



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Reumatologia

Caraterização do impacto do envolvimento gastrointestinal em doentes com Esclerose Sistémica seguidos na Consulta de Reumatologia do CHULN

Beatriz Pestana Figueira Santos Faria

Orientado por:

Professor Doutor Vasco Romão

Junho '2022

Resumo

A esclerose sistémica (ES) é uma doença imunomediada de causa desconhecida, que afeta maioritariamente pessoas entre os 20-50 anos, sendo quatro vezes mais frequente nas mulheres. É classificada em três subtipos principais consoante o grau de envolvimento cutâneo: limitada, difusa e *sine scleroderma* (sem comprometimento cutâneo). O envolvimento do tecido muscular liso (e.g., trato gastrointestinal) na ES foi inicialmente descrito como um componente minor desta patologia, embora esteja atualmente estabelecido que é a principal causa de morbilidade e a terceira causa mais frequente de mortalidade nestes doentes. Tem vindo a ser cada vez mais estudado, uma vez que alguns trabalhos chegaram à conclusão de que afeta em muito a qualidade de vida dos doentes, estando por isso mais associada a um aumento dos episódios depressivos.

Com este trabalho procurámos caracterizar os sintomas gastrointestinais da população de doentes com ES seguidos na consulta de Esclerose Sistémica do CHULN através do preenchimento do UCLA SCTC GIT 2.0. Pretendemos comparar os resultados obtidos com a evidência disponível na literatura, e procurar associações do envolvimento gastrointestinal com características da doença. Toda a análise estatística dos dados foi efetuada com recurso ao *SPSS Statistics 25* e *GraphPad Prism 9.3.1*.

Incluímos 52 doentes com ES, 82,1% do sexo feminino, com idade média $59 \pm 14,9$ anos e predomínio de envolvimento cutâneo limitado (57,7%). Os sintomas gastrointestinais mais frequentes foram os relacionados com refluxo gastroesofágico, presentes em 82% dos doentes. A distensão abdominal foi a segunda queixa mais frequente entre os doentes, e a que obteve pontuação mais alta. Tal como nos trabalhos realizados noutros países com o UCLA SCTC GIT 2.0, a duração da doença e a idade não mostraram ter associação significativa com o score total UCLA, bem como com as respetivas subclasses ($p > 0,05$). Por outro lado, não se verificaram alterações significativas entre os fenótipos da doença e o score total UCLA, nem com os scores das subclasses, em linha com outros resultados da literatura. Estes resultados sugerem que, de facto, nos doentes com ES, os sintomas gastrointestinais influenciam significativamente qualidade de vida dos doentes, não só pela sua frequência, como também pela severidade.

Palavras-Chave: esclerose sistémica, gastrointestinal, UCLA 2.0 GIT, qualidade de vida

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Systemic sclerosis (SSc) is an immune-mediated disease of unknown cause that affects most individuals between 20-50 years, and it's four times more frequent in women. It is classified into three main subtypes according to the extent of cutaneous involvement: limited, diffuse and *sine scleroderma* (without skin involvement). The involvement of smooth muscle tissue (e.g., gastrointestinal tract) in SSc was initially described as minor component, although it is currently the main cause of morbidity and the third most frequent cause of mortality in these patients. It has been the main subject of many studies, since some articles have shown that it significantly affects patients' quality of life, and it is therefore associated with an increase in episodes of depression.

With this study we aimed to characterise the gastrointestinal symptoms of the population of patients with SSc followed in the Systemic Sclerosis Clinic of CHULN through the application of the UCLA SCTC GIT 2.0 questionnaire. We intended to compare the results obtained with the available published evidence, and to seek for associations between the gastrointestinal involvement with characteristics of the disease. All statistical analyses of the data were done with SPSS Statistics 25 and GraphPad Prism 9.3.1.

We included 52 patients with SSc, 82.1% female, with a mean age of 59 ± 14.9 years, most of whom with limited cutaneous involvement (57.7%). The most frequent gastrointestinal symptoms were those related to gastroesophageal reflux, present in 82% of patients. Abdominal distension was the second most frequent complaint of patients, and the one with the highest score. As some studies performed in other countries with UCLA SCTC GIT 2.0, the duration of the disease and age did not show significant associations with the total UCLA score, or with its subclasses ($p > 0,05$). On the other hand, there was no significant difference between the phenotypes of the disease and the total UCLA score, nor with the scores of the subclasses, which is in agreement with other published results. These results indicate that, in fact, among patients with SSc, gastrointestinal symptoms significantly affect their quality of life, not only because of its frequency but also due to its severity.

Keywords: systemic sclerosis, gastrointestinal, UCLA 2.0 GIT, quality of life

The Final Work is the author's exclusive responsibility, and FMUL is not responsible for the contents presented.

Índice

Introdução.....	5
Materiais e Métodos.....	9
Resultados.....	11
Discussão.....	23
Agradecimentos.....	27
Bibliografia.....	28
Anexo I – Questionário UCLA SCTC GIT 2.0.....	33

Introdução

A Esclerose Sistémica (ES) é uma doença imunomediada de causa desconhecida, que afeta maioritariamente pessoas entre os 20-50 anos, sendo quatro vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens¹.

É classificada em três subtipos principais consoante o grau de envolvimento cutâneo: limitada, difusa e *sine scleroderma*³ (sem comprometimento cutâneo). A forma limitada caracteriza-se por espessamento cutâneo restringido à face, mãos, antebraços, pés e pernas, tendo como complicação sistémica mais grave a longo prazo a hipertensão arterial pulmonar. A forma difusa tem uma evolução mais rápida, e conta com outras complicações sistémicas como doença pulmonar intersticial, doença cardíaca, crise renal esclerodérmica e envolvimento gastrointestinal. Por fim, a última caracteriza-se pela presença de anticorpos associados com a ES e manifestações viscerais da doença, mas sem envolvimento cutâneo típico^{1,4}.

A fisiopatologia da ES pode ser explicada por fenómenos microvasculares que culminam na ativação de fibroblastos e concomitante produção de matriz extracelular¹, condicionando a sua deposição nos tecidos, maioritariamente sob a forma de colagénio. Perante estas alterações, que se vão perpetuando com reações inflamatórias⁵, ocorre substituição da normal arquitetura tecidual por um tecido conjuntivo rígido e compacto, que se traduz nas manifestações clínicas da doença. Com o evoluir da patologia, começam a aparecer outros achados clínicos que têm por base a destruição do tecido conjuntivo e fibrose do mesmo, não só na derme, mas noutros tecidos como as articulações e o músculo liso, para além do envolvimento visceral de órgão major⁶.

Até à atualidade, o envolvimento cardíaco, pulmonar e renal tem sido muito aprofundado, sobretudo devido à elevada mortalidade que apresentam, para além do envolvimento vasculopático, articular e cutâneo, muito frequentes. O envolvimento do trato gastrointestinal (TGI) é relativamente bem conhecido, embora não se encontrem muitos trabalhos sobre este na população portuguesa. Por outro lado, esta é uma área que tem vindo

a ser cada vez mais estudado, uma vez que alguns trabalhos chegaram à conclusão que afeta em muito a qualidade de vida^{7,8,9} dos doentes, estando por isso mais associada a um aumento dos episódios depressivos¹⁰. O envolvimento do tecido muscular liso na ES foi inicialmente descrito como um componente *minor* desta patologia, em 1876¹¹, embora hoje saibamos que é a principal causa de morbilidade e a terceira causa mais frequente de mortalidade nestes doentes^{12,13}. Para além disto, vários trabalhos apontam que o TGI é o alvo mais frequente na ES, sendo normalmente apenas precedido pelo envolvimento cutâneo¹⁴. E em alguns casos os distúrbios da motilidade do TGI podem ser a queixa inicial que leva os doentes a serem vistos por um profissional de saúde^{15,16,17}.

O envolvimento esofágico está presente em ambas as formas de ES^{14,18}, apesar de estar demonstrado que é mais frequentemente encontrado no subtipo difuso, e que tem maior probabilidade de agravar com a evolução da doença¹⁹. Adicionalmente, a dismotilidade esofágica grave está associada a uma duração mais longa da doença, e com a presença de doença intersticial pulmonar²⁰. A doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) também se associa a uma maior prevalência de doença intersticial pulmonar rapidamente progressiva, provavelmente causada por microaspirações repetidas de conteúdo gástrico para a árvore respiratória^{21,22}.

Foi recentemente proposto que a disfunção do TGI na ES é um processo composto por 3 fases: neuropatia, miopatia e fibrose. O dano neuropático inicial leva à contração disruptiva em resposta à estimulação neuronal, ao qual se segue uma redução da amplitude das contrações – dano miopático do tecido muscular^{23,24}, com atrofia do músculo liso. Progressivamente há evolução para fibrose, lesão irreversível onde não é possível restaurar a função muscular.

