aos 38 anos e calcinose aos 59 anos. (YAMAMOTO, 2002, p.112).

2.1 Epidemiologia

A esclerodermia localizada não é incomum, mas a incidência não é exatamente avaliada devido alguns casos não serem registrados, os pacientes serem tratados por dermatologistas, ou por pediatras e não infrequentemente por médicos generalistas e médicos da família. (BLASZCZYK, 1996, p.141).

Observa-se que 65% dos casos de esclerodermias localizadas têm início entre 20 e 50 anos; na forma linear, o início é mais precoce (FITZPATRICK, 1999), sendo mais comum em crianças e adolescentes. Cerca de 80% dos pacientes têm menos de 20 anos de idade e quatro vezes mais comum no sexo feminino (ESCLERODERMIA linear, 2005).

2.2 Etiopatogenia

A etiologia permanece desconhecida e admite-se atualmente que as alterações do metabolismo do colágeno podem ser resultantes da ação de traumas, fatores genéticos, imunológicos, hormonais, virais, tóxicos, neurogênicos, vasculares, eventualmente exógeno como inalação de sílica e cloreto de polivinil. (SAMPAIO, 2000, p.364).

A etiopatogenia deve ser interpretada com base nesses fatores que atuam sobre o endotélio, ao nível da microcirculação e das células determinantes da fibrose nos diferentes tecidos. (MOREIRA, 1996, vol.2, p.497).

Alterações quantitativas e qualitativas do colágeno, alterações vasculares e presença de reação inflamatória são fatores implicados na sua patogênese, porém sua etiologia permanece desconhecida. (ESCLERODERMIA, 2006).

Sugere-se que a esclerodermia, em algumas circunstâncias, talvez responda danificando os neurônios e o redor dos tecidos. (BOTTONI, 2000, p.448).

Anormalidades imunes e vasculares estão envolvidas na indução da fibrose, presentes como eventos básicos na patogênese. (BLASZCZYK, 1996, p.141).

A: O fator genético

Nas últimas décadas, procurou-se correlacionar a esclerodermia sistêmica com diferentes antígenos de histocompatibilidade. (MOREIRA, 1996). Os estudos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) mostraram uma vinculação que difere nos diversos grupos étnicos. (YOSHINARI, 2000). Inicialmente sugeriu-se uma associação com o HLA-B8, DR3 e DR5, para caucasóides, e DR2 para japoneses. Porém, não se conseguiu ainda estabelecer uma associação entre as diferentes formas clínicas de ES e antígenos de histocompatibilidade, mas em relação a anticorpos específicos verificou-se um paralelismo entre DR5 e antiSCL-70 e entre DR1 e anticentrômero. (MOREIRA, 1996, p.498).

O grande predomínio da doença no sexo feminino sugere influência dos hormônios sexuais femininos no desenvolvimento da doença. (YOSHINARI, 2000, p.57).

Na forma localizada, talvez pela sua característica benigna estudos do HLA são escassos. (YOSHINARI, 2000, p.57).

Esclerodermia linear não tem mostrado um aumento na incidência familiar; entretanto, um número de outras associações tem sido observado. A associação da esclerodermia com anomalias da coluna espinhal e anormalidades neurológicas é apoiado por diversos estudos. (BOTTONI, 2000, p.447).

B) O fator ambiental:

Vários agentes químicos (cloridrato de vinil, benzeno), drogas (bleomicina, uracil-Tegafur, vitamina K 1, síndrome do óleo tóxico) ou vírus já foram implicados como fatores precipitantes para esclerodermia. Porém, a relação é evidente apenas numa minoria dos pacientes. (YOSHINARI, 2000). Microquimerismo e relação com fatores emocionais também são descritos induzindo a esclerodermia. (ESCLERODERMIA, 2006).

Efeitos locais e regionais secundários ao trauma têm sido implicados na esclerodermia. A pele e o nervo danificados talvez se relacionam com mudanças hipóxicas regionais. As regiões de pele espessada, fibrosada são mais atingidas por ser mais hipóxicas que outras regiões com menos envolvimento regional. (BOTTONI, 2000, p.447).

A infecção pela *Borrelia burgdorferi* e sua correlação na etiologia da esclerodermia localizada e no líquen escleroso e atrófico, são vistos em numerosos e controversos estudos. (ESCLERODERMIA, 2006). Trabalhos mais recentes com a reação em cadeia da polimerase não confirmaram essa possibilidade. (SAMPAIO, 2000, p.365).

Quanto aos implantes de silicone, ainda não existem trabalhos definitivos sobre a sua relação com a doença do tecido conjuntivo. Fatores ocupacionais como silicose, pesticidas, resina-epoxy, solventes orgânicos e PVC podem desencadear lesões esclerodermiformes, bem como visto na doença enxerto-versus-hospedeiro crônica. (ESCLERODERMIA, 2006).

C) fator imunológico:

A detecção de anticorpos e fator antinuclear numa grande proporção de casos de esclerodermia, bem como anormalidades imunológicas e bioquímicas similares à esclerodermia sistêmica, favorece uma relação próxima entre as duas variedades de doença. (BLASZCZYK, 1996, p.141).

Devido o não aparecimento do fenômeno de Raynaud e de não haver envolvimento de grandes vasos, a microcirculação parece exercer um importante papel na ocorrência de fibrose na esclerodermia localizada. (BLASZCZYK, 1996, p.148).

Um número elevado de linfócitos B e T foi encontrado nos vasos sanguíneos dos pacientes com esclerodermia sistêmica e localizada. Hipoteticamente a seqüência de eventos que desencadearia a lesão tecidual é: (1) as células B e T são atraídas para as áreas afetadas; (2) as células T tornam-se ativadas para que produzam linfocinas; (3) os fibroblastos são alterados para depositar o excesso de colágeno; (4) as células endoteliais são danificadas para permitir mais adiante a interação entre o tecido extravascular e células inflamatórias. (HAZEN, 1979, p.872).

Os linfócitos T circulantes são reativos a componentes da membrana basal (laminina, colágeno I, e células endoteliais). Em pacientes geneticamente predispostos (antígenos de classe II), a atuação de moléculas de adesão, chamadas integrinas, iniciariam o fenômeno da co-estimulação de linfócitos, a partir de sua ligação com elementos da matriz extracelular (laminina e colágeno I). Em consequência, seriam liberados citocinas e fatores locais de crescimento, que passariam a reger as funções das duas principais células-alvo dos mecanismos etiopatogênicos da doença - o fibroblasto e o endoteliócito. (MOREIRA, 1996, p.498).

A migração de células mononucleares através do tecido lesado é regulada por moléculas de adesão (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, β 1 integrina e outras), responsáveis pela interação

célula-célula e matriz extracelular. A adesão de células mononucleares ativadas resulta na contenção de células no espaço perivascular. Na interação intercelular um significativo papel é exercido pelo ICAM-1, que é encontrado por ser altamente expresso nos fibroblastos no tecido lesado e na cultura de fibroblastos da pele. (BLASZCZYK, 1996, p.148).

O fibroblasto, através da ação dessas citocinas e de fatores locais de crescimento, passaria a apresentar alterações biológicas intrínsecas como: aumento da capacidade proliferativa e quimiotaxia; aumento da síntese de colágeno, fibronectina e glicosaminoglicanos. Como resultado final dessas alterações tem-se um aumento progressivo e persistente na produção de colágeno, responsável pela fibrose e pela inelasticidade dos diferentes tecidos. (MOREIRA, 1996, p.498).

No estágio inicial, existe um pronunciado infiltrado inflamatório perivascular nos tecidos profundos e epiderme. (BLASZCZYK, 1996, p.148).

