

JOÃO FRANCISCO MARQUES NETO, ADIL MUHIB SAMÁRA,
LILIAN T. LAVRAS COSTALLAT, SANDRA REGINA M. FERNANDES,
MARIA DOMITILIA M. NAPOLI

IMPORTÂNCIA DA RENINEMIA NA LESÃO
RENAL DA ESCLEROSE SISTÉMICA

SEPARATA DA
"ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA" — VOLUME XIII — TOMO 2
LISBOA 1988

ARTIGOS ORIGINAIS

Importância da Reninemia na Lesão Renal da Esclerose Sistêmica

JOÃO FRANCISCO MARQUES NETO*, ADIL MUHIB SAMÁRA**,
LILIAN T. LAVRAS COSTALLAT***, SANDRA REGINA M. FERNANDES****,
MARIA DOMITILIA M. NAPOLI*****

— RESUMO —

Os autores estudam a lesão renal na ESP em relação a três aspectos principais: frequência, intensidade e precocidade de instalação, importância do sistema renina-angiotensina e envolvimento de vias urinárias como elemento agravante da nefropatia.

Quarenta pacientes acometidos por esclerose sistêmica, sem quaisquer evidências clínicas ou laboratoriais (urina I e "clearance" de creatinina) foram submetidos à nefrograma isotópico com 131 .

A fotocintilografia renal revelou alterações morfológicas, sugerindo captação reduzida em 16 pacientes. O nefrograma isotópico, método mais sensível, demonstrou alterações funcionais em 24 pacientes.

Foi realizada biópsia renal em 8 desses 24 pacientes, que revelou alterações típicas de endarterite proliferativa, lesão clássica de nefropatia esclerodérmica.

Caracteriza-se assim a ocorrência de uma lesão renal de instalação precoce, embora a manifestação clínica e laboratorial mais tardia.

Nos mesmos pacientes e em mais outros dois, procedeu-se à determinação dos níveis plasmáticos periféricos de renina, mediante radioimunoensaio. Níveis acima dos padrões de normalidade foram encontrados em 26 pacientes. Destes, 18 se classificaram como acometidos pela forma inflamatória da doença, apresentando alterações vasculares mais agressivas.

Comparando-se esses resultados com os da avaliação isotópica da função renal, verificou-se uma correlação directa entre frequência de alterações hipocaptantes e elevação nos níveis de renina.

Parece, portanto, que a lesão, conquanto assintomática, se relaciona de algum modo com o sistema renina-angiotensina.

Dezoito pacientes que apresentavam alterações na função renal, evidenciadas à avaliação isotópica, foram estudados quanto ao acometimento de bexiga e ureteres.

Mediante avaliação urodinâmica foram investidos os seguintes elementos: fluxo urinário, pressão vesical, pressão de micção e capacidade vesical. Procedeu-se também à urografia excretora, uretrocistografia, miccional e electroneuromiografia do esfíncter vesical externo.

Não se observou em nenhum paciente a ocorrência de refluxo vesico-ureteral, a capacidade vesical não se mostrou significativamente alterada e os outros elementos se revelaram normais.

Apenas o fluxo ureteral apresentou-se em níveis abaixo dos normais. Entretanto, nos pacientes estudados essa condição não se demonstrou associada à frequência e intensidade da lesão renal.

Esses resultados sugerem ser o acometimento de bexiga e ureteres de pouca importância como agente deflagrador ou agravante da nefropatia esclerodérmica.

* Livre Docente em Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP.

** Professor Titular de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas.

*** Chefe da Disciplina de Reumatologia, F.C.M., UNICAMP.

**** Professoras Assistentes da Disciplina de Reumatologia, FCM, UNICAMP.

Trabalho desenvolvido na Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) Campinas S.P. Brasil.

—SUMMARY—

The authors studied the renal involvement of the progressive systemic sclerosis (PSS) in the three following aspects: 1. frequency, grade and early involvement, 2. propedeutic value of the renin-angiotension system and 3. the involvement of the renal pelvis and its possible relation to renal impairment.

Forty patients with PSS without any clinical and laboratorial (urinary and creatinin clearance) evidence of renal involvement were submitted ^{131}I renal isotopic scan and $\text{Tc}(^{99\text{m}})$ scintilographic study.

All by but, 16 patients showed a reduced isotopic $\text{Tc}^{99\text{m}}$ escan suggesting morphologic renal impairment. On the other hand the renal function was altered in 24 patients by means of isotopic nephrograme with ^{131}I .

Renal biopsy was performed in 8 of these 24 patients and revealed a typical renal proliferative endarteritis, commonly seen in PSS.

The peripheral renin plasma levels by means of radio-immuno-assay were elevated only in 26 of the same 40 patients and also in two others, of those, 18 were in the inflamatory form of PSS with dominant vascular symptoms.

These results when compared to isotopic evaluation of the renal function impairment show that they are close related. It seems, by the way that the renal lesion, nonetheless assymptomatic is close related to the renin angiotensin system.

Ureteral and bladder study were performed in 18 patients who presented renal function impairment in the isotopic evaluation.

The urinary flux bladder and mictionary pressure, as well as, bladder capacity were studied in these 18 patients. Renal urography, mictional uretrocistography were also studied.

No patient presented vesico-ureteral reflux, and the bladder capacity as well as the other procedures mentioned also show no significant abnormalities.

Only the ureteral flux showed low values. However, these patients didn't show association with the frequency and the grade of the grade of the renal lesion.

These results suggest that the bladder and the ureteral flux in any way didn't participate significantly in the pathogenesis of PSS.

INTRODUÇÃO

A primeira lesão renal na esclerose sistémica progressiva (ESP) se instala progressivamente nas porções proximais das artérias interlobulares e das arteríolas aterentes, caracterizando-se por degeneração mucóide concêntrica da íntima, bem como necrose fibrinóide da média (2,31,59). A membrana basal e outras estruturas glomerulares são atingidas mais tardiamente, podendo ser identificados à imuno-fluorescência depósitos de fibrinogénio e imunoglobulinas, principalmente do tipo IgM (20,28,29,37,38,45).