Muitos estudos verificaram que a maioria dos doentes que não tem sintomatologia gastrointestinal, acaba por ter envolvimento subclínico, na medida em que quando submetidos a exames complementares de diagnóstico apresentavam alterações, conduzindo ao subdiagnóstico ou diagnóstico atrasado^{25,26}. Existe alguma heterogeneidade dentro da sintomatologia gastrointestinal dos doentes de ES, predominando a DRGE, devido ao enfraquecimento do esfíncter esofágico inferior e peristalse anormal, surgindo também disfagia e dificuldade na alimentação pela redução da abertura da cavidade oral, hipofunção

salivar e conseqüente doença periodontal²⁷. A longo prazo os doentes apresentam esofagite erosiva, candidíase esofágica, esófago de Barrett, estreitamento do lúmen e episódios de microaspiração pulmonar²⁸.

No que toca ao envolvimento do intestino delgado e cólon, os doentes têm maioritariamente queixas de dor e distensão abdominal, saciedade precoce, náusea, vômitos e perda de peso involuntária. Esta é frequentemente secundária a diarreia e esteatorreia causadas por sobrecrecimento bacteriano, que resulta da hipomotilidade do músculo liso da parede intestinal. Apesar disto, o padrão mais frequente é o de períodos de diarreia intercalados com obstipação, que decorre da redução da compliance do cólon e do aumento do tempo de trânsito intestinal^{29,30}. A região anorretal é a segunda parte do TGI mais frequentemente envolvida, logo a seguir ao esófago, sendo reportada a sua disfunção em 50-70% dos doentes, afetando muito a sua qualidade de vida¹⁵.

A criação de questionários validados que avaliem os sintomas dos doentes de forma padronizada foi um desenvolvimento *major* nos últimos anos. O inicial *GIT-targeted Health-related Quality of Life Instrument (SSC-GIT 1.0) instrument*¹⁰ foi revisto em 2009 para uma versão mais curta com 34 questões (33 importadas da primeira versão e uma para avaliar a incontinência fecal, chamado '*University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium GIT 2.0 (UCLA SCTC GIT 2.0)*'³¹. O UCLA SCTC GIT 2.0 é o questionário atualmente mais usado para avaliação sintomática dos doentes, estando incluindo no protocolo de ES do Registo Nacional de Doentes Reumáticos, Reuma.pt⁵⁰.

Cada questão tem uma pontuação de 0-3, indicando os valores mais baixos melhor qualidade de vida. Este questionário tem ainda a vantagem de calcular uma pontuação total, que se correlaciona diretamente com o grau de envolvimento do TGI nos doentes com ES. Esta escala é um instrumento validado e importante para avaliar o envolvimento do TGI, de fácil utilização e compreensão, podendo ser usado em várias populações.³³

Neste trabalho pretendeu-se caraterizar os sintomas gastrointestinais da população de doentes com ES seguidos na consulta de Esclerose Sistémica do CHULN através do preenchimento do UCLA SCTC GIT 2.0, comparar os resultados obtidos com a evidencia

Caraterização do impacto do envolvimento gastrointestinal em doentes com Esclerose Sistémica seguidos na Consulta de Reumatologia do CHULN

disponível na literatura, e procurar associações do envolvimento gastrointestinal com características da doença.

Materiais e Métodos

Realizámos um estudo transversal que incluiu doentes adultos seguidos na consulta de Esclerose Sistémica do CHULN de novembro de 2020 a fevereiro de 2022, sem critérios de exclusão. Os doentes preencheram o inquérito UCLA SCTC GIT 2.0, com o intuito de avaliar a extensão e gravidade do envolvimento gastrointestinal pela ES.

O UCLA SCTC GIT 2.0 conta com 34 questões que avaliam os sintomas do trato gastrointestinal presentes na ES, no período de uma semana anterior ao preenchimento do mesmo (Anexo I). Está dividido em 7 subclasses: Refluxo, Distensão, Sujidade, Diarreia, Função Social, Bem-estar emocional e Obstipação, sendo que cada subclasse tem uma pontuação que varia entre 0,00 e 3,00, exceto a Diarreia (0,00 e 2,00) e a Social (0,00 e 2,50), com valores mais altos indicando maior gravidade dos sintomas. Foi realizado o seu preenchimento a partir do protocolo de ES do Reuma.pt.

A subclasse “Refluxo” é avaliada pelas primeiras questões, que de uma forma abrangente, abordam a frequência de vezes em que o doente sentiu dificuldade na deglutição de sólidos; ardor, sensação de queimadura ou pirose; regurgitação, episódios de vômitos ou náuseas. A subclasse “Distensão” é avaliada segundo a frequência de sintomas como a “sensação de inchaço abdominal”, “aumento da barriga com necessidade de abrir o cinto ou botão do vestuário”, plenitude após pequenas refeições e a presença de flatulência. A subclasse “Sujidade” refere-se à sujidade fecal, e é avaliada por uma única questão (“Acidentalmente sujou a sua roupa interior antes de ser capaz de chegar a uma casa de banho?”). A subclasse “Diarreia” é abordada como um antagonista da “Obstipação” (que não tem pontuação valorizável), surgindo no UCLA com 2 questões (“Quantas vezes teve fezes soltas?”; “Quantas vezes teve fezes aquosas?”). A subclasse “Social” aborda o impacto que os sintomas avaliados nas subclasses anteriores têm na realização das atividades sociais dos doentes, como por exemplo visitar amigos ou familiares. As questões abordam a frequência de vezes em que sintomas como náuseas, vômitos, dor de estômago, diarreia, preocupação em sujar a roupa interior e sensação de inchaço, interferem no quotidiano dos doentes com ES, ao longo de uma semana. E por fim, a subclasse “Emocional” tem o intuito de avaliar o bem-estar emocional dos doentes perante toda a sintomatologia gastrointestinal

previamente questionada. É avaliada a perceção dos sintomas pelos doentes e o quanto influenciam as suas emoções através da exploração de sentimentos como preocupação, ansiedade, constrangimento, depressão, irritação, frustração e stress perante os sintomas intestinais; bem como a necessidade de mudança de hábitos (problemas nas relações sexuais, distúrbios do sono, evicção de viagens e perturbação do estado de espírito). Cada questão do questionário tem uma pontuação que varia entre 0 – 3 (0 – 2 para a subclasse “Diarreia”, 0 – 2,5 para “Social”), sendo que os valores mais baixos indicam melhor qualidade de vida (menor severidade dos sintomas). Para caracterizar o grau de sintomatologia de cada subclasse foram definidos *cut-offs*, para as subclasses Social e score total UCLA: ligeiro (0,01 – 0,50), moderado (0,51 – 2,00) e grave (2,01 – 2,4); para as restantes subclasses com pontuação a variar de 0 a 3: ligeiro (0,01 – 1,00), moderado (1,01 – 2,00) e grave (2,01 – 3,00). Tem ainda a vantagem de calcular uma pontuação total GIT (score UCLA), de 0 a 2,4, com base na média ponderada das subclasses, que se correlaciona diretamente com o grau de envolvimento do TGI nos doentes com ES. Esta escala é um instrumento validado e importante para avaliar o envolvimento do TGI, de fácil utilização e compreensão, podendo ser usado entre várias populações.³³

Realizou-se a estatística descritiva das variáveis contínuas com a média e desvio padrão (variáveis com distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (variáveis com distribuição não-normal), e das variáveis categóricas com as frequências absolutas e relativas. Para averiguar correlações entre o score total UCLA e a idade e duração da doença foram usados testes de correlação não paramétricos, como o teste de correlação de Spearman. O valor-p foi considerado significativo a <0.05 . Todos os testes foram realizados através do *SPSS Statistics 25* e *GraphPad Prism 9.3.1*.

Resultados

1. Composição da amostra

Dentro de uma população inicial de 343 doentes, que são seguidos na consulta de ES do CHLN, 63 foram questionados se teriam interesse em preencher o inquérito, sendo que 52 concordaram e fizeram-no. Incluímos então 52 doentes com ES, cujos principais dados demográficos e clínicos estão representados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos doentes com ES que participaram no estudo.

Variável	n = 52
Sexo feminino, n. (%)	46 (82,1%)
Idade, média (DP)	59,2 (14,9)
Duração da doença (anos), média (DP)	7,1 (6,8)
Fenótipo da ES, n. (%)	
Limitada	30 (57,7%)
Difusa	19 (36,54%)
Sine Scleroderma	3 (5,77%)
Autoanticorpos positivos, n(%)	
ANA	47 (90,4%)
anti-topoisomerase I (anti-Scl70)	20 (38,5%)
anti-centrómero	21 (40,4%)
anti-RNA polimerase III	1 (1,9%)
anti-Th/To	1 (1,9%)
anti-U3 RNP	0 (0%)
anti-Pm/Scl	0 (0%)
anti-Ku	0 (0%)
anti-U1 RNP	2 (3,85%)
anti-U11/U12	0 (0%)
mRSS, média (DP)	6,5 (7,0)
Telangiectasias, n. (%)	25 (48,1%)
Fenómeno de Raynaud, n. (%)	49 (94,23%)
Espessamento cutâneo n. (%)	49 (94,23%)
Úlceras digitais, n. (%)	37 (71,15%)
Envolvimento esofágico n. (%)	15 (28,85%)
Envolvimento gástrico n. (%)	13 (25%)
Envolvimento intestinal n. (%)	7 (13,46%)
Artrite, n. (%)	23 (44,23%)