As células endoteliais sob ação de citocinas, produtos da degranulação de mastócitos, fatores séricos de ativação plaquetária, fator VIII de Von Willebrand, IL-3 e IL-4, apresentam envolvimento íntimo com a ativação do sistema imunológico e com os processos de vasorregulação, coagulação e trombose, interferindo também com a dinâmica celular de fibroblastos e células mioendoteliais. Resultando em alterações isquêmicas de instalação insidiosa e progressiva ao nível da microcirculação e vasos de pequeno e médio calibre. (MOREIRA, 1996, p.499).

Os auto-anticorpos costumam ser utilizados para definir os subtipos da doença sistêmica. (YOSHINARI, 2000). A presença de auto-anticorpos nos pacientes é o principal indício de vínculo com a auto-imunidade. Alguns desses auto-anticorpos apresentam alta especificidade para esclerose sistêmica (ES) como: antiSCL-70, antifibrilarina e anti-RNA polimerase I. Outros apresentam interessantes associações com manifestações específicas da ES, como os anticorpos anti-RNA polimerase III, associados ao extenso comprometimento da pele, e os anticorpos anti-

To/Th, associados às formas limitadas com propensão ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar. (ANDRADE, 2004, p.219).

A importância da pesquisa do anticorpo anticentrômero é devido ao seu aparecimento precoce e de uma seleção positiva para os pacientes com a forma limitada da doença. Servem também para predizer naqueles pacientes com fenômeno de Raynaud, quais desenvolveriam manifestações cutâneas. (SKARE, 1999). Clinicamente parece caracterizar um subgrupo de pacientes esclerodérmicos com envolvimento cutâneo limitado, calcinose, telangiectasia e acometimento visceral menos grave, portanto com prognóstico mais favorável. (BARROS, 1995, p.126).

O exato mecanismo de calcificação ainda é desconhecido, mas acredita-se que a inflamação local resulta numa produção excessiva de colágeno ao redor dos vasos e tecidos acompanhados secundariamente de depósito de cálcio. (YAMAMOTO, 2002). As concentrações do cálcio e íons fosfatos são normais na ausência de anormalidades metabólicas sistêmicas. Através de uma alteração de sua membrana, a mitocôndria pode servir como um depósito para essa mineralização, pois se tem um grande fluxo de cálcio. (VERECKEN, 1998, p.594).

2.3 Manifestações Clínicas

As variantes clínicas da doença foram determinadas com base no envolvimento cutâneo e/ou afecção visceral e compreendem as formas clínicas: localizada e sistêmica. Na forma sistêmica ocorre comprometimento difuso do tecido conectivo da derme que leva ao endurecimento e engrossamento da pele, transtornos vasculares importantes como fenômeno de Raynaud e envolvimento visceral, o que torna o prognóstico desfavorável. (SAMPAIO, 2000, p.365).

A Esclerodermia cutânea apresenta as formas clínicas em gotas, em placa ou morféia, linear ou em golpe de Sabre, segmentar e generalizada. A esclerodermia em gotas caracteriza-se por lesões em lentículas esclero-atróficas, de alguns milímetros de diâmetro localizadas no tronco

ou extremidades e deve ser diferenciado do líquen escleroso atrófico. A esclerodermia em placas é a mais comum, caracteriza-se por placas redondas ou ovais de bordas irregulares, endurecidas, superfície lisa, cor marfim que na fase ativa estão envolvidas por halo eritematoso, conhecido como anel lilás. Evolutivamente surgem atrofia e esclerose, diminuição ou ausência de folículos pilosebáceos e diminuição da sudorese. (SAMPAIO, 2000, p.365).

A esclerodermia generalizada é a forma cutânea mais severa da morfêia, com envolvimento disseminado da pele e músculos caracterizados por extensas placas semelhantes à morfêia, disseminadas e coalescentes que se inicia no tronco e posteriormente acomete os membros. Embora possa cursar com anticorpos antinucleares, deve ser diferenciada da esclerodermia sistêmica pela ausência de comprometimento sistêmico e do escleroderma. (SAMPAIO, 2000, p.365).

A esclerodermia segmentar caracteriza-se por áreas segmentares de atrofia e esclerose da pele que adere aos tecidos subjacentes ocasionando deformidades, geralmente a lesão é unilateral e, em decorrência do comprometimento muscular causa contratura e anquilose de extremidades. (SAMPAIO, 2000, p.365).

A esclerodermia é um tipo focal de doença que envolve a pele, tecido subcutâneo, e até mesmo basicamente a musculatura profunda e tendões. (BOTTONI, 2000, p.442).

É rara, sendo uma forma incomum de esclerodermia localizada, que normalmente aparece na segunda década de vida. (VERECKEN, 1998). As lesões são normalmente únicas e unilaterais e, as áreas de espessamento cutâneo mais freqüente são: os membros inferiores, seguidos dos membros superiores, região frontal da cabeça e parte anterior do tronco. A esclerodermia linear pode afetar as camadas mais profundas da pele e as estruturas subjacentes, sendo mais comum em crianças e adolescentes. Aqueles pacientes com idade de início mais tardia cursarão apenas com mínimas alterações e espessamento da pele. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

A grande maioria dos casos de esclerodermia linear em crianças são idiopáticos e se desenvolvem insidiosamente. Frequentemente o início pode ser percebido pela criança ou pelos pais, e frequentemente começa na pele acima da articulação tal como na porção medial do joelho, na porção lateral do quadril ou na fossa antecubital. A clínica inicial é frequentemente uma placa de morfêia. Com o tempo, a banda de fibrose se desenvolve e progride distalmente e proximalmente. Notadamente, isso pode desenvolver-se num período de meses a anos. Hiper - ou hipopigmentação desenvolve-se na pele da extremidade afetada, no dorso e o lado ipsilateral pode ser envolvido. Ocasionalmente, uma mancha desenvolve-se na face acima da têmpora ou próximo do olho ipsilateral. (BOTTONI, 2000, p.448).

As manifestações cutâneas são tipicamente bandas lineares de hipo - ou hiperpigmentação, sempre em distribuição assimétrica, envolvendo o tronco e extremidades. As lesões sempre acompanham o curso de um nervo periférico ou raiz espinhal e podem se assemelhar a vitiligo. Lesões mais antigas podem tornar-se escleróticas, endurecidas ou atróficas com coloração diferente de marfim ou amarelo. (BOTTONI, 2000, p.442).

A distribuição linear corresponde ao nervo ou zona. É sugerido uma ligação com os segmentos e sistema nervoso autônomo. As lesões são usualmente localizadas no local das junções dos segmentos ou ao longo das zonas de inervação radicular. (BLASZCZYK, 1996, p.142).

Em alguns casos, esclerodermia linear envolve preferencialmente tecidos profundos. Lesões desse tipo, envolvendo a extremidade inteira, são indiscutivelmente bem delimitadas e não tem cor de porcelana característica da esclerodermia. (BLASZCZYK, 1996, p.142).

Pode ser observado um comprometimento simultâneo dos membros superiores e inferiores, com lesões principalmente homo laterais. (FITZPATRICK, 1989, p.2037).

Quando a esclerodermia linear acomete a face ou couro cabeludo pode, em algumas ocasiões, ser bastante destrutiva e ter aparência de uma linha branca, descrita como em “golpe de

sabre”, devido seu aspecto, que se caracteriza por atrofia e a presença de um sulco ou depressão que se estende por debaixo da pele circundante, podendo afetar a língua e a boca. Nos casos severos, a atrofia pode estende-se causando uma hemiatrofia facial do lado afetado. (FITIZPATRICK, 1989, p. 2037).

