



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 09, DE 28 DE AGOSTO DE 2017.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas da Esclerose Sistêmica.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E
TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a esclerose sistêmica no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 266/2017, o Relatório de Recomendação nº 284 – Junho de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Sistêmica.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da esclerose sistêmica, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da esclerose sistêmica.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 99/SAS/MS, de 07 de fevereiro de 2013, publicada no Diário Oficial da União – DOU nº 28, de 08 de fevereiro de 2013, seção 1, páginas 67-70, republicada no Diário Oficial da União - DOU nº 227, de 27 de novembro de 2015.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE SISTÊMICA

1 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, de etiopatogenia complexa, marcada pela presença de autoanticorpos e caracterizada por graus variáveis de fibrose tecidual e vasculopatia de pequenos vasos (1). Diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal, sendo a expressão fenotípica heterogênea e o prognóstico da ES determinados pelo acometimento visceral predominante (2,3).

No Brasil, até o momento, não há dados disponíveis em relação à prevalência de ES. Esta parece ser maior nos Estados Unidos, com estimativas ao redor de 24 casos por 100.000 habitantes (4), do que na Europa, onde estudos recentes na Islândia, Inglaterra, França e Grécia estimam uma prevalência entre 7 e 16 casos por 100.000 habitantes (5). A ES ocorre em todas as faixas etárias, com pico de incidência entre os 35 e 50 anos, sendo 3-14 vezes mais comum em mulheres do que em homens (4,6). Negros desenvolvem a doença mais precocemente, com predomínio da forma cutânea difusa e pior prognóstico (4). A ES apresenta altas morbidade e mortalidade, com um risco de óbito 3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral (7,8).

Quanto à classificação, a doença é categorizada de acordo com a extensão do acometimento cutâneo, nos seguintes subtipos:

- ES forma cutânea difusa (espessamento cutâneo proximal aos cotovelos e joelhos);
- ES forma cutânea limitada (espessamento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos, podendo acometer também a face); e
- ES *sine* escleroderma (acometimento visceral exclusivo, sem evidência de acometimento cutâneo) (9).

A forma cutânea difusa tem sido tradicionalmente associada a uma evolução mais agressiva, com acometimento precoce de órgãos internos, presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70) e maior prevalência de doença pulmonar intersticial (DPI). A forma cutânea limitada, em geral, associa-se a uma evolução mais lenta, frequentemente associada à hipertensão arterial pulmonar (HAP) e presença do anticorpo anticentrômero, podendo incluir parte das manifestações anteriormente denominadas CREST (acrônimo para calcinose, fenômeno de Reynaud – FRy, doença esofágica, esclerodactilia e telangiectasias). A forma cutânea limitada apresenta melhor prognóstico em relação à forma difusa (9,10).

A vasculopatia periférica na ES é representada clinicamente pelo FRy, o qual é caracterizado por episódios de vasoconstrição das artérias musculares e arteríolas digitais, tipicamente precipitados pela exposição ao frio, sendo a manifestação clínica mais comum da ES e pode preceder em anos as demais manifestações da doença (11). A caracterização do fenômeno baseia-se na anamnese detalhada (história de crises de palidez das extremidades, seguidas por cianose, acompanhadas ou não de posterior eritema) e no exame físico, por meio da visualização direta do FRy ou de suas consequências (cicatrizes puntiformes, reabsorção de polpas e amputações digitais).

A doença pulmonar (pneumopatia intersticial ou doença vascular) é atualmente a principal causa de óbito relacionada a ES (12). Avaliação de rotina é preconizada para todos os pacientes com ES, incluindo provas de função pulmonar, ecocardiograma e exames de imagem, inicialmente por radiografia de tórax e, atualmente, com o uso da tomografia computadorizada torácica de alta resolução (TCAR) (13–16). A doença pulmonar intersticial (DPI) apresenta-se predominantemente como distúrbio ventilatório restritivo, acompanhado de redução da capacidade difusional, nas provas de função pulmonar. A TCAR evidencia infiltrados com padrão reticular ou reticulonodular, opacidades em vidro-fosco e áreas de faveolamento, com distribuição tipicamente periférica, bilateral e de predomínio em bases (17). Já a doença vascular pulmonar caracteriza-se por disfunção endotelial e fibrose da camada íntima das artérias de pequeno e médio calibres. Seu diagnóstico é sugerido pela redução isolada ou desproporcional da capacidade difusional em relação aos volumes pulmonares. A HAP representa a forma mais grave de acometimento vascular pulmonar na ES, com prognóstico desfavorável e prevalência que varia de 7% a 50% dos pacientes, conforme o método de aferição utilizado (em média, 12% por cateterismo cardíaco direito) (18).

Manifestações gastrointestinais são muito comuns na ES (50%-90% dos pacientes), podendo afetar o trato gastrointestinal (TGI) em praticamente toda a sua extensão. Pirose e outros sintomas de refluxo gastroesofágico são muito frequentes. Acometimento do intestino delgado é comum e pode resultar em síndromes de má absorção, com alternância de diarreia e constipação (associada ao supercrescimento bacteriano), e até mesmo em quadros pseudo-obstrutivos e desnutrição (19).

A crise renal esclerodérmica (CRE) caracteriza-se por hipertensão acelerada ou perda de função renal rapidamente progressiva, acometendo em média 10% dos pacientes com ES na sua forma cutânea difusa (20). Sua ocorrência é mais frequente nos primeiros anos de doença. O uso de glicocorticoide (21) e a presença de anticorpo anti-RNA polimerase III são considerados fatores de risco para o seu desenvolvimento. Historicamente, a CRE já foi à principal causa de óbito na ES, contudo a utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no seu tratamento modificou drasticamente seu prognóstico (22).

O acometimento cardíaco na ES geralmente é subclínico. O eletrocardiograma pode apresentar distúrbios de condução, na grande maioria das vezes assintomáticos. A presença de sintomas de doença cardíaca (como dispneia e dor torácica) ou taquiarritmias ventriculares e supraventriculares correlacionam-se com um pior prognóstico (23).

Identificar a doença em seu estágio inicial, seus fatores de risco e complicações, bem como seu encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico na ES.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M34.0 - Esclerose sistêmica progressiva
- M34.1 - Síndrome CREST
- M34.8 - Outras formas de esclerose sistêmica

3 DIAGNÓSTICO

A orientação diagnóstica para a doença estabelecida baseia-se nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology - ACR*) (24). Esses foram os primeiros critérios validados para definição de casos entre diferentes centros assistenciais, possibilitando a classificação do paciente na presença do critério maior (esclerodermia proximal às articulações metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas) ou de, no mínimo, 2 dos critérios menores (esclerodactilia, úlceras ou reabsorção de polpas digitais, radiografia com fibrose em bases pulmonares). Embora apresente alta sensibilidade e especificidade, tais critérios apresentam um pobre desempenho no diagnóstico de casos iniciais (25). Com o objetivo de melhor contemplar as formas precoces da doença, LeRoy e Medsger (1) propuseram um sistema de classificação mais sensível para detectar a doença inicial, incorporando os dados da capilaroscopia periungueal (CPU) e a pesquisa de autoanticorpos específicos:

- Evidência objetiva de FRy (observada pelo médico) associada a CPU com padrão SD (*scleroderma pattern*) **ou** autoanticorpos específicos para ES (anticentrômero, antitopoisomerase I, antifibrilarina, anti-PM-Scl, anti-RNA polimerase I ou III);
- Relato subjetivo de FRy (à anamnese) associado a CPU com padrão SD e autoanticorpos específicos para ES;

Esses critérios foram validados em um grande estudo prospectivo, no qual 80% dos pacientes com FRy que apresentavam autoanticorpos específicos e padrão SD na CPU desenvolveram ES em um período de 15 anos de seguimento (26).