Na ESP o estudo da função renal não apresenta alterações significantes, a não ser nos estadios terminais, quando subitamente se instala insuficiência renal em tudo semelhante à da hipertensão maligna. A lesão renal demonstrada em necrópsia na ausência de qualquer evidência clínica ou laboratorial de envolvimento renal, no curso clínico da doença, sugere agressão tecidual desde o início da moléstia (1,3,6,8,9). Isto porque a lesão vascular é de carácter mais proliferativo que inflamatório ou necrosante, induzindo à isquemia de instalação insidiosa, que justifica parcialmente um estado de latência. Nessa fase não há alterações estruturais importantes na parede vascular, entretanto, a arteriografia pode demonstrar vasos tortuosos espásticos e eventualmente estenose da artéria renal (12,13,17).

À medida que estas lesões se tornam difusas passam a determinar enfartos corticais múltiplos que não chegam a alterar substancialmente as dimensões do rim (5,15).

Os ureteres e bexiga também se apresentam hipocinéticos, em decorrência da fibrose parietal, facilitando a proliferação bacteriana e infecções recorrentes (14,76,79).

A hipertensão arterial é de ocorrência tardia e de instalação abrupta. Vencida a fase de latência, surgem como primeiros sinais de lesão renal proteinúria e hematuria discretas que assim podem perdurar por tempo indeterminado, ou evoluir rapidamente para insuficiência renal, cursando com hipertensão arterial grave (9,10,11,75,77,78,80).

A patogenia do envolvimento renal na ESP ainda permanece obscura, principalmente no que se refere às repentinas transformações da fase de latência para franca insuficiência renal. A agressão renal parece resultar da interação de lesões anatómicas e funcionais, caracterizadas respectivamente por alterações parietais nas artérias arciformes e interlobulares (2,3,12,14), bem como redução do fluxo renal cortical, fluxo plasmático renal, taxas de filtração glomerular (15,17,18) e aumento dos níveis periféricos de renina (16) sobretudo nos que evoluem para hipertensão arterial (21,48,62).

O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NA NEFROPATIA ESCLERODÉRMICA

A hipertensão arterial observada na esclerose sistêmica parece ser de natureza renovascular, sobretudo nos pacientes onde a eclosão da insuficiência renal se acompanha de elevação dos níveis plasmáticos periféricos de renina (19,21). Igualmente a resposta terapêutica dramática induzida pelos bloqueadores de conversão do sistema renina-angiotensina ou pela nefrectomia bilateral (5,7,15) parecem confirmar a participação da renina na patogenia da nefropatia esclerodérmica.

Entretanto a participação do sistema renina-angiotensina em fases anteriores à da nefropatia instalada ainda está por ser melhor definida, sendo os relatos da literatura inconclusivos no sentido de relacionar alterações dos níveis periféricos de renina e distúrbios funcionais ao nível da microcirculação (20,21).

A actividade da renina correlaciona-se com a excreção urinária de sódio, uma vez que a retenção deste e a conseqüente expansão do volume plasmático inibem sua liberação. Por outro lado, dieta hipossódica ou redução do volume plasmático podem sensibilizar a dosagem, revelando estados hiperreniménicos (20,21).

Em estudo retrospectivos elevação de níveis plasmáticos de renina antecede de curtos períodos a instalação da deterioração da função renal, podendo, portanto apresentar valor prognóstico na esclerose sistêmica (22).

A redução crítica do fluxo arteriolar renal como na nefropatia esclerodérmica através de endarterite proliferativa, pode resultar em hiperreninemia, daí advindo vasoespasmo difuso, que agrava substancialmente a lesão vascular. À lesão mecânica — endarterite proliferativa — especula-se a associação de uma lesão funcional renina dependente (66,67,69).

ACOMETIMENTO DE VIAS URINÁRIAS

Uma condição que ainda não está suficientemente conhecida é a participação do acometimento das vias urinárias inferiores: ureteres, bexiga, esfíncter vesicoureteral e uretra.

Embora não sejam comuns referências a este tipo de agressão, ressalta-se que, rotineiramente, os estudos necroscópicos não revêm as vias urinárias inferiores tão

frequentemente quanto aos rins (40,46,49). Infecções urinárias recidivantes, em pacientes esclerodérmicos, sem acometimento renal próprio da doença, têm sido rotineiramente relacionados à presumível hipomotilidade dos ureteres, resultantes da fibrose parietal, em tudo semelhante ao que ocorre no esfôfago (33,34,35,41,47,50,50,51,53,58). Estas infecções potencialmente, puderam se relacionar ao pior prognóstico da doença, agravando os mecanismos de lesão renal (54,55,56,57,60,61) na esclerose sistêmica.

II. MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 40 pacientes com ESP, 36 do sexo feminino, quatro do masculino, todos caucasóides, idade variando entre 15 e 57 anos e tempo de doença entre 1 e 16 anos (Tabela I).

Nenhum apresentava qualquer sinal clínico ou laboratorial (urina tipo I e "clearance" de creatinina) de envolvimento renal.

Todos foram agrupados segundo o grau de envolvimento cutâneo e vascular e avaliados mediante fotocintilografia renal, com gluco-hepatanato de Tc ^{99m}, e pelo nefrograma isotópico com I ¹³¹-hipuram. Em oito dos pacientes que demonstraram alterações na função renal pelo nefrograma isotópico, fez-se biópsia renal percutânea.

O estado cutâneo foi classificado mediante critérios histopatológicos (42,74) através de biópsia de pele da face posterior da segunda falange proximal direita, como se segue:

Grau 0 : normal

Grau I : epiderme normal; aumento de fibras colágenas do derma; vasos sanguíneos e anexos dérmicos normais; infiltrado inflamatório linfoplasmático pobre ou ausente.

Grau II : epiderme normal, às vezes com aumento da melanina; fibrose estável das fibras colágenas do derma, que mostram alteração na disposição, arranjo e orientação; escassez e hipotrofia de anexos dérmicos, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário presente e exuberante.

Grau III: epiderme atrófica, usualmente com aumento de melanina; sólida fibrose e hialinização das fibras colágena do derma; ausência ou considerável atrofia dos vasos sanguíneos e anexos dérmicos; ilhotas de tecido adiposo no derma superficial; infiltrado inflamatório pobre.

Tabela I. *Acometimento Renal na Esclerose Sistêmica*
Caracterização da Casuística (FCM-UNICAMP)

SEXO	Feminino: 36		RAÇA:	Branca
	Masculino: 4			
Grupo Etário:	15 a 20 anos		2	
	21 a 30 anos		11	
	31 a 40 anos		5	
	41 a 50 anos		18	
	51 a 60 anos		4	
Tempo de Doença:	até 1 ano		3	
	2 a 5 anos		18	
	6 a 10 anos		10	
	11 a 20 anos		9	

O acometimento vascular foi analisado segundo a presença e intensidade do fenómeno de Raynaud (42), em três estágios:

Grau I : somente fenómeno de Raynaud

Grau II : fenómeno de Raynaud e micro-ulceração de polpa digital

Grau III: fenómeno de Raynaud e reabsorção óssea concêntrica (acrostéólise) com ou sem micro-ulcerações de polpa digital.