Miosite, n. (%)	0 (0%)
Envolvimento cardíaco, n. (%)	7 (13,46%)
Envolvimento pulmonar, n. (%)	23 (44,23%)
Doença intersticial pulmonar, n. (%)	18 (34,62%)
Hipertensão pulmonar, n. (%)	5 (9,62%)
Envolvimento renal, n. (%)	3 (5,79%)
Calcinose, n. (%)	15 (28,85%)
Contraturas, n. (%)	6 (11,54%)
Atritos tendinosos, n. (%)	1 (1,9%)

Esta amostra é constituída por 46 doentes do sexo feminino e 6 do sexo masculino, com idade média de $59 \pm 14,9$ anos (de 27 a 86), e duração de doença média de $7 \pm 6,8$ anos (de 1 a 40 anos). Entre estes, a maioria (57,7%) apresenta fenótipo cutâneo limitado da doença, e 90% tem anticorpos antinucleares. A frequência da presença de anticorpos anti-centrómero e anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) é bastante próxima, 21 (40,4%) e 20 (38,5%) doentes, respetivamente. Uma minoria dos doentes apresenta positividade para os anticorpos anti-RNA polimerase III e anti-Th/To (1,9%), e o mesmo acontece para os anti-U1 RNP (cerca de 3,9%), sendo que nenhum doente apresenta anti-U3 RNP, anti-Pm/Scl, anti-Ku e anti-U11/U12. O fenómeno de Raynaud e espessamento cutâneo estão presentes em 49 de 52 doentes. Outro sintoma muito frequente é a presença de úlceras digitais (71%). No que toca ao envolvimento do trato gastrointestinal, 15 (cerca de 29%) doentes apresentam envolvimento esofágico, ao passo que 13 (25%) revelam envolvimento gástrico, sendo o envolvimento intestinal menos frequente nesta amostra (cerca de 13%). O envolvimento pulmonar surge com algum peso (44%), sendo representado maioritariamente por doença intersticial pulmonar (18 doentes, 34,6%) e hipertensão pulmonar (9,6%). As caraterísticas menos frequentes são a presença de contraturas (11%), atritos tendinosos (6%) e crise renal esclerodérmica (2%).

A pontuação média do score UCLA (variação de 0 a 2,4) foi de $0,40 \pm 0,41$, sendo a máxima pontuação de 2,05. A distribuição dos resultados score total e respetivas subclasses está representada na Figura 1 e Figura 2.

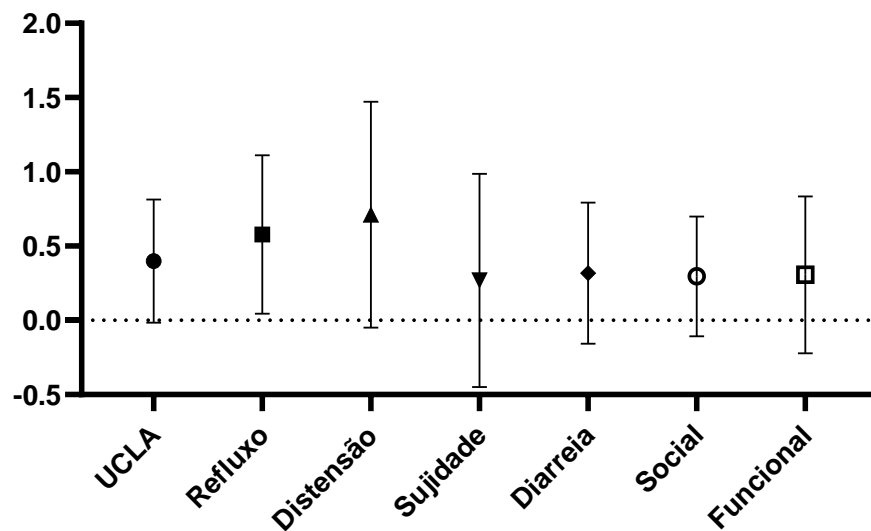


Figura 1 – Distribuição (média e desvio-padrão) do score total UCLA GIT 2.0 e score das respectivas das subclasses de todos os participantes, N = 52.

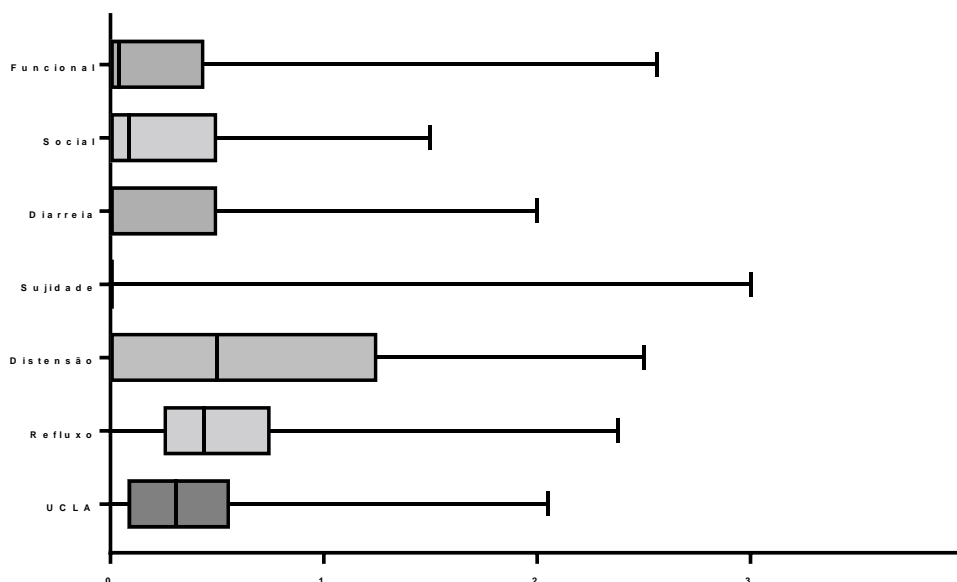


Figura 2 – Distribuição (mediana, intervalo interquartil e *range*) do score total UCLA GIT 2.0 e score das respectivas das subclasses de todos os participantes, N = 52.

A subclasse “Distensão” foi a que obteve um score médio superior, ou seja, estes foram os piores sintomas segundo os doentes. As subclasses “Sujidade” e “Diarreia” foram as

únicas que atingiram a pontuação máxima em pelo menos um doente (máximo 3,00 e 2,00, respetivamente) (figura 2 e tabela 2).

2. Score UCLA (total)

A distribuição do score UCLA por doente encontra-se representado na Figura 3. Estes resultados revelam que a maioria dos doentes estudados obteve um score UCLA total ligeiro (0,01 – 0,50), numa escala que varia entre 0 e 2,4. Ou seja, para a maioria destes doentes, a sintomatologia gastrointestinal presente é ligeira. No entanto, quase 30% dos doentes (n=15) apresentou pontuações moderadas (entre 0,51 e 2,00), sendo a maioria mulheres com diagnóstico de ES há menos de 5 anos, e idade superior a 40 anos. Destes 52 doentes, 6 (11,5%) obtiveram um score UCLA total de zero, que apresentavam idade superior a 60 anos, e duração de doença de 3 a 6 anos. A pontuação máxima de score UCLA foi de 2,05, em apenas uma doente do sexo feminino, com 76 anos e doença estabelecida (28 anos de duração). Os doentes com $UCLA \geq 0,51$ (n=15) apresentavam maioritariamente duração de doença <5 anos e idade >40 anos.

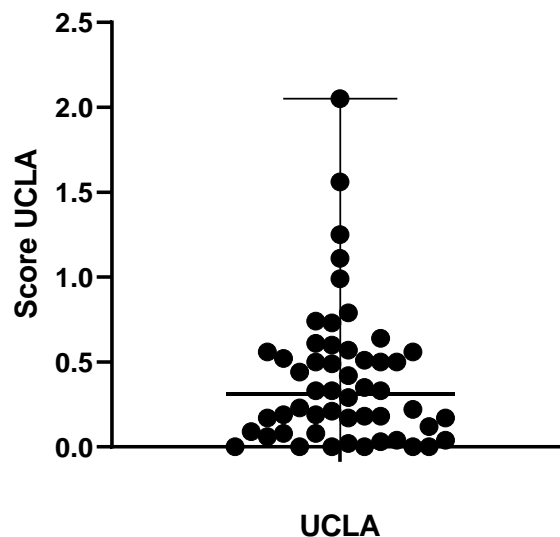


Figura 3 – Distribuição do score total UCLA.

Tabela 2 – Frequência das pontuações das subclasses do UCLA GIT 2.0.