Em 2013, o *European League Against Rheumatism (EULAR)* e o grupo *EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR)* publicaram os novos critérios de classificação para ES (27), mais sensíveis e específicos que os critérios do ACR de 1980. Em um escore com pontuação máxima de 19 pontos, o caso é classificado como ES se preencher 9 pontos ou mais:

- Espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalangeanas (9 pontos - critério suficiente);
- Espessamento cutâneo dos dedos: *puffy fingers* (2 pontos) **ou** esclerodactilia (4 pontos);
- Lesões nas pontas dos dedos: úlceras digitais (2 pontos) **ou** *pitting scar* (3 pontos);
- Telangiectasia (2 pontos);
- Capilaroscopia anormal (2 pontos);
- Hipertensão arterial pulmonar **ou** doença intersticial pulmonar (2 pontos);
- Fenômeno de Raynaud - FRy (3 pontos);
- Autoanticorpos associados à ES (3 pontos): anticentrômero **ou** antitopoisomerase I **ou** anti-RNA polimerase III.

Em 2010, o grupo EUSTAR formulou critérios preliminares para o diagnóstico muito precoce de ES, objetivando antecipar o seu diagnóstico e possibilitar o tratamento em uma fase mais inicial da doença (28). Desse consenso resultou a definição de três sinais de alarme para o diagnóstico muito precoce de ES: FRy, *puffy fingers* e fator antinuclear (FAN) reagente. Na presença desses sinais de alerta, o paciente deve ser prontamente encaminhado para avaliação com especialista. Estudo posterior corroborou a importância dessa estratégia: quase 90% dos pacientes que apresentavam os três sinais de alarme apresentaram autoanticorpos específicos para ES ou padrão SD na CPU, preenchendo os critérios para o diagnóstico muito precoce de ES propostos pelo EUSTAR (29).

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes que preencherem os critérios do ACR de 1980 para doença estabelecida ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial ou ainda os novos critérios do EULAR/EUSTAR de 2013.

NOTA: A estratégia terapêutica deve ser definida de acordo com o acometimento visceral predominante, considerando as evidências de atividade de doença e seguindo as recomendações deste PCDT.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ao(s) medicamento(s) ou ao menos uma das seguintes condições, de acordo com a terapia indicada:

- Para ciclofosfamida (CCF): imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), neoplasia maligna em atividade, infecção ativa, tuberculose, gestação (antes da 20ª semana), lactação;

- Para azatioprina (AZA): imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), neoplasia maligna em atividade, infecção ativa, tuberculose;

- Para prednisona: diabete mérito (DM) descompensado, infecção sistêmica, úlcera péptica ativa, hipertensão arterial sistêmica (HAS) descompensada;

- Para metotrexato (MTX): tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zoster ativa; hepatites B ou C agudas; elevação de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) igual ou três vezes superior ao limite superior da normalidade (LSN); taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica; gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres);

- Para sildenafil: uso concomitante de nitratos (risco de hipotensão refratária), insuficiência hepática grave, hipotensão, história recente de acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio, distúrbios da retina degenerativos hereditários (como retinite pigmentosa);

- Para nifedipino e anlodipino: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós-infarto, estenose aórtica grave, hipotensão, gestação (antes da 20ª semana), lactação;

6 TRATAMENTO

A baixa prevalência e o curso clínico variável da ES dificultam a condução de ensaios clínicos randomizados (ECR) bem delineados e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma conduta terapêutica padronizada. Além disso, o tratamento depende das características do quadro clínico e do acometimento visceral predominante, bem como da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstricção) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica) (22,30).

6.1 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

O impacto do tratamento com MTX na progressão da fibrose cutânea foi avaliado em 2 ECR em pacientes com ES inicial. O primeiro estudo incluiu 29 pacientes (11 pacientes com forma cutânea difusa e 18 com forma limitada), com duração média do acometimento cutâneo de 3,2 anos. O seguimento foi de 24 semanas, com período de observação aberta de mais 24 semanas. O grupo MTX apresentou uma tendência de melhora nos escores cutâneos e o grupo placebo apresentou uma tendência de piora, contudo sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,06$) (31). O segundo estudo incluiu 71 pacientes com ES forma cutânea difusa com doença inicial (duração inferior a 3 anos) para 12 meses de tratamento com MTX ou placebo. Em análise por intenção de tratar, o grupo MTX apresentou um efeito favorável nos

escores cutâneos ($p < 0,009$) (32). Baseado nesses estudos e na opinião de especialistas, o MTX é recomendado como primeira opção de tratamento para as manifestações cutâneas da ES inicial em sua forma cutânea difusa (22,33,34).

Embora a utilização de ciclofosfamida (CCF) tenha sido estudada predominantemente no contexto de pneumonite intersticial associada a ES, a melhora estatisticamente significativa nos escores cutâneos tem sido evidenciada como desfecho secundário (22,35). Um estudo que incluiu 13 pacientes com ES inicial na forma cutânea difusa tratados com CCF por via oral durante 12 meses também demonstrou uma melhora significativa dos escores cutâneos (36). Assim sendo, seu uso pode ser considerado em pacientes com ES forma difusa para tratamento de manifestações cutâneas graves, especialmente em pacientes com DPI concomitante (22,37,38).

O uso do micofenolato de mofetila (MMF) tem sido avaliado em alguns estudos abertos e observacionais. Dois estudos pequenos e abertos mostraram significativa melhora cutânea em pacientes com ES forma cutânea difusa (39,40). Recente ECR para avaliação de MMF no tratamento da DPI, em comparação ao tratamento com CCF, demonstrou uma melhora no escore cutâneo, sem diferença significativa entre os grupos (41). Atualmente, alguns *guidelines* recomendam que o MMF seja considerado como segunda linha de tratamento para as manifestações cutâneas da ES (14,33,38). Seu uso não é recomendado neste Protocolo, uma vez que até o momento MMF não possui essa indicação em bula aprovada pela ANVISA.

A penicilamina é um agente antifibrótico que foi amplamente utilizado no passado para o tratamento das manifestações cutâneas da ES. Contudo, sua indicação era baseada apenas em análises retrospectivas e estudos não controlados (42,43). Um ECR, multicêntrico e duplo-cego, incluiu 134 pacientes com ES inicial (forma cutânea difusa) para receber dose alta de penicilamina (750-1.000 mg/dia) ou baixa (125 mg em dias alternados) por 2 anos (44). Não foram observadas diferenças significativas entre os 2 grupos com relação aos escores de pele, e nem mesmo em relação a incidência de crise renal ou mortalidade. Além disso, houve alto percentual de efeitos adversos no grupo que recebeu altas doses do fármaco. Adicionalmente, não há evidências que suportem qualquer benefício na fibrose pulmonar (45) ou no acometimento renal pela doença (46). No contexto atual, inexistem dados para indicar início de tratamento com penicilamina e seu uso é considerado inefetivo, não havendo indicação para sua utilização nas recomendações atuais (14,22,34,38).

Um pequeno ECR de fase 2 não demonstrou melhora do espessamento cutâneo com o uso de imatinibe (47,48). Outros agentes como AZA, ciclosporina, imunoglobulina (49), abatacepte (50), tocilizumabe (51,52) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (53) também têm sido utilizados no tratamento das manifestações cutâneas (54), contudo mais estudos são necessários para melhor avaliar sua eficácia e perfil de segurança em relação a esse desfecho (22).

6.2 MANIFESTAÇÕES VASCULARES

O acometimento vascular, caracterizado por vasoconstrição e vasculopatia obliterativa, pode contribuir para o desenvolvimento de FRy, úlceras digitais isquêmicas (UD), CRE e HAP (55). O FRy deve ser controlado também com medidas não farmacológicas, sendo que as medidas gerais incluem evitar fatores precipitantes, como exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo, cafeína, descongestionantes simpaticomiméticos e betabloqueadores (56,57).