A atrofia nas áreas de espessamento prévio torna-se mais evidentes com o tempo, induzindo desfiguração e deformidade articular. Especial característica é flexão contraída do quadril com escoliose e anquilose articular. (BLASZCZYK, 1996, p.142).

A forma linear raramente pode associar-se com anomalias da coluna vertebral, a mais comum das enfermidades é a espinha bífida oculta. (FITIZPATRICK, 1989, p. 2037).

Esse tipo de esclerodermia tem o potencial de causar sérias complicações, devido as áreas lineares de espessamento da pele poderem estender-se para músculos subjacentes na criança, o que pode retardar o seu crescimento de um braço ou perna afetado. Lesões extensas quando atravessam as articulações, podem limitar a mobilidade articular, a menos que esforços continuados através de fisioterapia sejam realizados. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

Devido a essa tendência de afetar articulações através do tecido conjuntivo frouxo causando contraturas, o primeiro especialista consultado é o cirurgião ortopédico. (BOTTONI, 2000, p.442).

Nas lesões lineares e em faixa afetando extremidades superiores incluindo as mãos, podem causar contraturas dos dedos e induzir algumas manifestações vasculares limitadas ao envolvimento das mãos, que difere do fenômeno de Raynaud verdadeiro nos pacientes com doença sistêmica. (BLASZCZYK, 1996, p.142).

Quando essa banda de tecido anormal ultrapassa a articulação e contraturas ocorrem intervenções cirúrgicas podem ser necessárias para mobilizar essa articulação. (BOTTONI, 2000, p.442).

Raramente pode aparecer calcinose no interior de uma lesão linear. (FITZPATRICK, 1989). A calcinose ou uma calcificação do tecido superficial não articular é um acometimento incomum das doenças reumáticas, que ocorre em tecidos alterados pela estrutura danificada, hipovascularização, ou hipóxia tecidual. (BOULMAN, 2005, p.805).

A calcinose, especialmente a cutânea é classificada em 4 tipos: idiopática ou primária, tumoral, metastática e distrófica. (JINNI, 2002, p. 1085).

A calcinose primária se refere a uma calcinose cutânea localizada observada sem nenhum processo inflamatório ou injúria. Ocorre a calcinose circunscrita e calcinose universal. (HAZEN, 1979, p.872).

A calcinose metastática surge quando um excesso de cálcio no sangue resulta em depósitos de sais de cálcio na pele. É particularmente comum no hiperparatireoidismo e hipervitaminoses. (HAZEN, 1979, p.872).

A calcinose distrófica é o tipo mais freqüente, ocorrendo secundariamente à desordens do tecido conectivo, inflamação, degeneração ou condições neoplásicas. Nestes casos os níveis de fósforo e cálcio encontram-se normais. (JINNI, 2002). A calcinose distrófica ocorre em 10% dos pacientes com esclerodermia, e usualmente inicia-se após 10 anos da manifestação da doença. (VERECKEN, 1998, p.594).

A calcificação é vista na pele e em tecidos subcutâneos, e mais raramente em tendões e músculos. A esclerodermia localizada acomete também o tecido subcutâneo e músculos, e existem poucos relatos de calcinose distrófica. Essas calcificações na maioria das vezes são limitadas à pele e tecido subcutâneo. (JINNI, 2002, p. 1085).

Na esclerodermia e na dermatomiosite as calcificações ocorrem como finas placas. Na esclerodermia as calcificações seriam limitadas à pele e ao tecido subcutâneo subjacente. Na dermatomiosite as calcificações podem acometer adicionalmente o plano muscular e, os

depósitos cálcicos podem aparecer nos planos fasciais intermusculares, achado raramente visto em outras doenças do tecido conjuntivo. (ROSA, 2006, p.6).

A etiopatogênese da calcificação em pacientes com níveis normais de fósforo e cálcio é desconhecida. Estudos sugerem que pode ser secundária a trauma ou dano tissular. (JINNI, 2002). Geralmente decorre da deposição de cristais de hidroxapatita, que podem ocasionar reação inflamatória e eventualmente ulceração e/ou infecção local. (PRADO, 2001, p.1380).

A calcinose pode envolver uma relativa área localizada ou pode ser generalizado, causando secundariamente atrofia muscular, contraturas articulares, e ulceração da pele, com episódios recorrentes de inflamação local ou infecção e complicações debilitantes. (BOULMAN, 2005). A calcinose muitas vezes pode ocasionar à expulsão do cálcio delimitado, assemelhando-se à “giz molhado” ou “pasta de dente”. (VEREECKEN, 1998, p.594).

2.4 Diagnóstico

Esclerodermia linear representa um diagnóstico clínico, daí a importância do reconhecimento da manifestação músculoesquelética no seu diagnóstico. (BOTTONI, 2000, p.447).

Ao exame físico tem-se que, o quadro clínico da esclerodermia linear é uma lesão única, unilateral, afetando os membros, particularmente as pernas, couro cabeludo e face. (JINNIN, 2001, p.1084).

No exame dermatológico percebemos o comprometimento da flexibilidade da pele, da sua capacidade de ser pregueada e deprimida, mostrando-se endurecida à palpação. Os exames complementares para confirmação diagnóstica constam de biópsia de pele e estudo histopatológico, exames radiológicos e sorológicos. (ESCLERODERMIA, 2006).

O estudo anatomopatológico da pele apresenta grande importância na confirmação diagnóstica da esclerodermia, além do que, através da graduação histológica proposta, pode-se mensurar a intensidade do envolvimento cutâneo na área estudada. (BARROS, 1997, p. 264).

Histologicamente as lesões das esclerodermias localizadas são indistinguíveis. (BOTTONI, 2000, p.447). O anatomopatológico da biópsia de pele pode auxiliar a determinar se a doença ainda está em fase ativa. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

A biópsia de pele da área afetada revela crescimento de fibras de colágeno na derme, com atrofia da epiderme, uma inflamação perivascular infiltrativa de linfócitos e raramente atrofia dos apêndices cutâneos. (JINNIN, 2001, p.1084).

Ultrassonografia, termografia, cintilografia, e numerosos testes sorológicos têm sido usados, com limitado sucesso na tentativa do diagnóstico da doença. (BOTTONI, 2000, p. 447).

Existem vários testes laboratoriais que podem ser realizados em pacientes com esclerodermia localizada que, quando alterados, auxiliam a determinar a atividade da doença e quanto extensa e prolongada esta pode se tornar. Estes exames laboratoriais incluem o número de eosinófilos no sangue, e em especial na fascíte eosinofílica e a quantidade de imunoglobulinas séricas. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

Um número grande de anormalidades sorológicas incluindo ANA, fator reumatóide, e Von Willebrand têm sido correlatados com essa doença. (BOTTONI, 2000, p.447).

De maneira similar a uma doença do tecido conjuntivo, auto-anticorpos circulantes têm sido detectados. É o caso do anticorpo anticentrômero. Esse anticorpo reconhece determinantes antigênicos situados na “cintura” não-genética do cromossomo, seu aparecimento é precoce e tem-se uma seleção positiva para os pacientes com a forma localizada da doença. (SKARE, 1999, p. 110).

Contrariamente a descrições anteriores, o FAN tem sido encontrado em pacientes com as formas localizadas da doença. Alguns autores usando substrato de células HeLa encontraram FAN positivo em 50% dos pacientes com morfêia e em 67% dos pacientes com esclerodermia linear. (SKARE, 1999, p. 110).