		N	%
Refluxo	Nulo	9	17,3
	Ligeiro	34	65,4
	Moderado	8	15,4
	Severo	1	1,9
	Total	52	100,0

		N	%
Diarreia	Nulo	32	61,5
	Ligeiro	10	19,2
	Moderado	9	17,3
	Severo	1	1,9
	Total	52	100,0

		N	%
Distensão	Nulo	17	32,7
	Ligeiro	21	40,4
	Moderado	9	17,3
	Severo	5	9,6
	Total	52	100,0

		N	%
Social	Nulo	26	50,0
	Ligeiro	15	28,8
	Moderado	11	21,2
	Severo	0	0,0
	Total	52	100,0

		N	%
Sujidade	Nulo	44	84,6
	Ligeiro	4	7,7
	Moderado	2	3,8
	Severo	2	3,8
	Total	52	100,0

		N	%
Emocional	Nulo	26	50,0
	Ligeiro	22	42,3
	Moderado	3	5,8
	Severo	1	1,9
	Total	52	100,0

2.1. Subclasse “Refluxo”

Os resultados demonstram que os sintomas de refluxo foram os mais frequentes nesta amostra, com apenas 17% dos doentes respondendo nunca os terem (Tabela 2). O valor mais alto de pontuação obtida foi de 2,38 (Figura 2), numa doente do sexo feminino, com 43 anos e com doença diagnosticada há menos de 5 anos. Cerca de 65% dos doentes pontuaram estes sintomas como ligeiros (entre 0,01 e 1,00). A idade ($p=0,471$) e duração da doença ($p=0,626$) não mostraram associação significativa com o score de refluxo.

2.2. Subclasse “Distensão”

De acordo com os resultados, este é o grupo de sintomas com pontuação mais alta, e o segundo grupo de sintomas mais frequentemente reportados pelos doentes desta amostra. 10% dos doentes apresentam scores elevados ($\geq 2,01$), indicando maior gravidade, estes tinham duração de doença inferior a 5 anos, idade superior a 40 anos. Ainda assim, 38% e 30% dos doentes referiram queixas ligeiras (0,01 e 1,00) ou ausentes (score 0), respetivamente. A idade ($p=0,520$) e duração da doença ($p=0,735$) não mostraram associação significativa com o score de distensão.

2.3. Subclasse “Sujidade”

Esta subclasse foi a menos frequente, ou seja, foi classificada com uma pontuação nula pela maioria dos doentes (85%). Apesar disso, foi classificada com a máxima pontuação (3,00) por 2 doentes do sexo feminino com 59 e 73 anos de idade, e 4 e 6 anos de doença, respetivamente. Esta classificação significa que tiveram episódios de sujar a roupa interior antes de chegar a uma casa de banho, em pelo menos 5 dias numa semana, o que condiciona naturalmente uma grande redução na qualidade de vida. Cerca de 11% dos doentes tiveram score ligeiro a moderado (0,01 – 2,00), o que corresponde a 1-4 episódios acidentais de sujar a roupa interior numa semana (Tabela 2). A idade ($p=0,269$) e duração da doença ($p=0,850$) não mostraram associação significativa com o score de sujidade.

2.4. Subclasse “Diarreia”

Assim como a subclasse “Sujidade”, esta também atingiu a pontuação máxima (2,00), numa doente do sexo feminino, com 74 anos e diagnóstico de ES há 28 anos. De igual forma, esta subclasse teve um valor muito baixo de frequência absoluta nesta amostra, tendo sido classificada com pontuação nula por 34 doentes (65%). Apesar disso, 17% dos doentes classificaram estes sintomas como moderados (1,01 – 2,00), o que corresponde a 1-4 episódios de fezes soltas/aquosas numa semana (Tabela 2). A idade ($p=0,761$) e duração da doença ($p=0,971$) não mostraram associação significativa com o score de diarreia.

2.5. Subclasse “Social”

É possível observar que metade dos doentes não pontuou esta categoria de sintomas, o que indica que nunca têm queixas ou sintomas que os leve a deixar de fazer as suas atividades diárias, independentemente da idade e duração da doença em anos. Ainda assim, 29% apresentam um score ligeiro (0,01 – 0,50), o que indica que alteraram a sua rotina diária em 1-4 dias pelos sintomas, sendo estas observações reveladoras do impacto que estes podem ter na vida dos doentes (Tabela 2). A idade ($p=0,289$) e duração da doença ($p=0,194$) não mostraram associação significativa com o score de social.

2.6. Subclasse “Emocional”

Metade dos doentes pontuou de forma nula estas perguntas, ou seja, 50% dos doentes não considera que estes sintomas interfiram no seu bem-estar emocional. Por outro lado, foram 42% dos doentes que apresentaram um score ligeiro (0,01 – 1,00), ou seja, que numa semana sentiram-se preocupados, frustrados ou constrangidos em 1-4 dias pelos sintomas gastrointestinais. Dos restantes 8% ($n=4$), 3 doentes obtiveram um score moderado (1,01 – 2,00) e apenas 1 doente atingiu a pontuação grave (2,00 – 3,00). Tendo sido esta última doente a mesma que obteve a pontuação máxima no score total UCLA (76 anos e diagnóstico com 28 anos de duração) (Tabela 2). A idade ($p=0,609$) e duração da doença ($p=0,293$) não mostraram associação significativa com o score emocional.

3. Associação do envolvimento gastrointestinal com características da ES

Após realização do teste de normalidade, verificou-se que os dados não seguiam uma distribuição de normal, pelo que se optou por utilizar testes não paramétricos a fim de averiguar possíveis correlações entre a idade dos doentes e o score total do UCLA, bem como entre a duração da doença (em anos) e o score total do UCLA.

As figuras 4 e 5 apresentam a variação do score UCLA com a duração da doença e idade, respetivamente. Verificámos que não existiam diferenças significativas entre doentes com doença de maior ou menor evolução ($r=0,023$, $p=0,874$ - Figura 6). Curiosamente, com exceção da doente referida, com score UCLA mais elevado (2,05), a maior parte dos doentes com $UCLA \geq 1,00$ apresentavam doença com <5 anos ($n=3$) ou 5-10 anos ($n=1$). Relativamente

à idade, verificámos igualmente que não existia uma associação com os resultados do UCLA ($r=-0,065$, $p=0,649$ – Figura 7). Contudo, a maior parte dos doentes com scores ≥ 1.0 apresentavam idade superior a 40 anos ($n=5$). O score médio UCLA dos doentes com idade superior a 60 anos é inferior ao dos doentes mais jovens, sendo pontuado maioritariamente por scores ligeiros (0,01 – 0,50). De facto, nesta faixa etária verifica-se maioritariamente doença ligeira, sendo o fenótipo limitado mais frequente que o difuso.

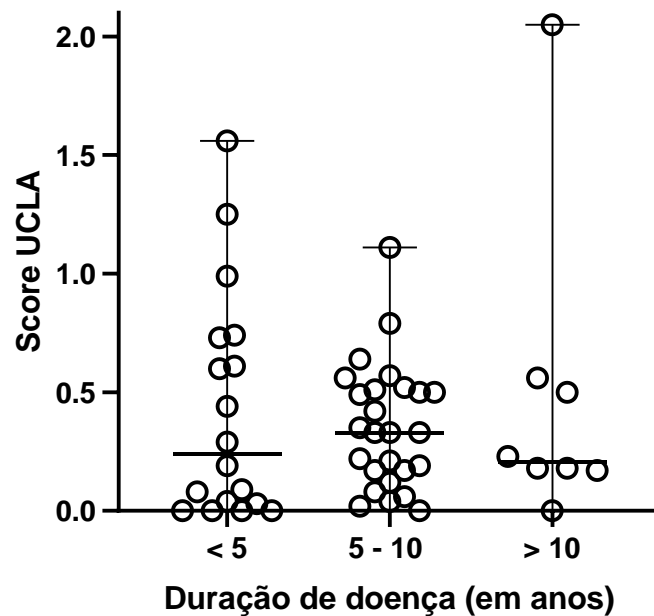


Figura 4 – Variação do score UCLA com a duração da doença.

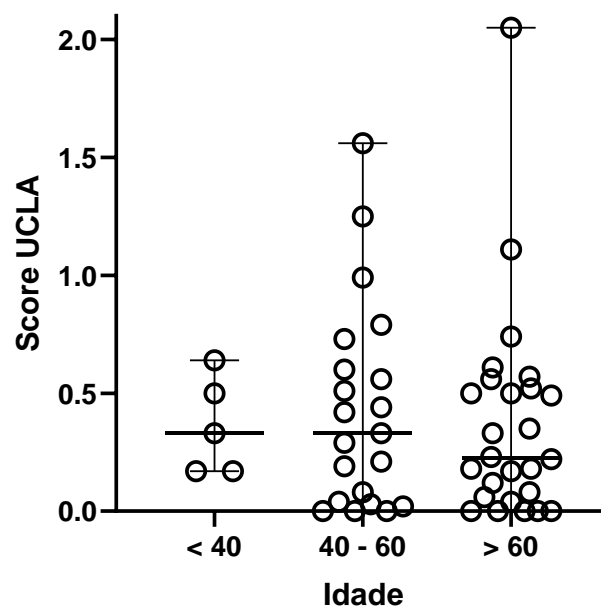


Figura 5 – Variação do score UCLA com a idade.