Bloqueadores do canal de cálcio são a primeira linha no tratamento do FRy. Meta-análise que incluiu 8 ECR com 109 pacientes com ES, verificou diminuição da frequência e gravidade de ataques isquêmicos com o uso desses agentes, sendo que o nifedipino obteve os melhores resultados. A análise em separado de 5 ECR com nifedipino na dose de 10-20 mg, 3 vezes/dia, demonstrou redução de 10,2 ataques isquêmicos (IC 95% 0,3-20,1) num período de 2 semanas em comparação com o grupo placebo.

Houve uma melhora de 35% ou mais na gravidade dos ataques isquêmicos no grupo que recebeu bloqueadores do canal de cálcio em comparação ao grupo placebo (58). Assim, o nifedipino é recomendado como primeira linha de tratamento na vasculopatia digital (22,59,60).

Outra meta-análise, que incluiu 332 pacientes com ES e resultados de 5 ECR com iloprostá intravenoso, 1 ECR com iloprostá oral e 1 ECR com cisaprostá, concluiu que o iloprostá é efetivo na diminuição das frequência e gravidade do FRY. A dose de 0,5-3ng/kg por minuto por 3-5 dias consecutivos diminuiu significativamente a frequência e a gravidade do FRY em comparação ao grupo placebo (diferença ponderada das médias 17,5; IC95% 15,7-19,2; e 0,7; IC95% 0,3-1,1, respectivamente) (61). Os nifedipino e iloprostá foram comparados em 2 ECR com resultados marginalmente favoráveis para o análogo da prostaciclina (o iloprostá) na melhora dos sintomas relacionados ao FRY (62,63). A magnitude do benefício clínico com o uso de iloprostá em relação ao nifedipino necessita ser mais bem avaliada em ECR com um maior número de pacientes (64). Quanto ao tratamento de úlceras digitais isquêmicas, o iloprostá (0,5-2ng/kg por minuto por 3-5 dias consecutivos) também mostra benefício documentado em 2 ECR (65,66). Em um que incluiu 131 pacientes com FRY secundário à ES, dos quais 73 tinham UD ativas, o grupo que utilizou iloprostá apresentou 15% a mais de indivíduos com cicatrização de ao menos 50% das lesões digitais em comparação com o placebo (65). Já o benefício de seu uso por períodos mais longos permanece indeterminado. (67)

O alprostadil, mais comumente conhecido como prostaglandina E1, tem sido apontado como alternativa de menor custo na prática clínica, porém dados da literatura que embasem seu emprego em ES são escassos. Em ECR com pequeno número de pacientes, o alprostadil foi tão eficaz quanto iloprostá no tratamento do FRY grave (mais de 3 ataques por dia ou presença de úlceras digitais) em pacientes de doenças difusas do tecido conjuntivo (21 dos 18 pacientes incluídos no estudo tinham ES) (68). Assim como o iloprostá, o alprostadil não é recomendado neste PCDT.

Outra opção é a bosentana, que foi avaliada em 2 ECR em pacientes com ES. Nos estudos RAPIDs-1 e RAPIDs-2, a bosentana não foi eficaz na cicatrização de UD, porém demonstrou eficácia na prevenção de novas UD, principalmente em pacientes com múltiplas lesões (22). No RAPIDs-1, o grupo que usou bosentana apresentou redução de 48% no número cumulativo de novas UD em 16 semanas (1,4 *versus* 2,7 novas úlceras, $p=0,0083$) em comparação com o grupo placebo, porém não houve diferença estatisticamente significativa no número de pacientes que apresentaram novas UD (69). No estudo RAPIDs-2, houve diminuição de 30% no surgimento de novas UD ($p=0,04$), o que corresponde a uma diminuição de apenas 0,8 úlcera em 6 meses em relação ao grupo placebo, não havendo impacto na melhora da dor e da incapacidade física (70). Assim, este PCDT não recomenda o uso de bosentana para cicatrização de úlceras digitais na ES.

A sildenafil está indicada para o tratamento do FRY e de fenômenos isquêmicos graves em extremidades em pacientes que não responderam ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio. Um ECR cruzado duplo-cego que incluiu 18 pacientes com FRY refratário a pelo menos dois vasodilatadores (14 pacientes com ES e 2 com doença mista do tecido conjuntivo) avaliou o uso de sildenafil (50 mg de 12/12 horas) por 4 semanas seguido por placebo por 4 semanas ou a sequência inversa de tratamentos (71). A sildenafil reduziu significativamente a frequência (35±14 *versus* 52±18, $p=0,006$) e a duração cumulativa das crises (581±133 *versus* 1046±245 minutos, $p=0,004$), bem como o escore de gravidade do FRY (2,2±0,4 *versus* 3,0±0,5, $p=0,039$). Entre os 6 pacientes com UD ativas, todos apresentaram cicatrização total ou parcial das mesmas durante o uso de sildenafil, com reaparecimento ou piora após a suspensão do tratamento. No período placebo, nenhum paciente apresentou cicatrização de UD ($p=0,041$). Em um ensaio clínico não controlado, que incluiu 19 pacientes com UD refratárias recebendo sildenafil (até 150 mg/dia por até 6 meses), houve redução do número total de UD (de 49 para 17), com 7 pacientes livres de úlceras ao final do período (72). Em outro estudo

aberto, que incluiu 16 pacientes com ES, a sildenafil (25 mg de 8/8 horas) por 3 meses, também se mostrou eficaz na redução da frequência e da gravidade do FRY (73). Em um ECR recente, 83 pacientes foram randomizados para receber sildenafil (20 mg de 8/8 horas) ou placebo por 3 meses (74). Não houve diferença no tempo para cicatrização das UD (HR 1,33, 95% IC 0,88-2,00), possivelmente devido a uma taxa inesperadamente elevada de cicatrização no grupo placebo. Contudo, houve redução significativa no número de UD nas semanas 8 ($p=0,04$) e 12 ($p=0,01$), confirmando o benefício com uso de sildenafil. Meta-análise que incluiu 31 estudos e 1.989 pacientes avaliou a eficácia de diferentes medicamentos na cicatrização e prevenção de UD (75). Inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil e tadalafila) foram associados com cicatrização de UD (RR 3,28, $p=0,01$) e bosentana e iloprostá com redução do número de novas UD (diferença média de -0,34 [$p=0,004$]) e -0,77 [$p=0,03$], respectivamente). Assim, este PCDT recomenda a sildenafil em pacientes com ES que apresentem UD como manifestação vascular, refratárias aos bloqueadores dos canais de cálcio (75–77).

Em ensaio clínico que avaliou a utilização de infusões intravenosas de epoprostenol na HAP, o fármaco apresentou efeito positivo no controle do FRY e na redução do número de UD. Contudo, a revisão sistemática que corroborou esses achados incluiu estudos pequenos e com pouca consistência entre as medidas de eficácia utilizadas (78), não sendo considerado neste PCDT.

Em ECR, a n-acetilcisteína não apresentou efeito vasodilatador significativo (79), a macitentan não foi capaz de reduzir significativamente o número de novas UD (80) e o selexipag não reduziu a frequência e a gravidade do FRY em pacientes com ES (81). Plamaférese (82), fluoxetina (76), atorvastatina (75,83) e enalapril (83) têm apresentado alguns resultados positivos; todavia sua indicação ainda necessita ser avaliada em estudos adicionais.

Revisão sistemática recente demonstrou que a realização de atividade física não apresenta efeito direto na cicatrização das UD (84). Revisões sistemáticas têm sugerido ainda que tratamento tópico com gel de vitamina E, oxigenoterapia hiperbárica (85) e compressão intermitente podem apresentar algum efeito positivo na cicatrização de UD (84), contudo se fazem necessários estudos maiores e de maior qualidade metodológica para corroborar esses achados.