Os mesmos 40 pacientes e mais dois outros classificados na forma inflamatória, foram investigados mediante a dosagem dos níveis plasmáticos periféricos de renina, através de radioimunoensaio em técnica semelhante à utilizada por Gravas et al. (20) em 1977. Cada um foi avaliado sob dieta geral padronizada e hipossódica, em decúbito dorsal e após quatro horas em posição ortostática.

Dentre os 42, em 18, todos do sexo feminino, procedeu-se à avaliação urodinâmica da bexiga e ureteres caracterizada por: uretrocistografia miccional, cistometria, electroneuromiografia de esfíncter externo, fluxometria e pesquisa da sensibilidade vesical exteroceptiva, bem como do reflexo bulbo cavernoso (23,24,25,26,27).

A sensibilidade exteroceptiva vesical foi pesquisada pela introdução do soro gelado e quente na bexiga. Em seguido foi estudado o reflexo bulbocavernoso por meio de compreensão do clitóris e verificando-se a contracção do esfíncter anal. Antes de efectuar a avaliação urodinâmica, foi solicitado que esvaziassem a bexiga, anotando-se o resíduo pós-miccional.

Foram utilizados dois cateteres, um de calibre n.º 10F para infusão de soro fisiológico, e o outro de n.º 4F que foi conectado ao transdutor de pressão (Life Tech Model 1850X) e este ao registador (Life Tech Model Urolab 1102).

Os exames foram realizados com as pacientes em posição litotomia, modificada. Durante a cistometria, a infusão de soro foi rápida (acima de 100 ml) e foi solicitado as pacientes que tossissem, com a finalidade de sensibilizar o exame para diagnosticar instabilidade vesical. Ressalte-se que o enchimento vesical rápido a capacidade registada é 2/3 da capacidade com enchimento vesical lento. Considere-se como instabilidade vesical a contracção involuntária o detrusor, maior que 15 cm de H₂O (23).

Na realidade da cistometria foram considerados os seguintes parâmetros (24,26):

- primeiro desejo miccional — normal de 150 a 220 ml
- capacidade vesical máxima — normal de 350 a 400 ml
- pressão vesical — normal de 5 a 15 cm H₂O
- pressão de micção — normal até 50 cm H₂O

No registro de pressão de micção foi retirado o cateter n.º 10F, permanecendo o cateter n.º 4F o que não altera o acto miccional.

A electroneuromiografia (ENM) do esfíncter externo foi realizada através de eléctrodos de agulha que foram posicionados lateralmente ao meato uretral, com a finalidade de atingir o esfíncter externo. Este procedimento é realizado para se avaliar a integridade da inervação do esfíncter externo (27).

Nos casos normais ocorre diminuição ou aumento da actividade eléctrica do esfíncter externo, relativa as contracções ou relaxamento voluntário. Com o enchimento vesical observa-se também um aumento de actividade eléctrica.

A fluxometria foi realizada com um transdutor (Life Tech Modelo/1951). Consideraram-se como valores normais ao homem, para o fluxo máximo, cifras acima de 15,1 cc/., e para o fluxo médio acima de 14,4 cc/., (3), enquanto na mulher considera-se para o fluxo máximo valores acima de 20 cc.

A cistometria foi realizada conjuntamente com a ENM, enquanto a pressão de micção foi medida concomitantemente à fluxometria.

RESULTADOS

A avaliação do estudo cutâneo demonstrou três pacientes classificados no grau I, 13 no grau II e os restantes no III. Quanto ao estado vascular, dois apresentavam apenas fenómeno de Raynaud, 17 se classificaram no grau II e os restantes no III (Tabela II e III).

Tabela II. *Esclerose Sistémica: Caracterização da Casuística. Estadiamento da agressão cutânea-vascular em 40 pacientes (FCM-UNICAMP)*

	Estado cutâneo	Estado vascular	Forma clínica
J.G.G.	III	III	inflamatória
J.C.P.	III	II	CREST
S.M.	III	III	inflamatória
H.F.G.	II	II	CREST
O.B.	III	III	inflamatória
M.M.L.	II	II	CREST
J.S.P.	II	II	inflamatória
M.D.S.	II	III	inflamatória
E.M.S.	III	III	CREST
E.K.	III	II	CREST
M.D.	III	II	CREST
M.C.N.	III	III	CREST
T.M.	II	II	inflamatória
I.R.O.	III	III	inflamatória
M.R.T.	III	III	inflamatória
A.S.P.	II	II	inflamatória
L.B.	II	II	inflamatória
M.G.A.O.	III	III	inflamatória
M.E.A.	II	III	inflamatória
A.V.	II	II	CREST
M.A.	III	III	inflamatória
C.A.S.	I	I	inflamatória
M.A.V.	II	I	inflamatória
N.N.B.	I	II	inflamatória
G.B.P.	I	III	inflamatória
D.V.F.	II	III	inflamatória
L.B.M.	II	II	CREST
O.M.T.	III	II	CREST
M.A.F.	III	III	CREST
M.A.T.	III	III	CREST
S.V.G.	III	III	CREST
D.V.	III	III	CREST
A.C.D.	III	II	CREST
B.G.	III	II	CREST
S.F.	III	II	CREST
E.S.F.	III	II	CREST
F.C.T.	III	II	CREST
M.L.T.	III	II	CREST
M.A.R.R.	III	III	CREST

Tabela III. *Acometimento Renal na Esclerose Sistêmica*
Estadiamento de Agressão Cutânea e Vascular em 40 Pacientes (FCM-UNICAMP)

Estado Cutâneo		Estado Vascular	
Grau	Pac.	Grau	Pac.
I	3	I	2
II	13	II	17
III	24	III	21

A fotocintilografia evidenciou rins de forma e dimensões normais em 24 pacientes e imagens sugestivas de captação reduzida ou heterogênea nos 16 restantes, testemunhando a ocorrência de lesão renal com substracto anatómico (Tabelas V e VI).