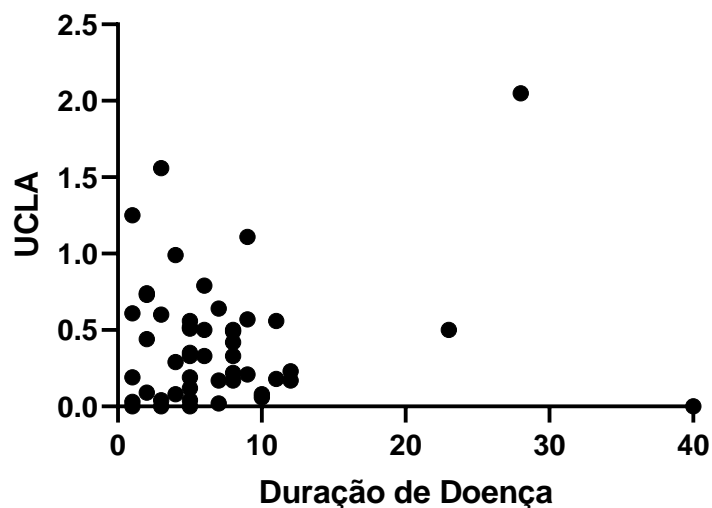


Figura 6 – Correlação entre score total UCLA e Duração da doença (em anos).

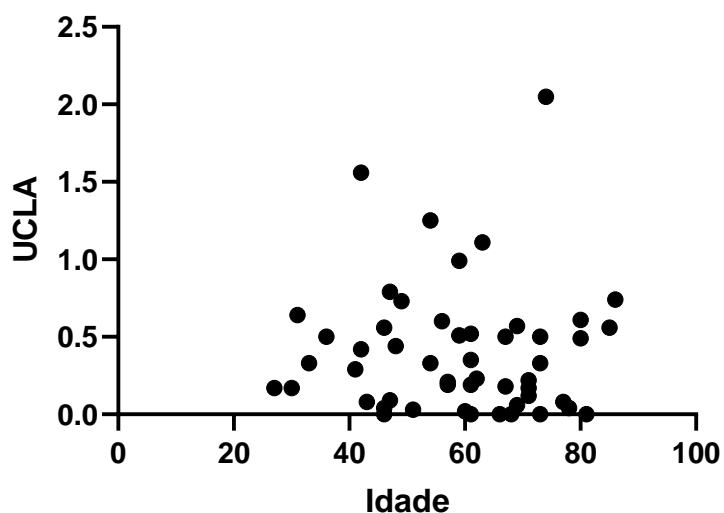


Figura 7 – Correlação entre score total UCLA e idade.

Ao analisar as correlações entre as várias subclasses do UCLA GIT 2.0, verificámos algumas associações positivas (tabela 3), nomeadamente entre “Refluxo” e “Social” ($r=0,408$, $p=0,03$); entre “Refluxo” e “Emocional” ($r=0,418$, $p=0,02$); entre “Distensão” e “Social” ($r=0,614$, $p<0,001$) (Figura 8); entre “Distensão” e “Emocional” ($r=0,559$, $p=0,04$) (Figura 9); entre “Social” e “Emocional” ($r=0,595$, $p<0,001$) (Figura 10). Também se verificou uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre as subclasses “Sujidade” e “Emocional” ($r=0,399$, $p=0,03$), bem como entre “Diarreia” e “Emocional” ($r=0,404$, $p=0,03$).

Tabela 3 – Correlações entre as subclasses do UCLA GIT 2.0.

		Distensão	Sujidade	Diarreia	Social	Emocional
Refluxo	Coefficiente de correlação (Spearman - r)	,505**	-0,040	0,134	,408**	,418**
	p	0,000	0,776	0,345	0,003	0,002
Distensão	Coefficiente de correlação (Spearman - r)	1,000	0,253	,397**	,614**	,559**
	p		0,070	0,004	0,000	0,000
Sujidade	Coefficiente de correlação (Spearman - r)		1,000	0,240	0,199	,399**
	p			0,086	0,158	0,003
Diarreia	Coefficiente de correlação (Spearman - r)			1,000	,477**	,404**
	p				0,000	0,003
Social	Coefficiente de correlação (Spearman - r)				1,000	,595**
	p					0,000

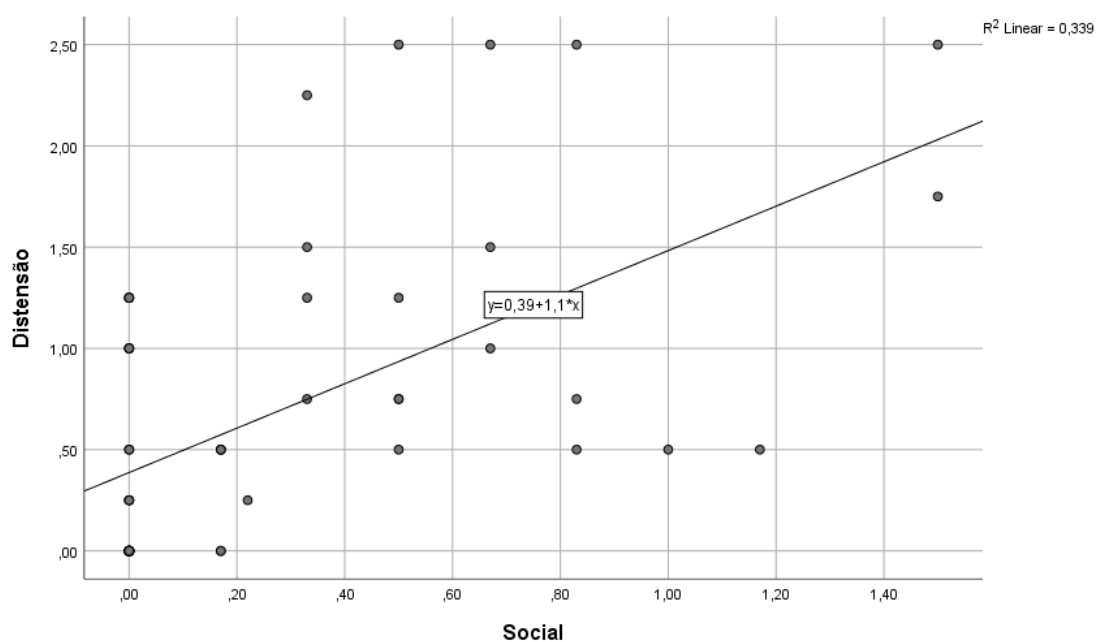


Figura 8 – Correlação entre as subclasses “Distensão” e “Social”.

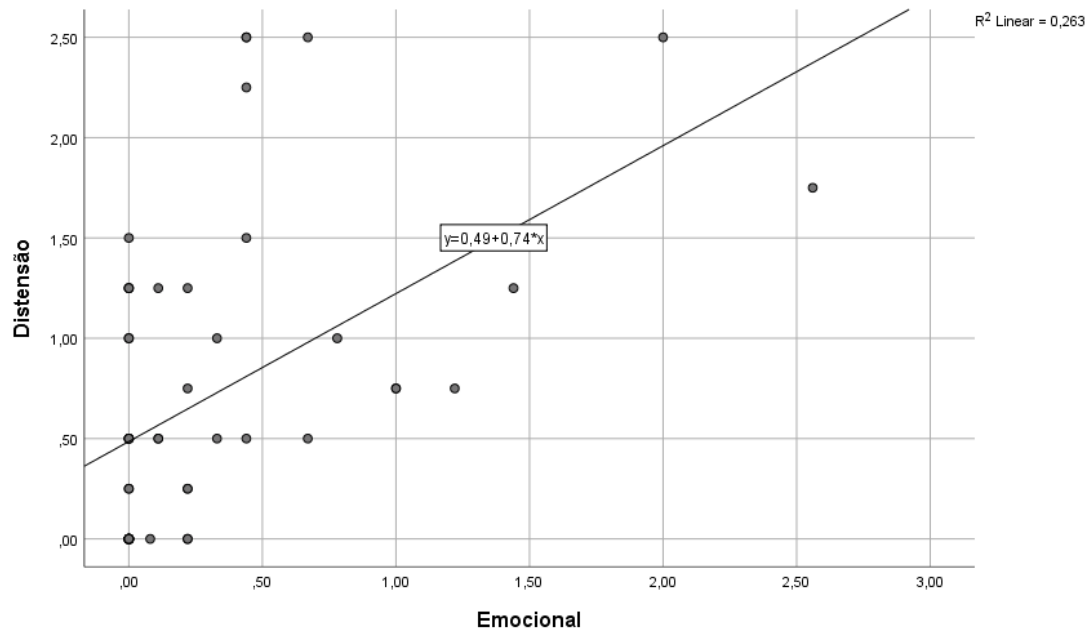


Figura 9 – Correlação entre as subclasses “Distensão” e “Emocional”.