6.3 MANIFESTAÇÕES PULMONARES

Definir o risco de progressão é fundamental para identificar o momento oportuno para introdução da terapêutica adequada da DPI. Doença extensa de acordo com a definição de Goh e Wells [extensão superior a 20% do parênquima pulmonar na TCAR ou, em casos de extensão indeterminada, capacidade vital forçada (ICVF) <70% do previsto] (86) ou piora nas provas de função pulmonar [declínio de 15% ou mais na capacidade difusional de monóxido de carbono (DLCO) e redução de 10% ou mais na CVF] são consideradas indicações aceitáveis de tratamento (87–89), enquanto a conduta expectante pode ser uma opção adequada para pacientes com doença leve e não progressiva (90). Outros fatores prognósticos também devem ser considerados para uma decisão terapêutica individualizada e apropriada.

Na indicação de tratamento, a CCF é considerada a primeira linha terapêutica na DPI relacionada à ES. Seu uso foi avaliado em um ECR multicêntrico que incluiu 158 pacientes para receberem CCF por via oral (1-2 mg/kg/dia) ou placebo por um período de 12 meses (*Scleroderma Lung Study I*) (35). Nesse estudo, observou-se melhora estatisticamente significativa, embora modesta, nos testes de função pulmonar, escalas de percepção da dispnéia, índices funcionais e no espessamento cutâneo ao final do primeiro ano de tratamento. Embora não tenha sido demonstrada melhora na DLCO, o grupo CCF apresentou melhora na CVF e na capacidade pulmonar total de 2,5% (0,3%-4,8%) e 4,1% (0,5%-7,7%), respectivamente ($p<0,03$ para ambos). Benefícios do uso da CCF podem persistir por meses após o término do tratamento, mas tendem a desaparecer em média após 2 anos (91,92). Outro ECR incluiu 45 pacientes com DPI-ES para tratamento com CCF endovenosa (600 mg/m²/mês) ou placebo por 6 meses,

seguido pelo uso de AZA por mais 12 meses como manutenção. Houve uma tendência de melhores desfechos para CCF (4,2% na CVF), contudo sem significância estatística ($p=0,08$) (93).

Em ECR não cegado com 60 pacientes, recebendo CCF oral ou AZA por 18 meses, as CVF e DLCO não mudaram no grupo CCF, mas apresentaram deterioração progressiva no grupo AZA (94). Em outro estudo, retrospectivo, aberto e multicêntrico, com 27 pacientes, o tratamento com 6 infusões mensais de CCF (0,6 g/m²) seguido de AZA por 18 meses foi bem tolerado e associado a estabilização ou melhora da função pulmonar em 70% dos pacientes aos 6 meses e 52% aos 2 anos (95);

Em meta-análise que incluiu os ECR citados e 6 estudos observacionais, a utilização de CCF foi associada a uma melhora relativa na função pulmonar, contudo sem atingir significância estatística (96). Já outra meta-análise mais recente, incluindo 17 estudos, demonstrou que a utilização de CCF foi capaz de prevenir deterioração da CVF em 12 meses, mas não deterioração na DLCO (97).

Como citado, o uso de AZA foi inferior à CCF no tratamento de indução em pacientes com pneumopatia intersticial em ECR (94). Contudo, estudo observacional avaliando seu uso no tratamento de manutenção após indução com CCF demonstrou estabilização da função pulmonar na maior parte dos pacientes em 2 anos de seguimento (95). Devido à falta de alternativas farmacológicas, a AZA é o imunossupressor mais utilizado na manutenção da pneumonite intersticial na ES, após o uso da CCF, embora mais estudos sejam necessários para corroborar sua eficácia.

Previamente, dados de estudos observacionais sugeriam que MMF poderia ser útil na DPI-ES (98,99). Meta-análise que incluiu um estudo prospectivo e 4 retrospectivos demonstrou que o MMF foi uma opção segura no tratamento da DPI e se associou com estabilização de parâmetros funcionais pulmonares, contudo sem melhora estatisticamente significativa na capacidade vital forçada e na difusão pulmonar (100). Recentemente foram publicados os dados do primeiro ECR a avaliar a eficácia do uso do MMF na DPI em pacientes com ES (41). Nesse estudo, MMF 3 g/dia por 24 meses apresentou resultados comparáveis ao uso de CCF oral por 12 meses seguido de placebo por mais 12 meses (CVF aos 24 meses aumentou 2,19% no grupo MMF e 2,88% no grupo CCF, $p=0,24$), sendo mais bem tolerado e associado com menor toxicidade.

Estudo posterior comparou diferentes populações de dois ECR para avaliar indiretamente a eficácia do MMF em relação ao placebo (braço MMF do *Scleroderma Lung Study II* versus braço placebo do *Scleroderma Lung Study I*) (101). Ajustado para a extensão da fibrose pulmonar, para a CVF e para a DLCO no *baseline*, o MMF foi associado com melhora significativa na CVF ($p=0.0008$) e na DLCO ($p=0.038$) em 12 meses. Apesar das limitações inerentes a comparação de populações de dois estudos diferentes, esses dados sugerem resultados mais robustos com o MMF do que os obtidos com CCF no *Scleroderma Lung Study I* (101). Atualmente, diversos autores e *guidelines* recomendam que o MMF seja considerado como opção no tratamento, tanto na indução quanto na manutenção, da DPI em pacientes com ES (14,33,89,102). Seu uso não é recomendado neste PCDT, uma vez que o MMF não possui essa indicação em bula aprovada pela ANVISA.

Com relação aos imunobiológicos, a utilização de rituximabe (RTX) resultou em significativa melhora na CVF e na DLCO em um estudo piloto com 14 pacientes (103,104) e em um estudo aberto com 51 pacientes (105). No ano de 2015, em uma análise de casos e controles do banco de dados do EUSTAR que incluiu 63 pacientes tratados com RTX, houve significativa prevenção de declínio da função pulmonar em relação aos controles parados (106). Em virtude de não haver estudos maiores multicêntricos e bem delineados para definir melhor seu papel na DPI-ES, mesmo que pareça ser uma opção válida de tratamento (90), especialmente em pacientes que não toleram ou não responderam ao uso de CCF e MMF, este PCDT não recomenda o uso de RTX no tratamento da DPI-ES.

Inexistem evidências de que o uso de corticoide em altas doses traga benefício adicional no tratamento da DPI relacionada a ES (107). O uso de corticoide deve ser reservado para situações de

acometimento visceral grave pela ES, considerando as particularidades de cada caso, pesando riscos e benefícios e priorizando seu uso na menor dose necessária e pelo menor tempo possível.

O tratamento sintomático, incluindo oxigenoterapia, reabilitação e tratamento do refluxo gastroesofágico, é também muito importante na DPI-ES (108). Transplante pulmonar é uma opção em casos de doença terminal sem resposta ao tratamento medicamentoso, contudo nem sempre é uma opção possível devido ao envolvimento grave de outros órgãos pela doença (90). Em um recente estudo retrospectivo, a sobrevida pós-transplante pulmonar foi de 59% em 3 anos (109,110), não diferindo dos dados obtidos após transplante pulmonar em decorrência de outras doenças (111).

Transplante de células-tronco hematopoiéticas tem apresentado resultados promissores em casos de ES na forma cutânea difusa com acometimento visceral significativo (112,113), mas ainda necessita de maiores dados com relação a eficácia em desfechos específicos e segurança.

6.4 MANIFESTAÇÕES RENAIS

Para o tratamento da CRE, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) são os medicamentos com melhores resultados em estudos observacionais e com grande impacto na sobrevida desses pacientes, sendo captopril o agente mais frequentemente utilizado (20,114,115). Os pacientes devem ter seus níveis de pressão arterial prévios recuperados dentro de 72 horas. Quando o uso de IECA em dose máxima não for capaz de otimizar o controle pressórico, terapia anti-hipertensiva adicional é necessária, utilizando vasodilatadores ou bloqueadores dos canais de cálcio (116,117). Terapia renal substitutiva é necessária em cerca de 50% dos casos e parte significativa desses pacientes irá recuperar função renal em 12-18 meses (114,117). O uso de IECA deve ser mantido indefinidamente nos pacientes que apresentaram CRE (118). Não há indicação de uso de IECA na prevenção da CRE (uso prévio de IECA tem sido associado a piores desfechos em alguns estudos observacionais) (115,119). Pacientes em uso de corticoide devem ser cuidadosamente monitorados com relação à função renal e pressão arterial (22), com sua dose e tempo de utilização minimizados em pacientes com ES (120).