Vale ressaltar estes exames não são específicos para a esclerodermia localizada e podem estar alterados em outras doenças. Os auto-anticorpos que são comumente detectados na esclerose sistêmica, geralmente são negativos na esclerodermia localizada. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

Devido à semelhança clínica, exames sorológicos específicos para excluir infecção por *B. burgdorferi*, devem ser realizados nas zonas endêmicas da doença de Lyme (América do Norte e Europa). (FITZPATRICK, 1999, p. 276).

Na esclerodermia localizada a ultrassonografia pode ser usada para avaliar o espessamento da pele: que diminui reativamente a regressão e aumenta a progressão da lesão. (BLASZCZYK, 1996, p.149).

Com o uso do Doppler fluxometria é possível avaliar a microcirculação da pele lesada. (BLASZCZYK, 1996, p.149).

A tomografia computadorizada (TC) tem se mostrado bastante útil na evolução do envolvimento muscular e na determinação do seu prognóstico. (JINNI, 2001, p. 1085).

2.5 Diagnóstico Diferencial

Não é difícil o reconhecimento da esclerodermia localizada típica. O diagnóstico clínico pode, entretanto, ser dificultado especialmente na diferenciação de condições esclerodérmicas

parecidas, tais como: distrofia facial congênita (síndrome da pele “dura”), porfiria esclerodermiforme e escleromiosites. (BLASZCZYK, 1996, p.149).

O diagnóstico diferencial das formas localizadas envolve, dentre outras situações mórbidas, a atrofia branca, expressão clínica de diferentes desordens, tais como oclusão completa ou parcial de vasos cutâneos, resultando em área isquêmica, focal e hipocrômica. (SAMARA, 1985, p. 373).

O diagnóstico diferencial além do ES (Esclerodermia Sistêmica Difusa e Limitado-CREST), onde se tem alterações vasculares ao nível de pele e vísceras, deve ser feito em relação ao Escleredema neonatal, que se caracteriza por induração difusa, não edematosa, do tecido conjuntivo, rapidamente evolutiva, e à necrose adiposa do subcutâneo. (SAMARA, 1985, p. 373).

2.6 Tratamento

O tratamento da esclerodermia varia de acordo com o paciente, a forma clínica apresentada e a fase evolutiva da enfermidade. É importante tentar reconhecer em cada paciente o diagnóstico da forma de apresentação clínica e o estadiamento evolutivo das alterações cutâneas e viscerais. (MARQUES NETO, 1994, p.227).

A esclerodermia em ambos os casos de formas sistêmicas e cutâneas, representa uma doença com poucas formas efetivas de tratamento. (HAZEN, 1982, p.367).

A maioria das tentativas terapêuticas desenvolvidas, quase sempre obtém resultados muito controversos e, portanto, insatisfatórios, sempre objetivando a neutralização dos dois mecanismos básicos de lesão: a isquemia tecidual progressiva, decorrentes da endarterite proliferativa, e a fibrose de tecidos moles, responsáveis pela inelasticidade tecidual e diminuição da capacidade funcional dos diferentes aparelhos e sistemas. (MARQUES NETO, 1994, p. 227).

O tratamento da esclerodermia, medicalmente, tem tido um grande insucesso. A história natural da esclerodermia linear é extremamente variável, e o uso de inúmeras drogas incluindo antiinflamatórios e agentes imunossupressores não tem demonstrado eficácia consistente. (BOTTONI, 2000, p.448).

Devido a sua causa ser desconhecida, o tratamento da esclerose sistêmica é difícil e representa um grande desafio para os clínicos. As terapias são direcionadas para melhorar a circulação sanguínea periférica com uso de vasodilatadores e antiagregantes plaquetários, para prevenir a síntese e a liberação de citocinas prejudiciais com drogas imunossupressoras, e para inibir ou reduzir a fibrose com agentes que reduzem a síntese de colágeno ou aumentam a produção de collagenase. (SAPADIN, 2002, p.99).

Dentre as opções terapêuticas para o tratamento da esclerodermia incluem-se vasodilatadores: (bloqueadores do canal de cálcio – nifedipina), inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, losartan) e prostaglandinas; drogas imunossupressoras (methotrexate, ciclosporina e ciclofosfanida); agentes antifibróticos (D-penicilamina, colchicina e interferon gama)). (SAPADIN, 2002, p.99).

Relatos preliminares de novas terapias para a esclerose sistêmica têm sido considerados. Incluem-se aí minociclina, transplante pulmonar, transplante de células tronco e talidomida. (SAPADIN, 2002). Recentemente desenvolveu-se uma nova fototerapia ultravioleta A, para lesões escleróticas na esclerose sistêmica. Este tratamento tem um bom resultado na lesão esclerótica devido à inibição da indução da produção de colágeno pelos fibroblastos da derme. (YAMAMOTO, 2002, p.114).

O tratamento da esclerodermia localizada ainda é insatisfatório, embora alguns medicamentos possam alterar a progressão da doença. As melhoras correlacionadas a várias medicações podem, na verdade decorrer da evolução normal da doença. (SAMPAIO, 2000, p.367).

Entre os diversos tratamentos que têm sido testados e descritos para o tratamento da esclerodermia têm-se: colchicina, aminobenzoato de potássio, corticóides tópicos e orais e agentes imunossupressores e imunomoduladores. (HAZEN, 1982). Incluíram-se também depressores do fosfato, sulfato de hidroxiclороquina, probenecide, hidróxido de alumínio, difosfonados, etilenodiamino de sódio e ácido tetraacético. Não foi observado melhora das lesões com a introdução da vitamina E, vitamina A, ouro e prostaglandinas. (SAMPAIO, 2000).

O calcitriol e o calcipotriene (análogos da vitamina D) têm sido usados para o tratamento da psoríase e da esclerodermia. Ambos os componentes tem um receptor similar de ligação e afinidade, entretanto o calcipotriene é menos potente e tem menos efeitos no metabolismo do cálcio. (SAPADIN, 2002, p.103).

Na fase inflamatória precoce, indicam-se cremes, curativos oclusivos ou infiltração com corticosteróides e eventualmente cremes de heparina ou heparinóides. Na fase esclerótica, pode-se usar, com finalidade de lubrificação, cremes emolientes. (SAMPAIO, 2000, p.367).

A triancinolona intralesional, 5mg/ml, uma vez ao mês por 3 meses conseguiu melhorar ou parar a progressão da morféia e da esclerodermia localizada em golpe de sabre. (SAPADIN, 2002, p.103).

Nas formas extensas as drogas mais utilizadas são: D-penicilamina (300 a 1200mg/dia), asatiacósido (60mg/dia), colchicina (0,5 a 1,5 g/dia), vitamina E (100 a 400 mg/dia), fenitoína (300 a 400mg/d), POTABA, corticosteróides sistêmicos; os antimaláricos têm sido utilizados isoladamente ou combinados com resultados tanto favoráveis quanto desfavoráveis. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

A D-penicilamina diminui a ligação de novas fibras de colágeno produzidas, diminuindo a contratura pelo colágeno. Tem tido também uma ação antiinflamatória e tem tido sucesso definitivo no tratamento da doença. (BOTTONI, 2000, p.449).

O uso do methotrexate isolado ou em conjunto com corticoesteróides parece conseguir restringir crianças com atividade severa, e incapacitante da doença. (SAPADIN, 2002, p.103).

Uma nova linha de abordagem terapêutica se abre com a verificação de que transplantes intradérmicos de fibroblastos heterólogos normais são capazes de interferir no estado funcional dos fibroblastos esclerodérmicos, reduzindo a expressão fenotípica de hiperprodução do colágeno. A redução da fibrose se observa clinicamente através da melhora da pigmentação e elasticidade da pele. (MARQUES NETO, 1994, p. 230).