O nefrograma isotópico demonstrou-se normal em 16 pacientes evidenciando retenção do isótopo nos 24 restantes (Tabelas V e IV). Os valores de variação da radioactividade em ambos os rins são apresentados na Tabela IV, demonstrando em minutos diminuição da função renal por retardo do fluxo renal em 24 pacientes.

Nas Tabelas V e VI os diferentes graus de envolvimento cutâneo e vascular são correlacionados com os resultados da fotocintilografia do nefrograma isotópico,

Tabela IV. *Acometimento Renal na Esclerose Sistêmica*
Nefrograma isotópico (¹³¹I-Hipuran) (FCM-UNICAMP)

Rim Direito				Rim Esquerdo			
T. máx.	Pac.	t. 1/2	Pac.	T. Máx.	Pac.	t 1/2	Pac.
1- 3	12	5-10	20	1- 3	12	5-10	24
4- 6	16	11-15	8	4- 6	16	11-15	4
7- 9	8	16-20	0	7- 9	8	16-20	0
10-12	4	21-25	12	10-12	4	21-25	12

T. máx. e t. 1/2 expressos em minutos em 40 pacientes.

Tabela V. *Esclerose Sistêmica: Acometimento Renal e Lesão Cutânea em 40 Pacientes*
(FCM-UNICAMP)

Estado cutâneo	Fotocintilografia		Nefrograma isotópico	
	Normal	Reduzida	Normal	Retenção isot.
Grau I	3	0	3	0
Grau II	13	0	5	8
Grau III	8	16	8	16

Tabela VI. *Esclerose Sistêmica: Acometimento Renal e Lesão Vascular em 40 Pacientes*
(FCM-UNICAMP)

Estado cutâneo	Fotocintilografia		Nefrograma isotópico	
	Normal	Reduzida	Normal	Retenção isot.
Grau I	2	0	1	1
Grau II	13	4	10	7
Grau III	9	12	5	16

demonstrando-se um paralelismo entre esses parâmetros. Os pacientes classificados no estadiamento cutâneo e vascular grau III foram os que demonstraram as alterações mais ilustrativas.

Os valores da fotocintilografia comparados aos nefrograma isotópico (Tabelas V, VI e VII) revelam a maior sensibilidade deste mesmo método de avaliação precoce.

Nos pacientes submetidos a biopsia renal demonstra-se, nas artérias interlobulares, proliferação concêntrica da íntima e degeneração mucóide (Tabela XII).

Nas Tabelas VIII e IX encontram-se sumarizados os resultados obtidos na avaliação dos níveis plasmáticos periféricos de renina. Estes mostraram-se dentro dos limites normais em 16 pacientes (38,7%) e elevados em 26 (61,3%).

Todas as pacientes apresentaram um resíduo menor que 30 ml. O reflexo bulbocavernoso e a sensibilidade esteroceptiva vesical encontravam-se presentes em 18.

Por meio da cistometria verificou-se que o primeiro desejo miccional variou de 70 à 250 ml, com média de 120 ml e a capacidade vesical variou de 200 à 600 ml, com média de 300 ml. O registro da pressão vesical foi de 3 a 30 cm H₂O, sendo a mediana 15 cm H₂O. Já a pressão de micção observada foi de 20 à 80 cm H₂O e a mediana 35 cm H₂O.

Através da ENM do esfíncter externo, a contração voluntária foi observada dentro dos níveis de normalidade em todas as pacientes.

Pela fluxometria, observou-se uma variação do fluxo máximo de 5 a 28 cc; com média de 18 cc/... Por outro lado o fluxo médio variou de 2,5 a 21 cc/., com mediana de 11 cc/...

Não ocorreu em nenhuma das pacientes refluxo vesicoureteral à uretrocistografia miccional.

Tabela VII. *Fotocintilografia e Nefrograma Isotópico*
Valor Propedêutico na Esclerose Sistêmica em 40 Pacientes (FCM-UNICAMP)

Método Cintilográfico	Resultados	
	Normais	Alterados
Fotocintilografia	24	16
Nefrograma isotópico	16	24

Tabela VIII. *Esclerose Sistêmica: Renina Plasmática em 42 Pacientes (FCM-UNICAMP)*

Normal	16
Elevada	26
Método: Radioimunoensaio	
Limites de normalidade para:	
a. dieta geral: decúbito dorsal— $0,5 \pm 0,2$ ng/ml/h	
após 4 hs em pé— $1,9 \pm 0,7$ ng/ml/h	
b. dieta hipossódica: decúbito dorsal— $2,1 \pm 0,6$ ng/ml/h	
após 4 hs em pé— $4,9 \pm 1$ ng/ml/h	

III. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As proporções foram comparadas pelo teste do quadrado para comparação de relações em tabelas de contigência.

Os dados sobre os níveis de reninemia foram comparados pelo método da análise da variância.

IV. COMENTÁRIOS

Se a ocorrência da lesão renal, demonstrada à necrópsia, na ausência de elementos clínicos e laboratoriais sugestivos de nefropatia, permite supor um estado de lesão renal latente, a possibilidade de se demonstrar alterações funcionais nesse período define mais clara e precocemente esse estado de latência (32,36,39,42,43,44).

Dos 40 pacientes estudados em diferentes estadiamentos clínicos, nenhum apresentava qualquer indício de sofrimento renal, apesar de 24 deles já terem a doença diagnosticada há mais de cinco anos.

O estudo da morfologia e da área de parênquima renal captante apresentado pelo fotocintilografia, com Tc ^{99m}, demonstrou captação isotópica reduzida e heterogênea e, 16 pacientes correspondentes a alterações anatómicas assintomáticas já estabelecidas. Concomitantemente o nefrograma isotópico com I ¹³¹ demonstrou alterações funcionais caracterizadas por retenção do isótopo, em outros 24 pacientes, traduzindo um comprometimento do fluxo renal.

Essas alterações anatómicas e funcionais, demonstradas cintilograficamente, foram confirmadas pelos achados histopatológicos em oito pacientes submetidos à biópsia renal. Endarterite proliferativa, degeneração mucóide e hialinose arteriolar se constituíram nas alterações histológicas dominantes, conclusivos na caracterização de nefropatia esclerodérmica (Tabela XII).

Esses resultados apresentam outras evidências para a conceituação de uma lesão renal subclínica na ESP, de instalação insidiosa e progressiva. Esse estado de latência dificulta sobremaneira o desenvolvimento de estudos mais seguros de incidência e progressão da nefropatia esclerodérmica, principalmente nos casos de evolução mais arrastada.