6.5 OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Além das medidas medicamentosas citadas, outros medicamentos vêm sendo utilizados no tratamento da ES. Bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol, são empregados na prevenção de complicações do refluxo gastroesofágico. Medicamentos pró-cinéticos, como a metoclopramida, podem melhorar sintomas relacionados aos distúrbios de motilidade gastrointestinais (121). Síndromes de má absorção, determinadas pelo supercrescimento bacteriano, podem ser tratadas com cursos de antibioticoterapia em rodízio (22,122).

Programas de reabilitação (123), terapia ocupacional e treinamento aeróbico são capazes de reduzir as limitações físicas e melhorar a força de preensão manual (124–126), sendo uma etapa importante na otimização do cuidado dos pacientes. Fisioterapia, isolada ou em combinação com exercício físico, também pode melhorar o *status* funcional e a qualidade de vida dos pacientes (127). A conduta terapêutica na HAP deve ser realizada conforme PCDT próprio do Ministério da Saúde.

6.6 FÁRMACOS

- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg; frasco-ampola de 1.000 mg e 200 mg.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável de 50 mg/2mL.
- Sildenafil: comprimidos de 25 e 50 mg.
- Captopril: comprimidos de 25 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- Nifedipino: comprimidos de 10 mg.

- Metoclopramida: comprimidos de 10 mg.
- Omeprazol: cápsulas de 10 e 20 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Besilato de anlodipino: comprimidos de 5 e 10 mg.

6.7 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Ciclofosfamida: 1-2 mg/kg/dia, por via oral, ou 300-800 mg/m² por via intravenosa a cada 4 semanas.
- Metotrexato: dose inicial de 15 mg/semana, por via oral ou subcutânea, podendo ser aumentada gradualmente até 25 mg/semana;
- Sildenafil: 50 mg, 2-3 vezes ao dia, por via oral.
- Captopril: para pacientes hipertensos com CRE, sem evidência de envolvimento do sistema nervoso central, dose de 6,25-12,5 mg por via oral, com aumento de 12,5-25 mg em intervalos de 4-8 horas até que a pressão arterial esteja normalizada. A dose máxima é de 300-450 mg/dia. Nos pacientes em CRE normotensos, a dose inicial é de 6,25 mg e, conforme a tolerância, aumento para 12,5 mg na segunda dose (aumentos adicionais devem ser feitos com cautela para evitar a indução de hipotensão).
 - Nifedipino: dose de 10-20 mg, 3 vezes ao dia, por via oral, conforme a resposta terapêutica.
 - Azatioprina: dose inicial de 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até atingir o controle da atividade da doença. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia.
 - Metoclopramida: 10 mg, 3 vezes ao dia, 10 minutos antes das refeições.
- Omeprazol: 20 mg, 1 vez ao dia, 30 minutos antes do café da manhã, podendo ser aumentado para 2 vezes ao dia conforme a necessidade.
 - Prednisona: dose inicial 0,125 mg/kg/dia, podendo chegar a 1 mg/kg/dia, conforme a manifestação da doença.
 - Besilato de anlodipino: dose de 5-10 mg, 1 vez ao dia.

6.8 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

- Ciclofosfamida: administrar por 6 meses, seguido de medicamento de manutenção. O tratamento pode ser repetido conforme a evolução clínica (evidência nova de atividade de doença que justifique os riscos inerentes ao retratamento).
 - Metotrexato: não existe um período estabelecido para a duração do tratamento.
 - Sildenafil: manter o tratamento até cicatrização de úlceras digitais.
 - Captopril: manter o tratamento até resolução da crise renal esclerodérmica (CRE).
 - Nifedipino: manter o tratamento até melhora do FRy e conforme a gravidade da isquemia de extremidades.
 - Azatioprina: inexistente um período estabelecido para a duração do tratamento. Após atingir a remissão clínica, as doses dos medicamentos podem ser reduzidas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade de doença.
 - Metoclopramida: inexistente um período estabelecido para a duração do tratamento.
 - Omeprazol: inexistente um período estabelecido para a duração do tratamento.
 - Besilato de anlodipino: manter o tratamento até melhora do FRy e conforme a gravidade da isquemia de extremidades.

6.9 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Ciclofosfamida: redução da progressão da fibrose pulmonar e cutânea.
- Metotrexato: melhora clínica do espessamento cutâneo e dos sintomas articulares.

- Sildenafil: melhora do FRy, cicatrização e diminuição do número de úlceras digitais isquêmicas.
- Captopril: normalização da pressão arterial e da função renal.
- Nifedipino: diminuição da frequência e da gravidade de ataques isquêmicos relacionados ao FRy.
- Azatioprina: redução da progressão da fibrose pulmonar.
- Metoclopramida: melhora da motilidade esofágica e da plenitude gástrica.
- Omeprazol: melhora do refluxo gastroesofágico.
- Besilato de anlodipino: diminuição da frequência e da gravidade de ataques isquêmicos relacionados ao FRy.

7 MONITORIZAÇÃO

O seguimento dos pacientes, incluindo consultas médicas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e a monitorização da toxicidade dos medicamentos.

Ciclofosfamida (CCF)

Devem ser solicitados hemograma com contagem de plaquetas e exame sumário de urina com microscopia 14 dias após cada infusão e, após, conforme a necessidade. Além da imunossupressão - com consequente aumento dos riscos de infecções e de neoplasias - infertilidade, toxicidade hematológica e cistite hemorrágica são outros efeitos adversos potenciais. Para prevenir a cistite hemorrágica, recomenda-se hidratação (soro fisiológico a 0,9% na dose de 1.000ml, por via intravenosa, 1 hora antes da infusão, bem como uso de diuréticos, para estimular a diurese) e a administração de mesna por via intravenosa ou oral (1 mg para cada 1 mg de ciclofosfamida) dividida em três vezes: 30 minutos antes da infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão. Hidratação oral vigorosa deve ser estimulada ao longo do tratamento com ciclofosfamida. Utilizam-se antieméticos antes das infusões de ciclofosfamida, para prevenir náusea ou vômitos.

Metotrexato (MTX)

Devem ser solicitadas provas de função hepática (aminotransferases/transaminases - AST/TGO e ALT/TGP), hemograma com contagem de plaquetas e dosagem de ureia e creatinina antes do início do tratamento, com repetição mensal nos primeiros 3 meses e, após, a cada 3 meses durante seu uso ou conforme a necessidade clínica. Em caso de elevação de aminotransferases/transaminases acima de 2 vezes do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas com posterior reavaliação laboratorial. O MTX pode ser reiniciado após a normalização das aminotransferases/transaminases. Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento. Em caso de diminuição na contagem de leucócitos (menos de $1.500/\text{mm}^3$) ou plaquetas (menos de $50.000/\text{mm}^3$), há necessidade de redução na dose do medicamento. Diminuição de dose também deve ser considerada em caso de úlceras bucais ou estomatite. Tosse e dispneia devem ser avaliadas com radiografia de tórax e testes de função pulmonar, devido ao potencial risco de pneumonite, devendo assim o MTX ser usado com cautela em pacientes pneumopatas. Sintomas como náusea e vômitos respondem à redução da dose de MTX ou incremento da dose semanal de ácido fólico. A administração de antiemético ou o uso do medicamento junto às refeições podem diminuir tais sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda com o medicamento são insuficiência renal aguda e administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprima. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) auxilia a minimizar os efeitos adversos. É contraindicado o uso de MTX em pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, supressão da medula óssea e em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção.