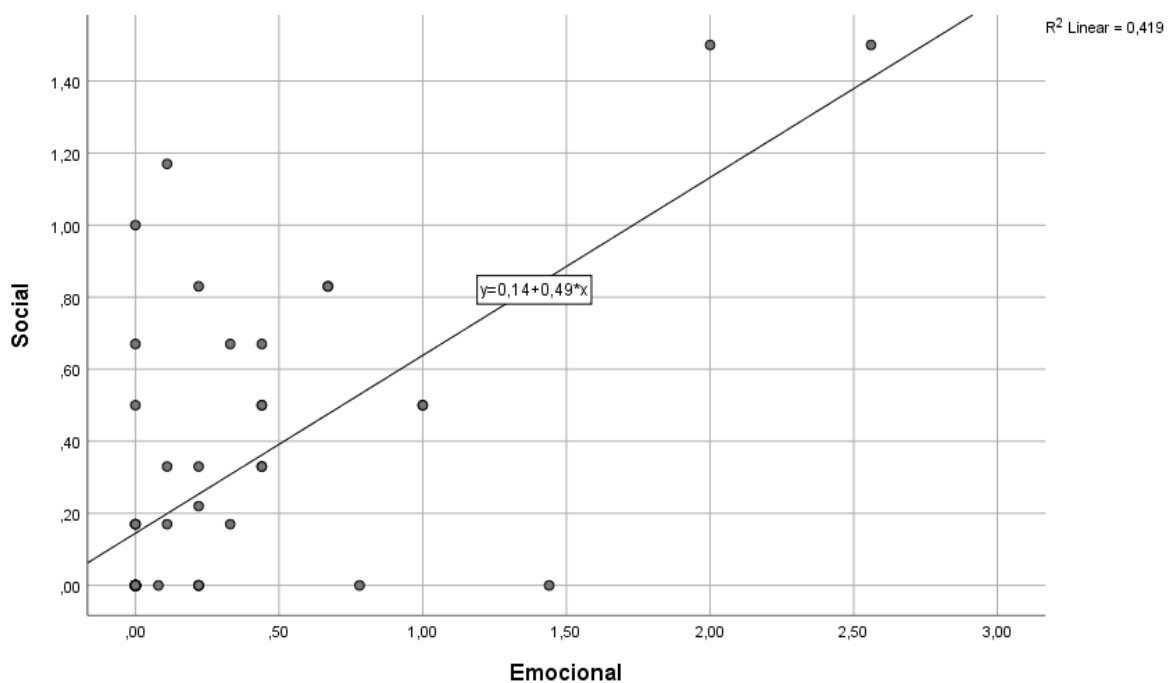


Figura 10 – Correlação entre as subclasses “Social” e “Emocional”.

Explorámos também a associação entre a pontuação total UCLA (categorizado em nulo, ligeiro, moderado e grave) e algumas características da doença (Tabela 4). Verificámos que a gravidade dos sintomas gastrointestinais determinada pela categoria de UCLA não se

associava ao fenótipo da ES, presença de autoanticorpos e alguns sintomas como fenómeno de Raynaud, telangiectasias, miosite, artrite, contraturas, calcinose, envolvimento cardíaco, pulmonar, renal ou gastrointestinal. Não foi se verificou associação estatisticamente significativa entre o score UCLA e as restantes variáveis (Tabela 4).

Tabela 4 – Caraterísticas da doença e respetivos coeficientes qui-quadrado e valores de p em comparação com a pontuação total UCLA.

	Nulo	Ligeiro	Moderado	Grave	p
ES difusa	2 (3,85%)	15 (28,85%)	2 (3,85%)	0	0,862
ES limitada	4 (7,69%)	24 (46,15%)	1 (1,92%)	1 (1,92%)	0,862
anti-Scl70	3 (5,77%)	15 (28,85%)	2 (3,85%)	0	0,871
anti-centrómero	1 (1,92%)	19 (36,54%)	1 (1,92%)	0	0,697
Telangiectasias	5 (9,62%)	25 (48,08%)	1 (1,92%)	0	0,611
Cutâneo	4 (7,69%)	36 (69,23%)	3 (5,77%)	0	0,23
Úlceras	5 (9,62%)	29 (55,77%)	3 (5,77%)	0	0,607
Artrite	4 (7,69%)	18 (34,62%)	1 (1,92%)	0	0,849
Cardíaco	0	6 (11,54%)	1 (1,92%)	0	0,848
DPI	0	5 (9,62%)	0	0	0,951
HTP	1 (1,92%)	14 (26,92%)	3 (5,77%)	0	0,069
Renal	1 (1,92%)	2 (3,85%)	0	0	0,911
Calcinose	2 (3,85%)	11 (21,15%)	2 (3,85%)	0	0,71
Contraturas	2 (3,85%)	4 (7,69%)	0	0	0,659
Atritos tendinosos	1 (1,92%)	0	0	0	0,206

Discussão

O presente trabalho permite a caraterização da frequência e gravidade do envolvimento gastrointestinal da população de doentes com Esclerose Sistémica seguidos na Consulta de Reumatologia do CHULN. A identificação e caraterização de sintomas – como é o caso do envolvimento do trato gastrointestinal, é relevante para tratar sintomas debilitantes e evitar potenciais complicações a longo prazo⁴⁴, oferecendo aos doentes uma qualidade de vida superior.

Os resultados obtidos sugerem que, de facto, nos doentes com ES os sintomas gastrointestinais influenciam significativamente qualidade de vida dos doentes, não só pela sua frequência, como também pela gravidade.

Como referido, o score UCLA total corresponde à média ponderada das pontuações dos outros subscores, com o intuito de avaliar a extensão e gravidade do envolvimento gastrointestinal nos doentes com ES. A distribuição deste score mostrou que a maioria (57,6%) dos doentes desta amostra apresenta sintomatologia gastrointestinal ligeira (pontuações entre 0,01 e 0,50), o que indica que estes sintomas estão presentes na maioria dos doentes, embora sejam avaliados com pouca gravidade. Contudo, quase 30% dos doentes apresentaram uma pontuação moderada (entre 0,51 e 2,00) e apenas 11,5% obtiveram uma pontuação nula (0,00), evidenciando a relevância desta sintomatologia. A pontuação máxima de score UCLA total foi de 2,05 (escala varia de 0,0 a 2,4), numa doente do sexo feminino, com 76 anos e doença estabelecida (28 anos de duração). Não se verificou, ainda assim, uma correlação estatisticamente significativa entre este score e a idade ou duração de doença.

Neste estudo verificou-se que os sintomas gastrointestinais mais frequentes foram os da subclasse “Refluxo”, presentes em 82% dos doentes, após aplicação do questionário. No entanto, segundo a base de dados clínicos dos doentes (*ReumaPT*) que utilizamos inicialmente, apenas cerca de 29% dos doentes apresentava doença com envolvimento esofágico. Estes dados são interessantes, uma vez que a sua não coincidência pode demonstrar a evolução da doença, e a perspetiva do doente sobre as suas queixas, o pode ser um argumento a favor da utilização do UCLA GIT 2.0 como uma ferramenta válida e complementar para avaliar a progressão da sintomatologia gastrointestinal na ES.

Estes achados estão de acordo com a literatura, onde a doença de refluxo gastroesofágico está presente na maioria dos doentes com ES, sendo o esófago o principal órgão afetado^{14,18,19}. Em consequência, os sintomas do intestino delgado e cólon surgem, por norma, posteriormente ao refluxo gastroesofágico^{29,30}. Outros estudos prévios realizados noutras populações geográficas de doentes com ES utilizando o UCLA GIT 2.0, demonstraram que as manifestações gastrointestinais mais frequentes são o “Refluxo” e a “Distensão”,^{37,45,47}. Confirmámos estes dados nesta amostra, visto que a subclasse “Distensão” foi a segunda mais frequente entre os doentes. Por outro lado, foi também a subclasse que obteve pontuação mais alta, com score inclusivamente superior ao de “Refluxo”. Estes resultados sugerem que estes doentes apresentam insuflação abdominal ou sensação de aumento do volume abdominal de forma mais significativa que os sintomas de refluxo, com maior impacto na sua qualidade de vida. Uma possível explicação para estes resultados poderá ser a maior dificuldade em tratar estes sintomas em relação ao refluxo gastroesofágico, sendo por isso avaliados pelos doentes com maior gravidade.

Ao contrário do previamente reportado^{31,45,47}, este trabalho não demonstrou associações entre a presença de autoanticorpos e pontuações totais do UCLA. Este aspeto pode ser explicado por diferenças nos critérios de inclusão, na população de doentes com ES, ou ainda diferenças culturais entre as populações. Apesar disso, verificámos que o score médio UCLA dos doentes com idade superior a 60 anos revelou ser inferior ao dos doentes mais jovens, na verdade, nesta faixa etária verifica-se maioritariamente doença ligeira, sendo o fenótipo mais frequente o limitado. Isto pode dever-se ao facto de os doentes mais velhos não valorizarem tanto a sintomatologia gastrointestinal, em detrimento das outras comorbilidades que possuem, e ao mesmo tempo, uma vez que podem já estar sob terapêutica que atenua estas queixas.

O facto de cerca de 17% dos doentes ter apresentado uma pontuação nula às questões relacionadas com os sintomas de refluxo gastroesofágico pode ser explicado porque muitos destes doentes apresentam estes sintomas desde fases muito precoces da doença, sendo que poderão já não os valorizar tanto. Uma outra justificação, mais provável, poderá ser o facto de a maioria dos doentes estar já medicada para a doença de refluxo gastroesofágico.

Verificámos que existia uma correlação moderada positiva entre algumas subclasses de sintomas do UCLA GIT 2.0 (nomeadamente refluxo, distensão) e o impacto social e

emocional. Este é um resultado importante, que comprova que os sintomas mais frequentes e com maior gravidade (refluxo e distensão) têm um elevado impacto na vida social e bem-estar emocional dos doentes com ES. De acordo com alguns estudos, o envolvimento do trato gastrointestinal nesta patologia está associado a um aumento de mortalidade em alguns casos, mas acima de tudo de morbilidade, pelo impacto que tem na qualidade de vida dos doentes⁴⁴, o que está de acordo com os nossos resultados.