Tabela IX. Esclerose Sistêmica: Renina e Formas clínicas em 42 Pacientes (FCM-UNICAMP)

Renina plasmática		CREST	Inflamatória
Normal	16	13	3
Elevada	26	8	18

Tabela X. Esclerose Sistêmica: Renina e Acometimento Renal em 42 Pacientes (FCM-UNICAMP)

Renina plasmática		Nefrograma isotópico (Tc ^{99m} -gluconato)	
		Normal	Hipocaptação
Normal	16	12	4
Elevada	26	7	19

Tabela XI. Níveis Plasmáticos Periféricos de Renina na Esclerose Sistêmica (FCM-UNICAMP)

Níveis de Renina (42 pacientes) ng/ml/h			
Dieta geral		Dieta hipossódica	
Decúbito dorsal	Após 4hs em pé	Decúbito dorsal	Após 4hs em pé
0,94	2,70	3,42	5,77
2,04	4,06	4,81	7,89
3,30	3,40	3,98	6,41
1,29	3,70	2,98	7,44
0,60	2,40	2,50	5,50
2,74	5,20	8,90	9,92
4,82	6,40	8,70	10,10
4,16	6,75	9,40	13,00
2,46	5,60	3,90	8,84
4,89	6,85	9,70	27,00
0,46	2,81	2,70	5,84
4,31	6,80	8,63	12,00
0,20	2,50	2,48	6,00
0,60	2,75	4,10	6,90
4,60	6,74	7,10	15,20
0,54	2,40	3,00	5,90
3,20	4,70	4,98	7,81
4,50	6,30	9,10	13,40
4,83	6,50	8,24	10,00
0,71	2,30	2,74	5,76
5,53	6,84	10,14	16,40
0,63	2,24	2,91	5,63
4,41	6,75	8,73	12,63
3,43	3,98	4,87	7,36
3,74	6,20	8,14	10,02
0,67	2,81	2,09	5,48
3,37	5,32	8,00	11,76
2,94	5,01	4,00	8,75
0,53	2,67	3,00	5,87
3,40	4,01	4,93	8,04
0,71	2,80	2,71	5,90
4,71	6,84	10,06	14,81
5,51	6,92	9,87	12,43
0,64	2,73	2,75	5,84
2,87	6,01	4,30	7,91
0,51	2,01	2,51	4,96
2,59	6,04	7,61	9,34
0,32	2,9	2,40	4,83
0,71	1,94	2,64	5,8
0,68	2,01	2,78	5,76
3,91	5,42	6,03	12,40
2,87	4,33	5,73	9,61

O componente funcional da lesão renal da ESP pode ser detectado precocemente pelo nefrograma isotópico e os resultados assim obtidos vêm corroborar as demonstrações reveladas pela arteriografia renal seriada durante a evolução clínica e após a necropsia (8,12,13,17). Nesses pacientes, parte das alterações observadas no arteriograma, durante o seguimento clínico, como estreitamento e irregularidade do leito vascular, desaparecem completamente após a necropsia, sugerindo sua natureza funcional (70,71,72,73).

Tabela XII. Resultados da Biópsia Renal em Oito Pacientes com ESP, Sem Evidências Clínicas ou Laboratoriais de Lesão Renal (FCM-UNICAMP)

Alteração histopatológica	N.º de pacientes
Degeneração mucóide da íntima	8
Degeneração hialina da íntima	8
Endarterite proliferativa clássica	6
Necrose fibrinóide da íntima	4
Alterações glomerulares	3

À hipótese de uma nefropatia esclerodérmica de instalação precoce e diagnóstica tardia em função desse estado de latência da lesão renal, demonstrada anatómica e funcionalmente pelos achados histopatológico e isotópicos, parece ser irrefutável. Tendo em conta o estado de envolvimento cutâneo nos 40 pacientes estudados os classificados no grau I não apresentaram à análise cintilográfica qualquer alteração anatómica ou funcional; os classificados no grau II não apresentaram alterações anatómicas, mas o nefrograma isotópico demonstrou retenção do isótopo em oito deles; no grau III, 16 pacientes revelaram alterações anatómicas à fotocintilografia e funcionais ao nefrograma, estabelecendo-se uma relação directa entre o grau de agressão cutânea e a frequência e intensidade das alterações cintilográficas (Tabela V).

Em relação ao estado de agressão vascular, nos pacientes de grau I a fotocintilografia nada mostrou, entretanto, o nefrograma revelou lentificação do fluxo renal em um; grau II demonstrou-se em quatro captação reduzida e em sete retenção do isótopo; dos 21 classificados no grau II, demonstrou-se em 12 captação reduzida e em 16 diminuição do fluxo renal (Tabela V).

Esses achados permitem estabelecer uma correlação directa entre o grau de envolvimento renal e a frequência e intensidade das alterações anatómicas e funcionais detectadas isotopicamente no período de latência da lesão renal na ESP. Comparando-se os resultados expostos nas Tabelas V e VI, pode-se supor que, se existe uma relação directa entre o grau de envolvimento cutâneo e a intensidade e frequência da agressão renal, esta correlação é mais importante e mais directamente estabelecida quando considerada em função do acometimento vascular.

Considerando-se o carácter não agressivo da fotocintilografia e do nefrograma isotópico e do paralelismo entre os resultados assim obtidos e os observados na biópsia renal, esses procedimentos devem ser destacados como elementos efectivamente úteis para o diagnóstico precoce e seguimento clínico da lesão renal na ESP.

Entretanto o nefrograma isotópico mostrou-se mais útil que a cintilografia renal, em estádios mais precoces da doença, sugerindo que as alterações podem ocorrer precocemente e em estado latente, mesmo que ainda se encontre em fase de diferenciação (Tabela VII).

A dosagem dos níveis plasmáticos periféricos de renina revelou-se elevada em 26 (61,3%) pacientes sem qualquer evidência clínica ou laboratorial de lesão renal e na ausência de hipertensão arterial. Quando esta frequência se correlacionou com as formas evolutivas da doença, CREST e inflamatória, verificou-se que esta última apresentava mais frequentemente elevação nos níveis de renina. Isto poderia ser explicado pela maior agressividade da lesão vascular, o curso clínico mais acidentado e crítico desta forma evolutiva, bem como seu prognóstico mais limitado.