Sildenafil

Devem ser monitorizados os efeitos adversos, sendo os mais frequentes (acima de 10%) cefaleia, vasodilatação com rubor facial e dispepsia; e menos frequentes (até 10%) epistaxe, tonturas, congestão nasal e, raramente, distúrbios visuais (128).

Azatioprina

Devem ser solicitados hemograma, contagem de plaquetas e dosagem de fosfatase alcalina e aminotransferases/transaminases hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO) quinzenalmente nos primeiros 3 meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses. O medicamento deve ser suspenso ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolverem leucopenia (menos de 4.000/mm³) ou plaquetopenia (menos de 100.000/mm³). O aumento dos níveis de aminotransferases/transaminases e fosfatase alcalina pode ocorrer em alguns casos e, quando acima de 2 vezes do limite superior do valor de referência, o medicamento deve ser suspenso até normalização de seus níveis.

Metoclopramida

Devem ser monitorizados os efeitos adversos. Os mais frequentes são inquietação, sonolência, fadiga e lassidão, que ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes.

Omeprazol

Devem ser monitorizados os efeitos adversos, embora não sejam frequentes. Quando presentes, geralmente têm intensidade leve, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou após a suspensão do mesmo. Os mais comuns são cefaleia, astenia, diarreia, gastroenterite, dor muscular, reações alérgicas (incluindo, raramente, anafilaxia) e púrpura.

7.1 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada. Os pacientes devem ser acompanhados periodicamente a cada 3-6 meses em serviço especializado em Reumatologia, com o objetivo de se detectarem precocemente manifestações da doença em órgãos-alvo.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO gestor

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Recomenda-se a constituição de um centro de referência para avaliação, acompanhamento e administração de imunossupressores em casos especiais de ES juvenil, efeitos adversos graves ou por indicação médica.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

9 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. Vol. 28, Journal of Rheumatology. 2001. p. 1573–6.
2. Steen VD, Medsger T a. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum. 2000;43(11):2347–444.
3. Muangchan C, Markland J, Robinson D, Jones N, Khalidi N, Docherty P, et al. The 15% Rule in Scleroderma: The Frequency of Severe Organ Complications in Systemic Sclerosis. A Systematic

- Review. *J Rheumatol* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2017 Feb 4];40(9):1545–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23858045>
4. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2246–55.
 5. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(4):223–35.
 6. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* [Internet]. 1971 May [cited 2016 Oct 29];74(5):714–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5559436>
 7. Ioannidis JP a, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, Medsger T a, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. 2005;118(1):2–10.
 8. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2012;51(6):1017–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900368>
 9. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* [Internet]. 1988 Feb [cited 2016 Aug 6];15(2):202–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3361530>
 10. Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn GO. A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983): the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. *J Rheumatol* [Internet]. 1988 Feb [cited 2016 Oct 29];15(2):276–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3361537>
 11. Block JA, Sequeira W. Raynaud’s phenomenon. *Lancet* [Internet]. 2001 Jun;357(9273):2042–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-04107-2.50194-0>
 12. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Oct [cited 2016 Sep 25];69(10):1809–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551155>
 13. Molberg Ø, Hoffmann-Vold A-M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2016 Jul 6;6:1–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002281-900000000-99306>
 14. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology* [Internet]. 2016 Oct;55(10):1906–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27284161>
 15. Gladue H, Altorok N, Townsend W, McLaughlin V, Khanna D. Screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Feb;43(4):536–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017213001698>
 16. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for Screening and Detection of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Dec;65(12):3194–201. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.38172>
 17. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary Manifestations of Scleroderma and Mixed Connective

- Tissue Disease. *Clin Chest Med* [Internet]. 2010 Sep;31(3):433–49. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523110000705>
18. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2003 Nov;62(11):1088–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583573>
 19. Forbes a, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* [Internet]. 2008 Jun 1;48(Supplement 3):36–9. Available from: <http://www.rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/rheumatology/ken485>
 20. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* [Internet]. 1990 Sep 1 [cited 2016 Nov 2];113(5):352–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2382917>
 21. Iudici M, van der Goes MC, Valentini G, Bijlsma JWJ. Glucocorticoids in systemic sclerosis: weighing the benefits and risks - a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2013 [cited 2017 Feb 4];31(2 Suppl 76):157–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910618>
 22. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):620–8.
 23. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatol* [Internet]. 2009;48 Suppl 3:45–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487224>
 24. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1980 May [cited 2016 Jul 13];23(5):581–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7378088>
 25. Walker JG, Pope J, Baron M, LeClercq S, Hudson M, Taillefer S, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1401–9.
 26. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Dec;58(12):3902–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.24038>
 27. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Nov;65(11):2737–47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.38098>
 28. Avouac J, Fransen J, Walker U a, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):476–81.
 29. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirják L, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Dec;73(12):2087–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23940211>
 30. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L, Tyndall a, Muller-Ladner U, Denton C, et al. The

challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1377–80.

31. van den Hoogen FH, Boerbooms a M, Swaak a J, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35:364–72.
32. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Currence S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1351–8.
33. Walker KM, Pope J. Treatment of Systemic Sclerosis Complications: What to Use When First-Line Treatment Fails-A Consensus of Systemic Sclerosis Experts. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;42(1):42–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.01.003>
34. Walker KM, Pope J, Scleroderma Clinical Trials Consortium, Canadian Scleroderma Research Group. Expert agreement on EULAR/EUSTAR recommendations for the management of systemic sclerosis. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2016 Aug 6];38(7):1326–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459952>
35. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655–66.
36. Apras S, Ertenli I, Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, et al. Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2256–61.
37. Frech TM, Shanmugam VK, Shah AA, Assassi S, Gordon JK, Hant FN, et al. Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2013;31(2 Suppl 76):166–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910619>
38. Volkmann ER, Furst DE. Management of Systemic Sclerosis-Related Skin Disease: A Review of Existing and Experimental Therapeutic Approaches. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;41(3):399–417. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.004>
39. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48(12):1595–9.
40. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Nov 2];39(6):1241–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22467932>
41. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;1–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260016301527>
42. Jimenez SA, Sigal SH. A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine [see comment]. *J Rheumatol* [Internet]. 1991 Oct [cited 2016 Nov 1];18(10):1496–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1765974>
43. Steen VD, Medsger TA, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1982 Nov [cited 2016 Nov 1];97(5):652–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7137731>

44. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1999;42(6):1194–203. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366112>
45. Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Yazawa N, Tamaki K. Effect of D-penicillamine on pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2003 Oct 1;62(10):1019–20. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.62.10.1019>
46. Akesson A, Blom-Bulow B, Scheja A, Wollmer P, Valind S, Wollheim FA. Long-term evaluation of penicillamine or cyclofenil in systemic sclerosis - Results from a two-year randomized study. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 1992 [cited 2017 Feb 10];21(5):238–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1439632>
47. Bournia V-K, Evangelou K, Sfikakis PP. Therapeutic Inhibition of Tyrosine Kinases in Systemic Sclerosis: A Review of Published Experience on the First 108 Patients Treated with Imatinib. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Feb [cited 2017 Feb 4];42(4):377–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017212001394>
48. Prey S, Ezzedine K, Doussau A, Grandoulier AS, Barcat D, Chatelus E, et al. Imatinib mesylate in scleroderma-associated diffuse skin fibrosis: A phase II multicentre randomized double-blinded controlled trial. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1138–44.
49. Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2013 [cited 2017 Feb 9];31(2 Suppl 76):151–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910617>
50. Hemmati I, Hudson M. Abatacept in systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 3];42(7):1288–9. Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014015533
51. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2016 Jun 25 [cited 2017 Feb 9];387(10038):2630–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616002324>
52. Khanna D, Denton CP, Spotswood H, Jahreis A, van Laar JM, Burke L, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in early systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase 2 randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 9];68(Suppl 10). Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-subcutaneous-tocilizumab-in-early-systemic-sclerosis-results-from-the-open-label-period-of-a-phase-2-randomized-controlled-trial/>
53. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Effects of Angiotensin II Receptor Blockade in Systemic Sclerosis: Randomized Controlled Trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2013 Jun 23 [cited 2017 Feb 17];72(Suppl 3):A61. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-eular.243>
54. Young A, Khanna D. Systemic sclerosis - A systematic review on therapeutic management from 2011–2014. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 May;27(3):241–8.
55. Denton CP. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults [Internet]. UpToDate versão 21.0. 2016. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-and-prognosis-of-systemic-sclerosis-scleroderma-in-adults>

56. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 1993 Nov [cited 2016 Nov 29];5(6):773–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8117541>
57. Sinnathurai P, Schrieber L. Treatment of Raynaud phenomenon in systemic sclerosis. *Intern Med J*. 2013;43(5):476–83.
58. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-Channel Blockers for Raynaud's Phenomenon in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1841–7.
59. Topal AA, Dhurat RS. Scleroderma therapy: Clinical overview of current trends and future perspective. *Rheumatol Int*. 2013;33(1):1–18.
60. Hughes M, Herrick AL. Treatment options in Raynaud's phenomenon. *Expert Opin Orphan Drugs* [Internet]. 2014 Mar 11 [cited 2017 Feb 4];2(3):271–82. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/21678707.2014.883314>
61. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells GA, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. In: Pope J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2000 [cited 2016 Nov 29]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000953>
62. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ* [Internet]. 1989;298(6673):561–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467711> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1835951>
63. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2001 [cited 2016 Nov 29];19(5):503–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579708>
64. Tingey T, Smuczek J, Pope JE. A Meta-Analysis of Randomized Trials in the Treatment and Prevention of Digital Ulcers (DU) in Systemic Sclerosis (SSc). *J Rheumatol* [Internet]. 2012 [cited 2017 Feb 4];39(8):1742. Available from: <https://acr.confex.com/acr/2011/webprogram/Paper20404.html>
65. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* [Internet]. 1994 Feb 1 [cited 2016 Nov 29];120(3):199–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506013>
66. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* [Internet]. 1992 Sep [cited 2016 Nov 29];19(9):1407–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1279170>
67. Bali G, Schwantzer G, Aberer F, Kraenke B, Aberer E. Discontinuing long-term Iloprost treatment for Raynaud's Phenomenon and systemic sclerosis: a single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, Adriat* [Internet]. 2011;20(1):13–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879200>
68. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Del Papa N, Maglione W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2004 Jul 12 [cited 2016 Nov 29];33(4):253–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03009740310004711>
69. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in

systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3985–93.

70. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011;70(1):32–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3002766&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
71. Fries R, Shariat K, Von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*. 2005;112(19):2980–5.
72. Brueckner CS, Becker MO, Kroenke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(8):1475–8. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2010/06/03/ard.2009.116475.short>
73. Kumar U, Gokhle SS, Sreenivas V, Kaur S, Misra D. Prospective, open-label, uncontrolled pilot study to study safety and efficacy of sildenafil in systemic sclerosis-related pulmonary artery hypertension and cutaneous vascular complications. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):1047–52.
74. Hachulla E, Hatron P-Y, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 Jun;75(6):1009–15. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2015/05/20/annrheumdis-2014-207001.full>
75. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*. 2013;65(9):1460–71.
76. Muller-Ladner U, on behalf of Otylia Kowal-Bielecka for the ERG. Latest Advances in The Treatment and Management of Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2016 Jun 15 [cited 2017 Feb 3];75(Suppl 2):39–40. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-eular.6331>
77. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski J-L. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013;72(10):1696–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23426043>
78. Cruz JE, Ward A, Anthony S, Chang S, Bae H, Hermes-DeSantis ER. Evidence for the Use of Epoprostenol to Treat Raynauds Phenomenon With or Without Digital Ulcers. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2017 Feb 3];50(12):1060–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465880>
79. Correa MJU, Mariz HA, Andrade LEC, Kayser C. Oral N-acetylcysteine in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. Elsevier Editora Ltda.; 2014;54(6):452–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255502114001400>
80. Khanna D, Denton CP, Merkel PA, Krieg T, Le Brun F-O, Marr A, et al. Effect of Macitentan on the Development of New Ischemic Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis: DUAL-1 and DUAL-2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* [Internet]. 2016 May 10 [cited 2017 Feb 9];315(18):1975–88. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.5258>
81. Denton CP, Hachulla E, Riemekasten G, Schwarting A, Frenoux J-M, Frey A, et al. Selexipag in Raynaud's Phenomenon Secondary To Systemic Sclerosis: A Randomised, Placebo-Controlled,

- Phase II Study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2016 Jun 15 [cited 2017 Feb 9];75(Suppl 2):530–1. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-eular.1691>
82. Harris ES, Meiselman HJ, Moriarty PM, Metzger A. Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of Raynaud's and Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 3];68:Suppl 10. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/therapeutic-plasma-exchange-for-the-treatment-of-raynauds-and-digital-ulcers-in-systemic-sclerosis-a-systematic-review/>
 83. Garcia De La Peña Lefebvre P, Nishishinya MB, Pereda CA, Roman Ivorra J, Carreira P, Loza E, et al. Systematic literature review: Efficacy of raynaud phenomenon pharmacological treatment in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2013 Jun 23 [cited 2017 Feb 4];71(Suppl 3):234. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-eular.2199>
 84. Moran ME. Scleroderma and evidence based non-pharmaceutical treatment modalities for digital ulcers: a systematic review. *J Wound Care* [Internet]. 2014 Oct 2 [cited 2017 Feb 2];23(10):510–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25296352>
 85. Srivastava N, Hudson M. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of scleroderma leg ulcers - Case report and systematic review of the literature. *J Rheumatol*. 2016;43:6.
 86. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248–54.
 87. Moore O a., Goh N, Corte T, Rouse H, Hennessy O, Thakkar V, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(1):155–60.
 88. Moore OA, Proudman SM, Goh N, Corte TJ, Rouse H, Hennessy O, et al. Quantifying change in pulmonary function as a prognostic marker in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 17];33(4 Suppl 91):S111-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243401>
 89. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2016;28(3):236–45. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002281-201605000-00007%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27027811%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4826478>
 90. Cappelli S, Randone SB, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? *Eur Respir Rev* [Internet]. 2015;24(137):411–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.00002915>
 91. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):1026–34.
 92. Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, Tateishi M, Fukasawa C, Takagi K, et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2011 Jun 15 [cited 2016 Nov 2];21(3):296–301. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10165-010-0403-6>

93. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Dec [cited 2016 Jul 14];54(12):3962–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133610>
94. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(2):205–12.
95. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 Aug 5];35(6):1064–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18464307>
96. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R124.
97. Poormoghim H, Lakeh MM, Mohammadipour M, Sodagari F, Toofaninjed N. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2431–44.
98. Cappelli S, Bellando-randone S, Guiducci S, Matucci-cerinic M. Is immunosuppressive therapy the anchor treatment to achieve remission in systemic sclerosis? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(6):975–87.
99. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol* [Internet]. 2013 May 1;40(5):640–6. Available from: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.121043>
100. Tzouveleakis A, Galanopoulos N, Bouros E, Kolios G, Zacharis G, Ntoliou P, et al. Effect and Safety of Mycophenolate Mofetil or Sodium in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Meta-Analysis. *Pulm Med* [Internet]. 2012;2012:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/pm/2012/143637/>
101. Volkman ER, Tashkin DP, Li N, Roth M, Khanna D, Hoffmann-Vold A-M, et al. Mycophenolate Versus Placebo for the Treatment of Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 9];68(Suppl 10). Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/mycophenolate-versus-placebo-for-the-treatment-of-systemic-sclerosis-related-interstitial-lung-disease/>
102. Volkman ER, Tashkin DP. Treatment of Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016;August 25:[Epub ahead of print]. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201606-426FR>
103. Daoussis D, Lioussis SNC, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: Results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology*. 2010;49(2):271–80.
104. Melissaropoulos K, Daoussis D, Antonopoulos I, Markatseli TE, Georgiou P, Yiannopoulos G, et al. Rituximab in Systemic Sclerosis. Results of an up to Seven Years, Open Label, Multicenter Study with a Follow-up of 89 Patient-Years. *Ann Rheum Dis* [Internet]. BMJ Publishing Group