O tratamento não farmacológico da calcinose é geralmente aceito como tratamento padrão para prevenir ou reduzir calcinoses. Esse tratamento é prejudicado por uma falta notável de ensaios clínico controlados. (BOULMAN, 2005, p.808).

Warfarina, colchicina, probenecide, bifosfonatos e diltiazem vêm sido tentados com vários sucessos. A excisão cirúrgica pode ser benéfica para lesões extensas, e lesões menores podem ser efetivamente tratadas com dióxido de carbono (CO₂) e terapia com laser. Minociclina, hidróxido alumínio, e salicilato representam opções de tratamento adicional. (BOULMAN, 2005, p.808).

A injeção intralesional de corticóides pode ser efetiva no controle e palição da calcinose com redução da inflamação secundária. (BOULMAN, 2005, p.808).

A fisioterapia e a cirurgia podem ser necessárias nos casos de envolvimento muscular e na presença de contraturas e anquiloses. (ESCLERODERMIA, 2006).

No momento, o diagnóstico precoce, suporte de cuidado, e fisioterapia combinada com intervenção cirúrgica ortopédica precoce para diminuir contraturas articulares e fibrose perineural são o regimento mais eficaz de tratamento. (BOTTONI, 2000, p.449).

2.7 Prognóstico

A esclerodermia linear tem o potencial de causar sérias complicações. As áreas lineares de espessamento da pele podem estender-se para músculos e tecidos subjacentes na criança, o que pode retardar o crescimento de um braço ou perna afetado. As alterações da superfície cutânea são: espessamento e alterações da coloração da pele. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

Por mais que a resolução espontânea seja possível, a doença pode causar disfunção severa (atrofia muscular), cosmética (estigmatizante) e incapacidade, particularmente em crianças na fase de crescimento. (SAPADIN, 2002, p.103).

Lesões extensas de esclerodermia linear, quando atravessam as articulações, podem limitar a mobilidade articular. A menos que esforços continuados no sentido de manter uma boa amplitude de movimento das articulações afetadas através da fisioterapia sejam realizados, estas complicações podem se tornar permanentes. E, observa-se que naqueles pacientes com idade de início mais tardio, cursarão apenas com mínimas alterações e espessamento da pele. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

A esclerodermia linear permanece em atividade por dois a cinco anos, porém raramente pode ser mais duradoura. Por vezes, alguns pacientes apresentam recorrência após um período de aparente inatividade da doença. Isto é mais freqüente em pacientes com esclerodermia em “golpe de sabre”. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

Outras complicações podem ser observadas na esclerodermia localizada, 10 a 20% desenvolvem dores articulares durante o curso da doença. A dor não fica limitada às articulações situadas abaixo da pele acometida, e pode envolver inúmeras articulações, como joelhos, punhos e a coluna vertebral. Ocasionalmente, esta complicação precede o espessamento da pele, causando considerável confusão com a artrite reumatóide. Por fim, as dores articulares regredem, mesmo ocorrendo um novo espessamento da pele. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

Como regra geral, paciente com esclerodermia localizada não apresenta acometimento de órgãos internos, o que melhora bastante seu prognóstico. (ESCLERODERMIA linear, 2005). A progressão da esclerodermia linear para a forma sistêmica raramente ocorre. (BOTTONI, 2000, p.442).

Todas as formas de esclerodermia localizada podem envolver completamente até a cura. As lesões de morfêia podem deixar graus variáveis de hiper- ou hipopigmentação e atrofia; a esclerodermia linear pode deixar contraturas e atrofia. (SKARE, 1999, p.115).

Assim como regra geral, a esclerodermia localizada é uma doença auto-limitada. Às vezes, lesões novas podem aparecer, mas, ao final, a doença regride. Uma provável exceção à regra é a esclerodermia “em golpe de sabre”, que pode apresentar um curso imprevisível e se tornar ativa novamente anos após ter aparecido. (ESCLERODERMIA linear, 2005).

3. Objetivo:

O presente estudo visa relatar um caso raro de uma paciente jovem, do sexo feminino, com Esclerodermia Linear com Calcinose atendida no ambulatório de reumatologia da UFPA na FSCMPa;

Tem por finalidade ainda, a revisão de literatura da Esclerodermia Linear associada à calcinose.

4. Paciente e metodologia

Paciente: paciente do sexo feminino, 30 anos, em acompanhamento no serviço de dermatologia da FSCMPa e encaminhada ao serviço de reumatologia da UFPA na FSCMPa.

Métodos: entrevista com a paciente, sendo realizada anamnese detalhada, exames clínicos geral, dermatológico e reumatológico minuciosos.

Os exames complementares (sangue, urina, radiografias, densitometria e biópsias cutâneas) foram realizados na FSCMPa, considerando como normais os parâmetros pré fixados no laboratório Jayme Aben Ather deste hospital e quanto às biópsias cutâneas, estas foram laudadas pelos patologistas do serviço de Dermatologia da FSCMPa e do laboratório Paulo Azevedo.

5. Relato do caso

Identificação

MDBS, sexo feminino, 30 anos, parda, casada, católica, dona do lar, natural do Pará e procedente de Nova Timboteua, segundo grau completo.

Data da anamnese: 20 de novembro de 2005.

Queixa principal

Mancha em perna esquerda.

História da doença atual

A paciente relatou que aos 16 anos de idade iniciou um quadro de lesão em linha, de coloração branca, pruriginosa e descamativa (aos atritos) na face posterior do tornozelo esquerdo, que com o tempo foi ascendendo até a coxa. Refere que esta “lesão” evoluiu com vermelhidão e posteriormente depressão linear com drenagem de secreção líquida. Relata que a “lesão” era bastante pruriginosa e dolorosa. Referiu que em meados de 2001(há cinco anos) apresentou pápulas eritematosas tipo alergia, nos membros superiores, e posteriormente acometendo a face e as pernas (áreas expostas ao sol), poupando tronco e coxas, associado a prurido intenso. Refere que após o uso de dexametasona comprimido e injetável obteve melhora e procurou atendimento dermatológico na FSCMPA em 13 de setembro de 2001, onde foi solicitado exames bioquímicos (hemograma, VHS, uréia, creatinina, urina, proteinúria de 24h, TGO, TGP, FAN, anti-Ro/SSA e outros) e biópsia da lesão com histopatológico sendo diagnosticado Lúpus Eritematoso. Foi instituído como tratamento o uso de hidroxicloroquina (Plaquinol) 400mg/dia e protetor solar 60 fps.

Evoluiu posteriormente com artralgia generalizada, principalmente nos membros superiores e coluna cervical e fraqueza muscular proximal. Em novembro de 2001 teve um episódio de inflamação da lesão dos membros inferiores. Foi solicitado nova biópsia da área do vesperílio (evidenciando-se presença de depósitos de cálcio) e exames laboratoriais, e foi referenciada para a reumatologia, onde foi adicionado ao tratamento deflazacort 6mg/dia.

Em junho de 2002 a paciente apresentava melhora da lesão em membro inferior esquerdo e sem lesões novas em face ou membros. Em setembro houve melhora importante do quadro com atrofia cicatricial da lesão blascolinear somando 3 pontos eritematosos em todo os 63cm da extensão. Em dezembro do mesmo ano iniciou um quadro de dor na fossa poplíteia evoluindo com dificuldade para a extensão da perna, atrofia linear profunda, eritema e edema peritenovial. Foi solicitado RX do joelho com diagnóstico de presença de calcificação em partes moles foi prescrito AINH'S (diclofenaco de sódio 50mg). Foi encaminhado para fisioterapia, evoluindo com melhora da movimentação em fevereiro de 2003.