Na Tabela X quando níveis plasmáticos periféricos de renina se confrontam com resultados da avaliação funcional do rim, mediante a execução de nefrograma isotópico, através de depuração do gluconato de Tc^{99m} , verifica-se que a elevação desses níveis se associa mais frequentemente à menor captação renal e consequentemente a alterações funcionais subclínicas.

Desta maneira parece que a elevação dos níveis plasmáticos periféricos de renina podem estar ligados à maior agressividade da esclerose sistémica. O mesmo pode ser estabelecido em função da lesão renal latente e subclínica dessa enfermidade.

A uretrocistografia miccional utilizada como método de avaliação do estado funcional da junção vesicoureteral é recurso suficientemente sensível para a demonstração de refluxo vesico-ureteral desde que executada em duas fases, de repouso e de esforço (miccional). Como não se demonstrasse qualquer grau de refluxo vesicoureteral, procedeu-se à urografia excretora em todos, não se demonstrando também qualquer alteração do fluxo pieloureteral. Na interpretação dos resultados das uretrocistografias e demais provas urodinâmicas, levaram-se sistematicamente em consideração a idade dos pacientes e principalmente a frequência de gestações, de tal modo a considerá-los relacionados eminentemente à esclerose sistémica.

A electroneuromiografia (ENM) também não revelou qualquer evidência de acontecimento do esfíncter vesical externo.

Especula-se apesar da semelhança estrutural das junções gastroesofágica e vesicoureteral, que neste, a disposição espacial das fibras musculares lisas se revela formando malhas de arquitectura diversa observada ao nível esofágico, presumivelmente dificultando ou retardando a fibrose. No esófago, as fibras musculares se dispõem em três camadas; longitudinal, circular e longitudinal, enquanto no ureter a disposição fibrilar é helicoidal e longitudinal emaranhando-se de modo a constituir malhas sem uniformidade.

Os outros elementos investigados na avaliação urodinâmica, revelam durante a cistometria que o volume urinário suficiente para despertar o primeiro desejo miccional apresentou-se com média de 120 ml.

A capacidade vesical com média de 300 ml, manteve-se abaixo dos limites normais, enquanto a pressão vesical $M = 15 \text{ cm H}_2\text{O}$ e a pressão de micção ($M = 35 \text{ cm/H}_2\text{O}$), revelaram-se normais observando-se uma lentificação do fluxo médio urinário ($M = 11 \text{ cm/seg}$).

Embora haja uma correlação linear entre essas condições, verifica-se que a pressão de micção (P_m) é a variável mais importante na determinação da capacidade vesical (C_v) e reciprocamente.

Por outro lado a pressão vesical (P_v) mostrou-se mais linearmente relacionada ao fluxo urinário máximo (F_{max}), sendo este decisivo para a determinação daquela.

A manutenção de níveis subnormais de fluxo urinário, correlacionada à eventual fibrose e hipocinesia ureteral associada à valores normais ou diminuídos de pressão vesical podem justificar a ausência de refluxo vesico-ureteral.

Não havendo refluxo vesico-ureteral, não há como interpretar a participação do acometimento de vias urinárias inferiores, interferindo directamente no prognóstico da nefropatia esclerodérmica.

V. CONCLUSÕES

1. A lesão renal na esclerose sistêmica é de instalação mais precoce que a usualmente relatada na literatura. Caracteriza-se por endarterite proliferativa insidiosa e progressiva. Pode, entretanto, ser reconhecida qualificada e interpreta através de provas funcionais radioisotópicas e documentada pela biópsia renal, mesmo sem qualquer expressão clínica ou laboratorial.

2. O componente funcional da lesão renal na esclerose sistêmica parece estar relacionado à actuação do sistema renina — angiotensina. Os níveis plasmáticos periféricos de renina se mostraram mais frequentemente alterados nos pacientes acometidos pela forma inflamatória da esclerose sistêmica, e nos pacientes com maiores evidências de hipocaptação isotópica, caracterizando a presença de lesão renal. Tais correlações permitem introduzir a dosagem dos níveis plasmáticos periféricos de renina como elementos importantes na definição do prognóstico da esclerose sistêmica como “marcadores” de lesões vasculares mais agressivas.

A introdução de metodologia inédita na avaliação urodinâmica da esclerose sistêmica permitiu a documentação de alterações funcionais nas vias urinárias e ausência de refluxo vesico-ureteral. Nesta casuística, o envolvimento de vias urinárias inferiores não se mostrou suficiente para interferir com a evolução da nefropatia esclerodérmica.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown, S.T.; Ahearn, D.J. & Nolph, K.D. — Reduced peritoneal clearance in scleroderma increased by intraperitoneal isoproterenol. *Ann. Intern. Med.* 75: 891, 1973.
2. Campbell, P.M. & Le Roy, E.C. — Pathogenesis of systemic sclerosis: vascular hypothesis. *Seminars in Arthritis and Rheum.* 4: 351, 1975.
3. Cannon, P.J.; Hassar, M. & Case, D.B. et al. — The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (PSS) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine (Baltimore)* 53:1, 1974.
4. D'Angelo, W.A.; Fries, J.A. & Masi, A.T. et al. — Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma) *Am. J. Med.* 46: 428, 1969.
5. Keane, W.F.; Danielson, B. & Raij, L. — Successful renal transplantation in progressive systemic sclerosis. *Ann. Intern. Med.* 85: 199, 1975.
6. Kincaid-Smith, P. — Participation of intravascular coagulation in the pathogenesis of glomerular and vascular lesions. *Kidney Int.* 7: 242, 1975.
7. Lazarus, J.M.; Hampera, C.L. & Bennett, A.H. et al. — Urgent bilateral nephrectomy for severe hypertension. *Ann. Med.* 76: 733, 72.
8. LeRoy, E.C. — *Scleroderma (systemic sclerosis)* In Hughes, G.R.V. ed. *Modern topics in Rheumatology*. Southampton. The Camelot Press Pt. 1976, p. 144.
9. LeRoy, E.C. — *Scleroderma (systemic sclerosis)* In Kate, W.A. ed. *Rheumatic diseases: diagnosis and management*. Philadelphia, J.B. Lippcott Co. 1977, p. 777.
10. Linton, A.L.; Gavras, H. & Gleadle, R.I. et al. — Microangiopathic hemolytic anemia and the pathogenesis of malignant hypertension. *Lancet* 1: 1377, 1959.
11. Medsger, T.A. Jr.; Massi, A.T. & Rodnan, G.P. et al. — Survival with systemic sclerosis (scleroderma) a life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann. Intern. Med.* 75: 369, 1971.
12. Norton, W.L. & Nardo, J.M. — Vascular disease in progressive systemic sclerosis (scleroderma) *Ann. Intern. Med.* 73: 317, 1970.
13. Marques Neto, J.F.; Miranda, J.B. & Samara A.M. — Raynaud in scleroderma histopathologic features in the absence of sclerodactily. *Rev. Bras. Reum. (ed. International)* 17(2): 140, 1977.
14. Rodnan, G.P. — Progressive systemic sclerosis (scleroderma) and calcinosis. In: Holander, J.L. ed. and Allied Conditions. Philadelphia, Lea & Feibiger, 1972, p. 692.
15. Salvyer, J.M. — Bilateral nephrectomy in PSS. *Ann. Intern. Med.* 76: 741, 1972.