Tal como nos trabalhos realizados em França e Pequim com o UCLA SCTC GIT 2.0, a duração da doença não mostrou associação significativa com o score total UCLA e das respetivas subclasses ($p > 0.05$)^{31,47}. Por outro lado, não se verificaram alterações significativas entre os fenótipos da doença e o score ou subscores UCLA, ao contrário desses estudos, nos quais a subclasse “Obstipação” obteve pontuações mais altas nos doentes com ES limitada. O impacto no bem-estar social e emocional foi mais frequentes nesta amostra (44 e 42% respetivamente) em comparação com os trabalhos previamente publicados (34 e 17%, respetivamente), o que pode estar relacionado com diferenças culturais ou populacionais.

Embora os sintomas das categorias “Sujidade” e “Diarreia” tenham sido menos frequentes (mencionados por 10 e 40% dos doentes, respetivamente), estes sintomas têm um grande impacto no seu quotidiano estando fortemente associados com as categorias “Social” e “Emocional”. Estes resultados vão ao encontro de conclusões de outros trabalhos⁴⁵⁻⁴⁹, onde se verificou que os doentes com maior pontuação nas subcategorias “Emocional” e “Social” tinham também pontuações mais altas na “Sujidade”, “Diarreia” e “Distensão”. A pontuação baixa das subclasses “Diarreia” e “Obstipação” também pode ser interpretada à luz de estudos já publicados, onde é frequente alternância entre fases de obstipação e diarreia nos doentes com ES^{29,30}.

Alguns estudos consideram que a deteção precoce do envolvimento gastrointestinal é um passo vital na gestão precoce e ativa da doença e melhoria da qualidade de vida dos doentes^{45,50}, sendo o UCLA uma ferramenta de fácil utilização, validado por reumatologistas e gastrenterologistas de vários países europeus⁴⁵⁻⁴⁹ como meio de avaliação complementar^{13,33,49}. No entanto, é importante ressaltar que são necessários mais estudos,

com o intuito de compreender a fisiopatologia, melhorar a gestão e prevenção da dismotilidade gastrointestinal na ES⁴⁴.

O presente trabalho apresenta algumas limitações. Alguns dados clínicos estavam incompletos e não puderam ser recuperados retrospectivamente. Outra limitação importante é o tamanho da amostra, que por ser reduzido pode limitar a sua representatividade da população estudada. Por outro lado, não conseguimos averiguar se os doentes estavam medicados para as suas queixas gastrointestinais, de forma a poder avaliar e interpretar de forma mais rigorosa as respostas dos participantes às questões.

Este trabalho revela-se então como uma boa oportunidade para continuar a estudar as características e sintomas gastrointestinais com maior peso nesta população de doentes, o que pode contribuir para melhorar os cuidados médicos dos doentes com ES, através de intervenção terapêutica dirigida. Para além disso, este estudo elucida a importância e as vantagens de utilizar o UCLA GIT 2.0 na consulta de Esclerose Sistémica, uma vez que não só torna possível avaliar a sintomatologia do trato gastrointestinal, como também permite o estudo da evolução da mesma, através do preenchimento regular dos questionários.

Em conclusão, demonstrámos com este trabalho que o envolvimento gastrointestinal é frequente e tem um grande impacto funcional, social e emocional nos doentes com ES, independentemente da idade, duração da doença e características fenotípicas ou laboratoriais da mesma. Estudos futuros poderão ajudar a esclarecer alguns aspetos referentes a este envolvimento visceral tão importante nos doentes com ES.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço ao Professor Dr. Vasco Romão por toda a ajuda e acompanhamento que me facultou durante a realização deste trabalho, pelas horas e troca de mails de discussão do trabalho sem as quais o mesmo não teria sido possível. Também agradeço à Dra. Margarida Faria pela grande ajuda com a entrega dos questionários aos doentes na fase final de colheita de dados.

Em segundo lugar agradeço à minha família, nomeadamente aos meus pais, pelo investimento que fizeram na minha educação, do qual este trabalho acaba por ser mais um dos resultados. Por tudo o que me ensinaram que não está nos livros, pelos valores incutidos e que fazem de mim a pessoa que sou hoje. Aos meus irmãos por todo o apoio, disponibilidade e momentos de descontração em família que foram tão valiosos e importantes, e sobretudo por me motivarem sempre a persistir face às várias adversidades de fui encontrando.

Aos meus amigos mais próximos, Teresa, Cristiano, Nuno, agradeço-vos por todos os lanches, treinos, surpresas e momentos felizes, e acima de tudo por sempre me fazerem ver que a vida é muito mais do que “só” estudar medicina. Aos colegas aventureiros que me motivaram a participar nos mais diversos eventos da faculdade, educativos, desportivos, culturais e artísticos, o meu muito obrigada por terem passado pelo meu percurso, tornando-o sem dúvida memorável. Aos meus amigos do Erasmus, do intercâmbio clínico e dos estágios extracurriculares, que me abriram a mente a fronteiras que nem eu sabia que existiam.

E por fim, aos meus grandes amigos desde curso, Carolinas, Joana, Sofia, Maria, Rafael, Ângelo e Marco, por estarem lá durante todas as horas de estudo nas bibliotecas da faculdade, pelos tantos trabalhos e histórias clínicas, pelas esperas aos professores e paredes seguradas, pelos momentos mais difíceis, mas também pelos mais divertidos, pelas festas, jantares e saídas, e pelas pausas de estudo infinitas no corredor da AE e na sala de alunos. E ao Miguel, que apesar de ter estado mais próximo apenas nos últimos tempos, me apoiou nas minhas carências informáticas e me motivou sempre. O meu grande obrigada, amigos, levovos no coração para a vida.

Bibliografia

1. Allanore, Y., Simms, R., Distler, O., Trojanowska, M., Pope, J., Denton, C. P., & Varga, J. (2015). Systemic sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 1–21.
2. Margaretten, M. E., Tierney, L. M., & Dhaliwal, G. (2009). A Hard Diagnosis. *New England Journal of Medicine*, 361(6), 613–617.
3. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202-5.
4. Toskes, P. P. (1991). Hope for the Treatment of Intestinal Scleroderma. *New England Journal of Medicine*, 325(21), 1508–1509.
5. 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.
6. Wigley, F., Friday, R. P., Shepard, J.-A. O., & Nazarian, R. M. (2015). Case 8-2015. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 1056–1067.
7. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005;32:51–7.
8. Khanna D. Health-related quality of life: a primer with focus on scleroderma. *Scleroderma Care Res* 2006;3:3–13.
9. Ruangjutipopan S, Kasitanon N, Louthrenoo W, et al. Causes of death and poor survival prognostic factors in Thai patients with systemic sclerosis. *J Med Assoc Thai*. 2002;85:1204–1209.
10. Khanna, D., Hays, R. D., Park, G. S., Braun-Moscovici, Y., Mayes, M. D., McNearney, T. A., Hsu, V., Clements, P. J., & Furst, D. E. (2007). Development of a preliminary scleroderma gastrointestinal tract 1.0 quality of life instrument. *Arthritis & Rheumatism*, 57(7), 1280–1286.

11. Gabrielli, A., Avvedimento, E. V., & Krieg, T. (2009). Scleroderma. *New England Journal of Medicine*, 360(19), 1989–2003.
12. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma [review]. *Arthritis Rheum* 1994;37:1265–82.
13. Abozaid, H. S. M., Imam, H. M. K., Abdelaziz, M. M., El-Hammady, D. H., Fathi, N. A., & Furst, D. E. (2017). High-resolution manometry compared with the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trials Consortium GIT 2.0 in Systemic Sclerosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 47(3), 403–408.
14. Sjogren, R. W. (1994). Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis & Rheumatism*, 37(9), 1265–1282.
15. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (3 Suppl. 29):S15–8.
16. Marie I, Levesque H, Ducrotte P, et al. Manometry of the upper intestinal tract in patients with systemic sclerosis – a prospective study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1874–83.
17. Vidal Neira LF, Piscocoya Arbanil J, Rolando Castaneda T, Aita Arroyo G, Frias Coronado V, Garcia-Calderon JH. Digestive involvement in progressive systemic sclerosis. *Arq Gastroenterol* 1988; 25: 8–22.
18. Peachey, R. D., Creamer, B., & Pierce, J. W. (1969). Sclerodermatous involvement of the stomach and the small and large bowel. *Gut*, 10(4), 285–292.
19. Vischio J, Saeed F, Karimedдини M, et al. Progression of esophageal dysmotility in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2012; 39: 986–91.
20. Crowell MD, Umar SB, Griffing WL, DiBaise JK, Lacy BE, Vela MF. Esophageal motor abnormalities in patients with scleroderma: heterogeneity, risk factors, and effects on quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 15: 207–13

21. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408–13.
22. Richardson C, Agrawal R, Lee J, et al. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46: 109–14.
23. Singh J, Cohen S, Mehendiratta V, et al. Effects of scleroderma antibodies and pooled human immunoglobulin on anal sphincter and colonic smooth muscle function. *Gastroenterology* 2012; 143: 1308–18.
24. Kumar S, Singh J, Kedika R, et al. Role of muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: correlation with disease duration and effects of IVIG. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G1052–60.
25. Ponge T, Bruley des Varannes S. Digestive involvement of scleroderma. *Rev Prat* 2002; 52: 1896–900.
26. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int* 2012; 32: 165–8
27. Miller, J. B., Gandhi, N., Clarke, J., & McMahan, Z. (2018). Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 24(6), 328–337.
28. Zamost, B. J., Hirschberg, J., Ippoliti, A. F., Furst, D. E., Clements, P. J., & Weinstein, W. M. (1987). Esophagitis in scleroderma. *Gastroenterology*, 92(2), 421–428.
29. Folwaczny C, Rothfuss U, Riepi RL, et al. Gastrointestinal involvement in progressive systemic scleroderma. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 654–61.
30. Basilisco G, Barbera R, Vanoli M, Bianchi P. Anorectal dysfunction and delayed colonic transit in patients with progressive systemic sclerosis.
31. Khanna D, Hays RD, Maranian P, et al. Reliability and validity of the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1257–63.