Em dezembro de 2003 houve aparecimento de pápulas esbranquiçadas, endurecidas sobre lesão linear da perna esquerda sugestivas de calcinose. Foi adicionado Prednisona.

A partir dessa data ficou em acompanhamento pelo serviço de reumatologia da FSCMPA. Através da anamnese e do exame físico instituiu-se o diagnóstico de Esclerodermia linear com calcinose. A hidroxicloroquina e os outros medicamentos foram suspensos e substituídos pela D-Penicilamina 250mg/dia (com jejum 2h antes e após a medicação). A paciente relatou que a partir desse momento a lesão clareou, reduziu a retração no tecido celular subcutâneo e houve considerável redução do prurido. Relata um aumento da calcinose, que passou a se manifestar como pequenos nódulos, visíveis, dolorosos à palpação e que acompanhavam o trajeto da lesão linear. Foram realizadas radiografias dos membros inferiores com ênfase na calcinose e uma nova biópsia da lesão. Posteriormente foi encaminhada para o serviço de cirurgia geral, para a retirada das calcificações. Atualmente encontra-se com quadro dermatológico evoluindo com melhora progressiva, em uso da D-Penicilamina, aguardando a marcação da consulta em serviço cirúrgico, para excisão dos focos de calcinose.

Exames realizados:

13/09/2001:

Biópsia de lesão em membro inferior esquerdo;

Descrição: lesão em placa eritemato-descamativa com áreas atróficas, linear em face posterior de membro inferior esquerdo.

Impressão diagnóstica: Lúpus Eritematoso, doença mista do tecido conjuntivo? Erupção lúmica?

Diagnóstico provável: Lúpus Eritematoso;

18/10/2001:

Hemograma: série vermelha com valores normais;

VHS, uréia e creatinina, PCR, α 1 glicoproteína ácida, CH50, C3, C4: dentro dos valores de referência;

VDRL: não reator;

Pesquisa de FAN: negativo.

20/11/2001:

Laboratoriais: normais exceto ALT e AST.

Biópsia: Lúpus eritematoso

27/02/2002

Biópsia de lesão no membro inferior esquerdo;

Descrição: lesão em placa eritemato-descamativa com áreas atróficas, linear em face posterior de membro inferior esquerdo.

Resultado (laudo 142/02): epiderme com hiperqueratose ortoceratótica, tampões córneos, atrofia em áreas e escamatização da interface. Espessamento da membrana basal. Vasos capilares superficiais espessados, de aspecto hialino. Conjuntivo dérmico com áreas homogêneas, acidófilas e edema intersticial. Atrofia do subcutâneo com presença de áreas claras, pseudocísticas e outras de colagenização. Infiltrado inflamatório mononuclear, linfocitário

predominante, perivascular, dermo-hipodérmico. Adicionalmente observa-se depósito de material basofílico grosseiro representativo de cálcio.

Diagnóstico provável: Lúpus eritematoso;

Biópsia de lesão de membros superiores;

Descrição: pápulas eritematosas com secreção esbranquiçada na região central, distribuídas em membros superiores.

Resultado (laudo 143/02): epiderme com discretos focos de paraceratose, espongiose e acantose. Na derme superficial observa-se infiltrado inflamatório mononuclear perivascular, de pequena monta, bem como pequenos depósitos de material fibrinóide.

Diagnóstico: Dermatite Espongiótica; Dermatite Superficial.

04/02/2003:

USG abdominal total: sem alterações;

Ecocardiograma: dentro dos padrões da normalidade;

17/11/2003:

Urina EAS: sem alterações;

Proteinúria de 24h: dentro da normalidade;

Glicemia em jejum, potássio, Colesterol, triglicerídeos, HDL, VLDL, LDL, TGO, CPK, fosfatase alcalina: dentro dos padrões de normalidade;

Pesquisa de FAN: negativo; .

Pesquisa de anti-Ro/SSA e antiLa/SSB: negativos;

Fator reumatóide: negativo;

Hemograma completo: sem alterações;

Radiografia de tórax: sem anormalidades;

Radiografia de membro inferior esquerdo: imagens hipotransparentes em tecido celular subcutâneo e fâscias musculares adjacentes;

28/11/2003:

- Densitometria óssea: osteopenia na coluna lombar e osteopenia no fêmur proximal direito;

28/03/2005:

Hemograma, VHS, PCR, TGO, TGP, Fosfatase alcalina, urina EAS, proteinúria de 24h: dentro dos valores normais de normalidade;

Eletroforese de proteínas: sem alterações;

12/11/2005:

Hemograma, VHS, PCR, eletroforese de proteínas, TGO, TGP, fosfatase alcalina: sem alterações;

16/12/2005:

RX de membros inferiores: Estrutura óssea conservada; superfície e espaço articulares íntegros; ausência de sinais de fratura; calcificações grosseiras nas partes moles da face medial da coxa e perna esquerda.



Fig.1



Fig.2

Radiografia simples do membro inferior esquerdo (coxa e perna), evidenciando focos hipotransparentes em pele, tecido celular subcutâneo e músculos, compatíveis com calcificações ectópicas (calcinose).

22/02/2006:

Biópsia de lesão em membro inferior esquerdo:

Resultado: fragmento de pele com retificação da epiderme por perda das cristas interpapilares. Na derme, moderado infiltrado inflamatório perivascular, perianexial e em focos intersticiais constituído por linfócitos, plasmócitos e macrófagos, e em especial na junção dermo-subcutânea. As glândulas exócrinas estão hipotróficas e com escassos adipócitos rodeando-as. Os feixes colágenos na derme reticular mostram-se moderadamente espessados, homogeneizados, hipocelulares e hipereosinofílicos. Presença de substituição parcial e focal do tecido celular-subcutâneo por colágeno hialinizado.

Conclusão: Achados histológicos compatíveis com Morphea (esclerodermia circunscrita).



Fig. 3

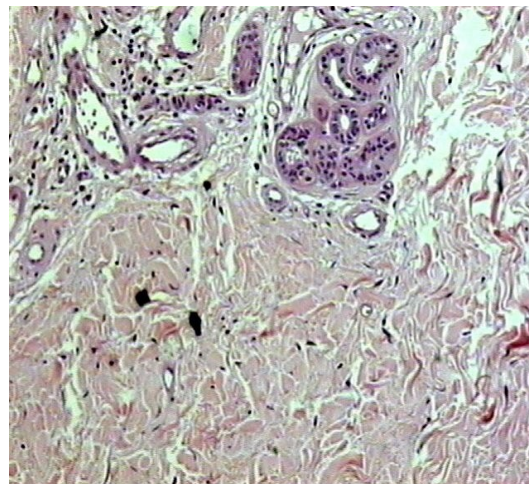


Fig. 4

Na derme, moderado infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Glândulas exócrinas estão hipotróficas e com escassos adipócitos. Presença de substituição parcial e focal do tecido celular-subcutâneo por colágeno hialinizado.

Antecedentes mórbidos pessoais

Apresentou doenças da quadra infantil como varicela e caxumba. Possui rinite alérgica. Nega etilismo e tabagismo.

Antecedentes mórbidos familiares

Mãe fez tireoidectomia, pai falecido por acidente automobilístico. Tia materna falecida de Câncer de pâncreas. Desconhece demais morbidades dos familiares.