16. Stone, R.A.; Tisher, C.C. & Hawkins, H.K. et al. — Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated by acute renal failure. *Am. J. Med.* 56: 119, 1974.
17. Tuffanelli, D.L. & Winkelmann, R.K. — Scleroderma and its relationship to the "colagenoses"; dermatomyositis lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome *Am. J. Med. Sci.* 243: 133m 1962.
18. Woodhall, P.B.; McCoy, R.C. & Grunnells, J.C. et al. — Apparent recurrence of progressive systemic sclerosis in renal allograft *JAMA* 236: 1032, 1976.
19. Richardson, J.A. — Hemodialysis and kidney transplantation for renal failure from scleroderma. *Arthr. & Rheum.* 16: 265, 1973.
20. Gravas, H.; Gravas, I.; Cannon, P.J.; Brunner, H.R. & Laragh, J.H. — Is elevated plasma renin activity of prognosis importance in aggressive systemic sclerosis? *Arch. Int. Med.* 137: 1554, 1977.
21. Kurtz, N.A.; Pillay, V.K.G.; Rogers, P.W. & Nash, Jr. D. — Renal vascular hypertension and low plasma renin activity. Interrelationship of volume and renin in the pathogenesis of hypertension. *Arch. Int. Med.* 133: 195, 1974.
22. Laragh, J.H. — Renin as a predictor of hipertensive complications: discussion. *Ann. New York Ac. Sci.* 304: 165, 1978.
23. Bates, P.; Bradley, W.E.; Glen, E.; Melchior, H.; Rowan, D.; Sterling, A. M.; Sudin, R.; Thomas, D.; Torrens, D.; Narwick, R.T.; Zinner, N.R. & Hald, T. — Standardization of terminology of lower urinary tract function. *Urology* 17: 618, 1981.
24. Buzelin, S.M. — Physiologie de la micction, fisiopatologie et diagnostic des vessies neurologiques. *Med. Int.* 8: 41, 1973.
25. Torrens, M. & Abrams, P. — Cystometry. *Urol. Clin. North. Am.* 6: 79, 1979.
26. Zanollo, A. & Catanzaro, F. — Fisiopatologia e semiotica della regolazione autonoma della vescica con referiment Therapeutic. *Clinici Specifici. Società Italiana di Neurologia. Atti Del VI Corso di Aggiornamento*, 1982, p. 112.
27. Abrams, P. & Torrens, M. — Urine flow-studies. *Urol. Clin. North Am.* 6: 71, 1979.
28. Bourne, F.M.; Howell, D.A. & Root, H.S. — Renal and cerebral scleroderma. *Can. Med. J.* 82: 881, 1960.
29. Wasner, C.; Coske, C.R. & Fries, J.F. — Survival with medical management after scleroderma renal crisis. *Arth. and Rheum.* 21: 600, 1978.
30. Fennel, Jr. R.H.; Eddy, C.R.R. & Vasquez, J.J. — Progressive systemic sclerosis and malignant hypertension: Immune histochemical study of renal lesions. *Arch. Pathol.* 72: 209, 1961.
31. Finkelstein, F.O.; Kasbarian, M. & Hayslett, J.P. — Clinical spectrum of post partum renal failure. *Am. J. Med.* 59: 649, 1974.
32. Fischer, E.R. & Rodnan, G.P. — Pathological observations concerning the kidney in progressive systemic sclerosis. *Arch. Pathol.* 65: 29, 1958.
33. Garret, J.M.; Winkelmann, R.K.; Schlegel, J.F. & Code C.F. — Esophageal deterioration in scleroderma. *Mayo Clin. Proc.* 64: 92, 1971.
34. Grandjean, J.P.; Vittori, F. & Minaire, Y. — Esophagite peptique et sclerodermic. *Nouv. Press. Med.* 8: 1, 1929.
35. Henderson, R.D. & Pearson, F.G. — Surgical management of esophageal scleroderma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 66: 636, 1973.
36. Heptinstall, R.H. — Pathology of the kidney. *Boston Little Brown & Cohap.* 19, p. 729, 1974.
37. Johnson, R.T.; Banner, E.A. & Winkelmann, R.K. — Scleroderma and pregnancy. *Obstet. Gynecol. Annu.* 23: 467, 1964.
38. Karlen, J.R. & Cook, W.A. — Renal scleroderma and pregnancy. *Obstet Gynecol. Annu.* 44: 349, 1974.
39. Kobayashi, I.; Muraoka, M. & Yojo, T. — Progressive systemic sclerosis scleroderma with nephrotic syndrome and suspected renal tubular acidosis. *Nippon Naika Gakkay Zasshi* 66: 186, 1977.
40. Leiwand, I.; Duryee, A.W. & Richter, M.N. — Scleroderma (based on a study of over 150 cases). *Ann. Intern. Med.* 41: 1003, 1954.
41. Lortat-Jacob, J.L.; Giuli, R.; Etinne, B.; Duperrat, B. & Conte-Martin — Sclerodermie et esophage. *Bull. Acad. Nat. Med.* 157: 663, 1973.
42. Marques Neto, J.F. — Esclerose sistematizada progressiva. In: Gamarki, J. ed. *Femas de Medicina.* São Paulo, Labofarma, p. 68, 1981.
43. Marques Neto, J.F. & Pires, W.B. — Manifestações renais nas doenças reumaticas. In: Samara,