32. Khanna, D., Nagaraja, V., Gladue, H., Chey, W., Pimentel, M., & Frech, T. (2013). Measuring response in the gastrointestinal tract in systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*, 25(6), 700–706.
33. Kirby, D. F., & Chatterjee, S. (2014). Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*, 26(6), 621–629.
34. Turner, R., Lipshutz, W., Miller, W., Rittenberg, G., Schumacher, H. R., & Cohen, S. (1973). Esophageal dysfunction in collagen disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 265(3), 191–200.
35. Åkesson, A., & Wollheim, F. A. (1989). Organ Manifestations in 100 patients with Progressive Systemic Sclerosis: A COMPARISON BETWEEN THE CREST SYNDROME AND DIFFUSE SCLERODERMA. *Rheumatology*, 28(4), 281–286.
36. Omair, M. A., & Lee, P. (2012). Effect of gastrointestinal manifestations on quality of life in 87 consecutive patients with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 39(5), 992–996.
37. Thoua, N. M., Bunce, C., Brough, G., Forbes, A., Emmanuel, A. V., & Denton, C. P. (2010). Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. *Rheumatology (Oxford, England)*, 49(9), 1770–1775.
38. Al-Dhaher, F. F., Pope, J. E., & Ouimet, J. M. (2010). Determinants of Morbidity and Mortality of Systemic Sclerosis in Canada. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(4), 269–277.
39. Mayes, M. D., Lacey, J. V., Beebe-Dimmer, J., Gillespie, B. W., Cooper, B., Laing, T. J., & Schottenfeld, D. (2003). Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis & Rheumatism*, 48(8), 2246–2255. <https://doi.org/10.1002/art.11073>
40. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, et al. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2005;32:51–57

41. Kumar, S., Singh, J., Rattan, S., DiMarino, A. J., Cohen, S., & Jimenez, S. A. (2017). Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(7), 883–898.
42. Marie, I., Antonietti, M., Houivet, E., Hachulla, E., Maunoury, V., Bienvenu, B., Viennot, S., Smail, A., Duhaut, P., Dupas, J.-L. ., Dominique, S., Hatron, P.-Y. ., Levesque, H., Benichou, J., & Ducrotté, P. (2014). Gastrointestinal mucosal abnormalities using videocapsule endoscopy in systemic sclerosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 40(2), 189–199.
43. Cohen, S., Fisher, R., Lipshutz, W., Turner, R., Myers, A., & Schumacher, R. (1972). The Pathogenesis of Esophageal Dysfunction in Scleroderma and Raynaud’s Disease. *Journal of Clinical Investigation*, 51(10), 2663–2668.
44. SALLAM, H., MCNEARNEY, T. A., & CHEN, J. D. Z. (2006). Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23(6), 691–712.
45. Bae S, Allanore Y, Coustet B, Maranian P, Khanna D. Development and validation of French version of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Mar-Apr;29(2 Suppl 65):S15-21. Epub 2011 May 12. PMID: 21586213.
46. Zekovic, A., & Damjanov, N. (2017). Validation of Serbian version of UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument in 104 patients with systemic sclerosis. *Rheumatology International*, 37(5), 735–741.
47. Yang, H., Xu, D., Li, M. T., Yao, Y., Jin, M., Zeng, X. F., & Qian, J. M. (2019). Gastrointestinal manifestations on impaired quality of life in systemic sclerosis. *Journal of Digestive Diseases*, 20(5), 256–261.
48. Zampatti, N., Garaiman, A., Jordan, S., Dobrota, R., Becker, M. O., Maurer, B., Distler, O., & Mihai, C. (2021). Performance of the UCLA Scleroderma Clinical Trials Consortium

Gastrointestinal Tract 2.0 instrument as a clinical decision aid in the routine clinical care of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*, 23(1).

49. Polkowska-Pruszyńska, B., Gerkowicz, A., Rawicz-Pruszyński, K., & Krasowska, D. (2020). The Role of Fecal Calprotectin in Patients with Systemic Sclerosis and Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Diagnostics*, 10(8), 587.

50. *Reuma.pt - Page Redirection*. (n.d.). [Www.reuma.pt](https://www.reuma.pt). Retrieved March 31, 2022, from <https://www.reuma.pt/>.

Anexo I – Questionário UCLA SCTC GIT 2.0

UCLA SCTC GIT 2.0

Nome: _____

Data: ____/____/____

As questões seguintes perguntam sobre os seus sintomas gastrointestinal (intestino, GI) e como estes afetaram a sua vida ao longo dos últimos 7 dias. Responda a cada pergunta, selecionando a resposta como indicado. Se estiver inseguro sobre como responder a uma pergunta, por favor, indique o mais aproximado à sua situação.

Na passada semana, quantas vezes...

		NENHUM DIA	1-2 DIAS	3-4 DIAS	5-7 DIAS
REFLUXO	1 ...teve dificuldade em engolir comida sólida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2 ...teve um ardor desagradável ou sensação de queimadura no peito (azia)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3 ... teve uma sensação de líquido amargo ou azedo vindo do seu estômago para a boca (refluxo ácido)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4 ... teve azia em comer alimentos 'ácidos', como tomates e laranjas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	5 ... regurgitou (vomitar ou trazer pequenas quantidades de alimentos anteriormente comido)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6 ... dormiu em uma 'levantada' ou a posição de uma 'forma de L'?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7 ... sentiu vontade de vomitar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8 ...vomitou?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISTENSÃO	9 ...se sentiu inchado (a sensação de gás ou ar no estômago)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	10 ...notou um aumento na sua barriga, às vezes exigindo que abra o seu cinto, calças ou camisa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11 ... sentiu-se satisfeito depois de comer uma pequena refeição?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12 ... passar o excesso de gás ou flatulência?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NENHUM DIA 1-2 DIAS 3-4 DIAS 5-7 DIAS

SUJIDADE	13 ...acidentalmente sujou a sua roupa interior antes de ser capaz de chegar a uma casa de banho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Na passada semana, quantas vezes...

NENHUM DIA 1-2 DIAS 3-4 DIAS 5-7 DIAS

DIARREIA	14 ... teve fezes soltas (diarreia)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Na semana passada, tem notado suas fezes tornando-se...			SIM	NÃO
	15 ...aquosas?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Na semana passada, quantas vezes fez o seguinte interferir nas atividades sociais (como visitar amigos ou parentes)?

NENHUM DIA 1-2 DIAS 3-4 DIAS 5-7 DIAS

FUNÇÃO SOCIAL	16 ...Náusea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	17 ...Vomitar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	18 ... Dor de estômago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	19 ... Diarreia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	20 ... Preocupação de sujar a roupa interior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	21 ... Sensação de inchaço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Na semana passada, quantas vezes...

		NENHUM DIA	1-2 DIAS	3-4 DIAS	5-7 DIAS
BEM-ESTAR EMOCIONAL	22 ...se sentiu preocupado ou ansioso com os seus problemas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	23 ...se sentiu constrangido por causa de seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	24 ... tem problemas com relações sexuais por causa dos seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	25 ... temeu não encontrar uma casa de banho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	26 ... se sentiu deprimido ou desanimado devido aos seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	27 ... evitou ou atrasou uma viagem por causa dos seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	28 ... se sentiu irritado ou frustrado, como resultado dos seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	29 ...teve problemas com o sono, como resultado dos seus sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	30 ...sentiu 'stress' ou um estado de espírito perturbado que piora os sintomas intestinais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Na semana passada, tem notado suas fezes tornando-se...

		SIM		NÃO	
		NENHUM DIA	1-2 DIAS	3-4 DIAS	5-7 DIAS
OBSTIPAÇÃO	31 ...mais duras?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Na semana passada, quantas vezes...	NENHUM DIA	1-2 DIAS	3-4 DIAS	5-7 DIAS
	32 ... estave obstipado ou incapaz de esvaziar os seus intestinos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	33 ... teve fezes duras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34 ...teve dor ao passar as suas fezes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

OBRIGADO POR COMPLETAR O QUESTIONÁRIO