Exame físico geral

Paciente consciente e orientada no tempo e espaço, normossômica, normolínea, bom estado nutricional, aparenta a idade real, fáscies atípicas, eupneica, normocárdica, atitude erecta normal, eubásica, mucosas normocoradas e normohidratadas, acianótica, anictérica e afebril ao toque. Unhas de coloração rósea, forma, resistência, espessuras e cutícula normais. Pêlos de implantação normal, tonalidade castanho, quantidade mediana, turgor sedoso, consistência mole. Ausência de linfadenopatias. Peso 50 kg, estatura 1,60m, PA110/80mmHg.

Pele com: cor, umidade, brilho, oleosidade, elasticidade normais. Observou-se lesão linear de disposição longitudinal, atrófico-cicatricial ao longo de todo o membro inferior esquerdo, com pontos de aproximadamente 0,5 cm de diâmetro, endurecidas, de consistência pétrea, distribuídas ao longo da lesão em especial na porção distal da coxa esquerda e fossa poplíteia (calcinose).



Fig. 5: Lesão longitudinal em coxa esquerda, com padrão esclero – atrófico.



Fig. 6:



Fig. 7

Lesão longitudinal, iniciando em raiz de coxa esquerda de aproximadamente de 10 cm de diâmetro, estendendo-se até perna esquerda e calcâneo, com redução discreta do diâmetro,

apresentando zonas esclero-atróficas, com retração do tecido celular subcutâneo e musculatura subjacente.



Fig. 8: Lesão longitudinal em coxa e região poplíteia de membro inferior esquerdo com focos de calcinose.

Exame físico especial

- Aparelho respiratório: inspeção, palpação e percussão sem alterações. Na ausculta presença de murmúrio vesicular presente sem ruídos adventícios.
- Aparelho circulatório: inspeção, palpação, percussão sem alterações. Na ausculta presença de bulhas normofonéticas em 2 tempos sem sopros.
- Aparelho digestivo: inspeção e palpação sem alterações. Na ausculta presença de ruídos hidroaéreos. Abdômen indolor à palpação superficial e profunda, ausência de massas palpáveis.
- Aparelho locomotor, endócrino, gênito-urinário e nervoso: dentro dos padrões da normalidade.

6. Discussão

Segundo relatos na literatura a esclerodermia linear é um tipo raro de esclerodermia localizada, que normalmente aparece na segunda década de vida, e é mais comum no sexo feminino. (VERECKEN, 1998, p.594).

No primeiro relato da literatura de esclerodermia linear com calcinose, tem-se um paciente do sexo masculino e os sintomas surgiram tardiamente em relação aos relatos posteriores. (HAZEN, 1979, p.872). A paciente do estudo iniciou o quadro aos 16 anos de idade.

A calcinose distrófica ocorre em menos de 10% dos pacientes com esclerodermia linear, principalmente após 10 anos de evolução da doença. (VERECKEN, 1998, p.594). A paciente do estudo apresentou a calcinose dentro do período esperado.

Nos estudos de VERECKEN (1998) foi observado que a biópsia de pele da área afetada revelou esclerose com atrofia da epiderme e raros apêndices cutâneos. De acordo com o laudo histopatológico da biópsia, realizado na paciente há confirmação em definitivo do diagnóstico de esclerodermia linear. Foi pela presença das mesmas alterações histológicas descritas pelo autor.

Nos estudos do JINNIN (2001), VERECKEN (1998) e HAZEN (1979) uma das manifestações observadas foi a lesão ulcerativa no membro afetado. No presente caso não ocorreu esta alteração.

Comparando com o estudo de YAMAMOTO (2002) houve semelhança nas manifestações clínicas do presente caso, tais como: acometimento da região posterior do membro inferior esquerdo, evoluindo com atrofia do mesmo após processo inflamatório, desencadeado inicialmente por uma hiperemia, e também presença posteriormente de calcinose distrófica no tecido lesado.

O diagnóstico clínico de esclerodermia localizada é realizado com base nas características dermatológicas da lesão cutânea. O diagnóstico pode ser confirmado com o estudo histopatológico das lesões e pesquisa de anticorpos antinucleares. As alterações histopatológicas são comuns aos vários tipos semelhantes às encontradas na esclerodermia sistêmica. A biópsia deve ser realizada preferencialmente nas áreas indicativas de atividade, onde ocorre deposição de colágeno novo na derme e tecido celular subcutâneo. (SAMPAIO, 2000, p.367).

O diagnóstico clínico de esclerodermia localizada é realizado com base nas características dermatológicas da lesão cutânea. O diagnóstico laboratorial abrange o estudo histopatológico das lesões e pesquisa de anticorpos antinucleares. As alterações histopatológicas são comuns aos vários tipos semelhantes às encontradas na esclerodermia sistêmica. A biópsia deve ser realizada preferencialmente nas áreas indicativas de atividade, onde ocorre deposição de colágeno novo na derme e tecido celular subcutâneo. (SAMPAIO, 2000, p.367).

Observa-se que no estudo de Bottoni (2000), alguns pacientes responderam bem ao uso de D-penicilamina. Entretanto a resposta verificada pode ter sido a progressão natural da doença. A doença em alguns pacientes progrediu rapidamente, com deformidade cosmética e contratura articular, requerendo em alguns casos de amputação cirúrgica. (BOTTONI, 2000, p.449).

No caso descrito houve melhora significativa com o uso da D-Penicilamina na lesão da pele, com melhora das remissões de processos inflamatórios, contudo não se conseguiu evitar a progressão da calcificação.

Como mostra o estudo de YAMAMOTO (2002) não há um tratamento específico para a esclerodermia linear com calcinose cutânea. Atualmente dentre as novas terapias empregadas a que mostrou um bom resultado foi a fototerapia UVA, que estará sendo empregada posteriormente em seus pacientes. Neste caso a paciente já foi encaminhada para um serviço de pequena cirurgia para excisão dos focos de calcinose. No momento aguarda vaga no SUS para se submeter a este procedimento.

VEREECKEN (1998) acredita que esses pacientes têm que ser monitorados periodicamente, devido à associação rara, mas possível com outras doenças do tecido conjuntivo, e também pela possibilidade do aparecimento do carcinoma de células escamosas e de ulcerações crônicas de pele. De fato, a paciente em estudo tem sido rebiopsiada com periodicidade para acompanhamento tanto da atividade de doença, resposta terapêutica e em especial para descartar a possibilidade de transformação carcinomatosa.

7. Conclusão

Após a revisão da literatura e o detalhado estudo do caso apresentado, constatou-se que:

I - A esclerodermia linear associada à calcinose é uma entidade clínica extremamente rara.

II – Não houve correlação com positividade de autoanticorpos.

III – As lesões cutâneas sugestivas de EL devem ser biopsiadas periodicamente, visando acompanhar as modificações histológicas evolutivas típicas da doença.

IV – Em virtude da raridade da forma doença, (apenas quatro relatos prévios) não existe uma modalidade terapêutica bem estabelecida, sendo que, presente caso a D-penicilamina mostrou eficácia relativa, exceto quanto a calcinose.

8. REFERÊNCIAS

ALVORADO, D.E.F; VALERIO, J.A.E.; **Linear Scleroderma em coup de Sabre and Brain Calcification: Is there a Pathogenic Relationship?.** The Journal of Rheumatology. v.30, n.12, p.2724-2725. 2003.

ANDRADE, L.E.C; LESER, P.G. **Auto-anticorpos na Esclerose sistêmica.** Revista Brasileira de Reumatologia. v.44, n.3, p.215-221, maio/jun. 2004.