- A.M. & Marques Neto, J.F. ed. *Temas de actualização em Reumatologia*, São Paulo, Fontoura Wyeth, p. 48m 1981.
44. Masugi, M. & Ya-Shu. Die Diffuse sklerodermie und ihre Gefäß-Bveränderung *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 302: 39, 1938.
 45. McCoy, R.C.; Tischer, C.C. & Pepe, P.R. et al. — The kidney in progressive systemic sclerosis: Immunohistochemical and antibody elution studies. *Lab. Invest.* 35: 124, 1976.
 46. McGiven, A.R.; Deboer, W.G.R.M. & Barnett, A.J. — Renal immune deposits in scleroderma. *Pathology* 3: 145, 1971.
 47. McLauchlin, J.S.; Roig, R. & Woodsdruff, M.P. — Surgical treatment of structures of the esophagus in patients with scleroderma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 61: 641, 1971.
 48. Moore, H.C. & Scheechan, H.L. — The kidney of scleroderma. *Lancet* 1: 68, 1952.
 49. Orringer, N.B. & Sloan, H. — Complications and failings of the combined Collis-Belsey operation. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 74: 726, 1977.
 50. Owen, P.; Muston, H.L. & Goglamali, S.K. — Absence of esophageal mucosal folds in systemic sclerosis. *Clin. Radiol.* 30: 489, 1979.
 51. Pardo, V.; Fischer, E.R. & Perez Stabke, E. — Ultrastructural studies in hypertension: II Renal vascular changes in progressive systemic sclerosis. Report of five cases. *Clev. Clin. O.* 38: 141, 1972.
 52. Payne, W.S. — Surgical treatment of reflux esophagitis and structure associated with permanent incompetence of the cardia. *Mayo Clin. Proc.* 45: 553, 1970.
 53. Petrokubi, R.J. & Jeffries, G.H. — Cimetidine versus antacid in scleroderma with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 77: 691, 1979.
 54. Pollack, A.D. — Visceral and vascular lesions ins scleroderma. *Arch. Pathol.* 29: 859, 1940.
 55. Robson, J.S.; Martin, A.M. & Ruckey, V.A. — Irreversible post partum renal failure. A New syndrome. *Q.J. Med.* 37: 423, 1976.
 56. Rodnan, G.P.; Schreiner, G.E. & Black, R.L. — Renal involvement in progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) *Am. J. Med.* 23: 445, 1957.
 57. Sinclair, R.A.; Antonovich, T.T. & Mostofi, F.K. — Renal proliferative arteriopathies and associated glomerular changes. *Hum. Pathol.* 7: 565, 1976.
 58. Stanley, C.F.; Chang, P. & Brenner, S. — Esophagectomy for sclerodermic systemic structure of esophagus. *N.Y. State Med.* 942, 1980.
 59. Szinay, G.Y. — A scleroderma's nephropatia (nephropaty) with scleroderma). *Morph. Ig. Orv. Szmlé.* 1: 33, 1961.
 60. Talbot, J.H.; Gall, E.A.; Conlazio, W.V. & Coombs, F.S. — Dermatomyositis with scleroderma, calcinosis and renal endarteritis associated with focal cortical necrosis. Report a case in which the condution simulates Addison's disease with comment on metabolic and pathologic studies. *Arch. Intern. Med.* 63: 476, 1939.
 61. Vidt, D.G.; Robertson, A.L. & Deodhar, S.D. — Renal changes in progressive systemic sclerosis. Report a five cases. *Clev. Clin. Q.* 38: 141, 1971.
 62. Calvert, R.J. & Owen, F.K. — True scleroderma kidney. *Lancet* 2: 19, 1956.
 63. Korom, I.; Sonkodi, S. & Ormos, I. — Scleroderma (PSS) inducing uretral closure. *Int. Urol. and Nephrol.* 5: (3): 216, 1973.
 64. Raz, S.; Boxer, R.; Waisman, J. & Sukov, R.J. — Scleroderma of lower urinary tract. *Urology* IX(6): 682, 1979.
 65. Painter, G.L. — Scleroderma involving the urinary bladder. *JAMA* 239(26): 2760, 1978.
 66. Salem, N.D. & Morse, J.H. — Lymphocyte response to mitogens in progressive systemic sclerosis. *Arth. Rheum.* 19: 875, 1976.
 67. Marques Neto, J.F. — Tratamento da esclerose sistêmica. *J. Afecç. Inflam.* 1(2): 1, 1983.
 68. Johnson, R.L. & Ziff, M. — Lymphokine stimulation of collagen accumulation. *J. Clin. Invest.* 58: 240, 1975.
 69. Giordano, M.; Major, D. & Valentini, G. et al. — HLA-SD antigens in progressive systemic sclerosis. *Arch. Dermatol. Res.* 206: 213, 1979.
 70. Wutbrich, R.K.; Roenigh, H. & Stech, W.D. — Localized scleroderma. *Arch. Dermatol.* 111: 98, 1975.
 71. Rodnan, G.P. — The natural history of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Bull. Rheum. Dis.* 13: (16): 301, 1963.
 72. Marques Neto, J.F. & Samara A.M. — Aspectos evolutivos da lesão pulmonar na esclerose sistêmica. *Rev. Bras. Reum.* 19(1-3): 12, 1979.

73. Jablonska, S. — Scleroderma ans pseudoscleroderma. Warsaw, PZWL, 1965, p. 114.
74. Fleischmajer, R.; Damingo, V. & Nedwich, A. — Scleroderma and subcutaneous tissue. *Science* 171: 1019, 1971.
75. Donaldson, R.M. — Malabsorption in blind loop syndrome. *Gastroenterology* 48: 388, 1965.
76. Fiessenger, J.N. & Housset, E. — Phénomène de Raynaud et sclérodemie généralisée. *Rev. Practicien* 25(25): 1989, 1979.
77. Gray, R.G. & Altman, R.D. — The heart in progressive systemic sclerosis. *Arth. & Rheum.* 20(1): 35, 1977.
78. Marques Neto, J.F. — Manifestações cardíacas nas doenças reumáticas. Em: Samara, A.M. & Marques Neto, J.F. ed. *Temas de Reumatologia. Programa de Actualização Médica Fontoura Wyrth, São Paulo, 1981, p. 17.*
79. Matico, H.R.; Gren, S. & LeRoy, E.C. — Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma. Raynaud and dermatomyositis. *Amer. J. Med.* 61: 862, 1976.
80. Ladipo, G.O.A. — Progressive systemic sclerosis. *Dermatológica* 153: 196, 1976.