BARROS, P.D.S.; OLIVEIRA, R.N.; MARQUES NETO, J.F.; ZOLLNER, R.L. **Perfil de auto anticorpos na esclerose sistêmica.** Revista Brasileira de Reumatologia. v. 35, n.3, p. 125-129, maio/jun. 1995.

BLASZCZYK, M.; JANNINGER, C.K.; JABLONSKA, S. **Childhood Scleroderma and Its Peculiarities.** Cutis. v.58, p.141-150, 1996.

BOTTONI, C.R.; REINKER, K.A; GARDNER, R.D.; PERSON, D.A. **Scleroderma in Childhood: a 35-year History of Cases and Review of Literature.** Journal of Pediatric Orthopaedics. v.20 p. 442-449, 2000.

BOULMAN, N.; SLOBODIN, G.; ROSENBAUM, M.; ROSNER, I. **Calcinosis in Rheumatic Diseases.** Seminars in Arthritis and Rheumatism. v.34, p.805-812, 2005.

BOYLE, J.A.; BUCHANAN, W.W. **Reumatologia Clínica.** Rio de Janeiro: Marin, 1972. p. 491-500.

COSSERMELLI, W. **Reumatologia Básica.** São Paulo: Sarvier, 1972. p. 75-86.

ESCLERODERMIA. Disponível em: < http://www.brasilmedicina.com.br/especial/check_print.asp > Acesso em: 09 de Maio de 2006.

ESCLERODERMIA linear. Disponível em: < <http://www.reumatologia.com.br/doe12.htm#localizada> > Acesso em: 01 de Dezembro de 2005.

FITZPATRICK, T.B.; EISEN, A.Z.; WOLF, K.; FREEDBERG, I.M.; AUSTIN, K.F. **Dermatologia em Medicina Geral**. 3 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamérica S.A., 1988. p.2035-2045.

HAZEN, P.G; ASKARI, A. **Localized Scleroderma with Cutaneous Calcinosis**. Archives of Dermatology. v.115, p.871-872, july. 1979.

_____; WALKER, A.E.; CARNEY, J.F.; STEWART, J.J. **Cutaneous Calcinosis of Scleroderma**. Archives of Rheumatology. v.118, p.366-367, may. 1982.

JINNIN, M.; IHN, H.; ASANO, Y.; YAMANE, K.; YASAWA, N.; TAMAKI, K. **A case of linear scleroderma with muscle calcification**. British Journal of Dermatology. n. 146, p. 1084-1086, outubro. 2001.

MARQUES NETO, J.F. **Perspectivas terapêuticas para a esclerodermia**. Revista Brasileira de Reumatologia. v.34, n.5, p.227-231, set/out. 1994.

MOREIRA, C.; CARVALHO, M.A.P. **Noções Práticas de Reumatologia**. 2.ed. Belo Horizonte: Health, 1998. p.497-511.

PRADO, F.C.; RAMOS, J.; VALE, J.R. **Atualização Terapêutica**. 20. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001. p.1209-1211.

ROSA, A.C.F.; COSTA, E.N.; MACHADO, M.M.; ROCHA, V.L.; SERNIK, R.A.; NUNES, R. A.; LEMES, M.S.; GOMIDE, L.M.P.; ALBIERI, A.D.; SANTOS JÚNIOR, R.C.; BARROS, N.; CERRI, G.G. **Calcinose peritendínea do Tendão Calcâneo associada a dermatomiosite: correlação entre radiografia convencional, ultra-sonografia, ressonância magnética e macroscopia cirúrgica.** Revista Brasileira de Radiologia. v.39, n.1, p.1-8, fevereiro. 2006.

SAMARA, A.M. **Medicina Interna Reumatologia.** São Paulo: Sarvier, 1985. p. 373-376.

SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E.A. **Dermatologia.** 2 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000. p. 364-367.

SAPADIN, A.N.; FLEISCHMAJER, R. **Treatment of Scleroderma.** Arch Dermatol. v.138, p.99-105, jan. 2002.

MAYES, M.D. **Scleroderma: na overview,** Detroit. Disponível em: [em: < http://www.scleroderma.org](http://www.scleroderma.org) Acesso em: 09 de Maio de 2006.

SKARE, T.L. **Reumatologia Princípios e Práticas.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 109-125, 298-299.

VEREECKEN, P.; STALLENBERG, B.; TAS, S.; DOBBELEER, G.; HEENEN, M. **Ulcerated Dystrophic Calcinosis Cutis secondary to localized Linear Scleroderma.** Int. J. Clin. Pract. v.52, n.8, p. 593-594, November/December. 1998.

YAMAMOTO, A.; MORITA, A.; SHINTANI, Y.; SAKAKIBARA, S.; TSUJI, T. **Localized Linear Scleroderma with Cutaneous Calcinosis.** Journal of Dermatology. n. 29, p. 112-114, fevereiro, 2002.

YOSHINARI, N.H.; BONFÁ, E.S.D.O. **Reumatologia para o Clínico.** São Paulo: Rocca, 2000. p.57-58.

APÊNDICES

APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente **Termo de Consentimento**, declaro que fui informado(a) de forma clara, detalhada e por escrito, da justificativa, dos objetivos e dos procedimentos da pesquisa intitulada “Esclerodermia linear com calcinose: relato de caso e revisão de literatura ”.

Fui informado (a) ainda:

- a) Da liberdade de participar ou não da pesquisa, tendo assegurado essa liberdade sem quaisquer represálias atuais ou futuras, podendo retirar meu consentimento em qualquer etapa do estudo sem nenhum tipo de penalização ou prejuízo;
- b) Da segurança de que não serei identificado (a) e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade, a proteção da minha imagem e a não estigmatização;
- c) Da liberdade de acesso aos dados do estudo em qualquer etapa da pesquisa;
- d) Da segurança de acesso aos resultados da pesquisa.

Nestes termos e considerando-me livre e esclarecido(a), consinto em participar da pesquisa proposta, resguardando aos autores do projeto a propriedade intelectual das informações geradas e expressando a concordância com a divulgação pública dos resultados.

Belém/PA: ____/____/____

Assinatura do participante

ANEXOS

ANEXO A – INSCRIÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



**GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Belém, 13 de Janeiro de 2006.

O Projeto "ESCLERODERMIA LINEAR COM CALCINOSE - RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA".

Foi entregue no CEP/FSCMPA, no dia 13.01.2006, com o número de protocolo 028 para ser analisado.

Atenciosamente,

.....
**Dra Maria Yêda Siso de Oliveira
Coordenadora Acadêmica/FSCMPA**

**end.: Rua Oliveira Belo, 395 – Umarizal – Fones Fax : (91) 4009.2264 / 4009.2221(*)
CEP: 66.050-380 – CNPJ : 049.293.45/0001-85 – Belém – Pa.**

ANEXO B: TERMO DE APROVAÇÃO DO ANTE-PROJETO



**GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa analisou no dia 17 de janeiro de 2005 o projeto de pesquisa intitulado **“ESCLERODERMIA LINEAR COM CALCINOSE RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA”** de autoria das discentes DANIELA RODRIGUES NOGUEIRA, GISELLE DUARTE NASCIMENTO e REGIANE CRISTINA ANDRÉ FARIAS Orientado pela prof.Dra. ROSANA DE BRITO PEREIRA CRUZ, obtendo **APROVAÇÃO** com autorização para desenvolver – lo nesta Instituição.

Belém, 14 de fevereiro de 2006.

Simone R. S. Silva Conde
Clínica Médica e Doenças Hepáticas
CRU-4791

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Simone', is written over the printed name and title.

Dra. SIMONE CONDE

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da FSCMP