- Ltd; 2015 Jun 9 [cited 2017 Feb 16];74(Suppl 2):823. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2015-eular.4618>
105. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier; 2016;1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.10.003>
 106. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 Aug 6];74(6):1188–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24442885>
 107. Pérez Campos D, Estévez Del Toro M, Peña Casanovas A, González Rojas PP, Morales Sánchez L, Gutiérrez Rojas AR. Are high doses of prednisone necessary for treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis? *Reumatol Clin* [Internet]. 2012 Mar [cited 2017 Feb 9];8(2):58–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X11003755>
 108. Mouthon L, Bérezné A, Guillevin L, Valeyre D. Therapeutic options for systemic sclerosis related interstitial lung diseases. *Respir Med*. 2010;104(SUPPL. 1):59–69.
 109. Launay D, Savale L, Berezne A, Le Pavec J, Hachulla E, Mouthon L, et al. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group. *Presse Med* [Internet]. 2014 Oct;43(10):345–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S075549821400311X>
 110. Khan IY, Singer LG, De Perrot M, Granton JT, Keshavjee S, Chau C, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;107(12):2081–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.015>
 111. Schachna L, Medsger TA, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Dec [cited 2016 Aug 6];54(12):3954–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133609>
 112. Sullivan K, Keyes-Elstein L, McSweeney P, Pinckney A, Welch B, Mayes MD, et al. Myeloablative Autologous Transplantation of CD34+ -Selected Hematopoietic Stem Cells (HSCT) Vs Monthly Intravenous Cyclophosphamide (CYC) for Severe Scleroderma with Internal Organ Involvement: Outcomes of a Randomized North American Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 9];68(Suppl 10). Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/myeloablative-autologous-transplantation-of-cd34-selected-hematopoietic-stem-cells-hsct-vs-monthly-intravenous-cyclophosphamide-cyc-for-severe-scleroderma-with-internal-organ-involvement-outcom/>
 113. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2014 Jun 25 [cited 2016 Aug 21];311(24):2490–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25058083>
 114. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2000 Oct 17 [cited 2016 Nov 3];133(8):600–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11033587>
 115. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: Patient characteristics and long-term outcomes. *Qjm*. 2007;100(8):485–94.
 116. Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. Recent Developments in the Classification, Evaluation,

Pathophysiology, and Management of Scleroderma Renal Crisis. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(5):1–6.

117. Mouthon L, Bussone G, Berezne A, Noel L-H, Guillevin L. Scleroderma Renal Crisis. *J Rheumatol* [Internet]. 2014 Jun 1;41(6):1040–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.008>
118. Lynch BM, Stern EP, Ong V, Harber M, Burns A, Denton CP. UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [cited 2017 Feb 2];(5):106–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27749244>
119. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, Furst DE, Khanna D, Hummers L, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the international scleroderma renal crisis survey. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier; 2014;43(5):666–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.09.008>
120. Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: A systematic review. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):645–53.
121. Tisseverasinghe A, Kadhim A, Parmar A, Liu L, Johnson S. Impact of Prokinetic Agents on Systemic Sclerosis-Associated Gastrointestinal Disease: A Systematic Review. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 3];67(Suppl 10). Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/impact-of-prokinetic-agents-on-systemic-sclerosis-associated-gastrointestinal-disease-a-systematic-review/>
122. Shreiner A, Limsrivilai J, Higgins P. A Systematic Review of Antibiotic Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Systemic Sclerosis. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier; 2016 Apr [cited 2017 Feb 3];150(4):S697–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508516323800>
123. Rannou F. Effect of rehabilitation in systemic sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2015;58:e128. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877065715003735>
124. Willems LM, Vriezolk JE, Schouffoer AA, Poole JL, Stamm TA, Boström C, et al. Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res.* 2015;67(10):1426–39.
125. Willems LM, Vriezolk JE, Schouffoer AA, Poole JL, Stamm TA, Boström C, et al. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Ann Rheum Dis* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2014 Jun 10 [cited 2017 Feb 4];73(Suppl 2):170.1-170. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2014-eular.2084>
126. Stefanantoni K, Sciarra I, Iannace N, Vasile M, Caucci M, Sili Scavalli A, et al. Occupational therapy integrated with a self-administered stretching program on systemic sclerosis patients with hand involvement. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 9];34(5):157–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27087678>
127. Peddi M, Lopez-Olivo MA, Peddi P, Cuervo GE, Suarez-Almazor ME. Physical Therapy for Systemic Sclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2017 Feb 4];66(Suppl 10):S737-738. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/physical-therapy-for-systemic-sclerosis-systematic-review-and-meta-analysis/>
128. Bertero E, Montorsi F. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database: F. Giuliano, G. Jackson, F. Montorsi, A. Martin-

morales, and P. Raillard. J Sex Med [Internet]. 2014 Apr [cited 2017 Feb 2];11(4):885–7.
Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S174360951530727X>

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
Ciclofosfamida, Metotrexato, Sildenafil e Azatioprina.

Eu _____ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações, principais efeitos adversos relacionados ao uso de ciclofosfamida, metotrexato, sildenafil, azatioprina e penicilamina, indicados para o tratamento da esclerose sistêmica.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas e
- prevenção de complicações associadas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- Sildenafil: medicamento classificado na gestação como fator de risco B (não existem estudos bem adequados em mulheres grávidas, embora estudos em animais não tenham demonstrado efeitos prejudiciais de seu uso na gravidez);

- Azatioprina: medicamento classificado na gestação como fator de risco D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);

- Ciclofosfamida e metotrexato: medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar);

- efeitos adversos da ciclofosfamida: diminuição do número de células brancas no sangue, fraqueza, náusea, vômitos, infecções da bexiga acompanhada ou não de sangramento, problemas nos rins, no coração e nos pulmões, queda de cabelos e aumento do risco de desenvolver cânceres;

- efeitos adversos do metotrexato: problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição no número de glóbulos brancos, diminuição do número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náusea, palidez, coceira e vômitos; mais raramente e dependendo da dose utilizada: cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele; também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;

- efeitos adversos mais comuns da sildenafil: vermelhidão, dor de cabeça, dificuldade de digestão de alimentos, diarreia, dor nos braços e pernas, gripe, febre, tosse, visão turva e dificuldade para dormir;

- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;

- contraindicados em casos de hipersensibilidade aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

O meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

- ciclofosfamida
- metotrexato
- sildenafil
- azatioprina

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
Assinatura do paciente ou do responsável legal _____	
Médico Responsável:	CRM: UF:
Assinatura e carimbo do médico Data: _____	

Nota: A administração endovenosa de ciclofosfamida é compatível com o procedimento 03.03.02.002-4 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

APÊNDICE 1
METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

1 LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO DE ESCOPO COM OS ESPECIALISTAS

1.1 Tecnologias disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da esclerose sistêmica - ES:

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de ES vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT de ES, conforme Portaria SAS/MS nº 99, de 7 de fevereiro de 2013

- Os medicamentos atualmente disponíveis são: ciclofosfamida, metotrexato, sildenafil, captopril, azatioprina, penicilamina, nifedipino, metoclopramida, omeprazol e prednisona.

1.2 Reunião com os especialistas:

Na reunião foram discutidas as necessidades de inclusão dos medicamentos micofenolato de mofetila (MMF), ebosentana e a exclusão da penicilamina.

Após revisão da literatura foi verificado que o MMF não possui indicação para tratamento desta doença na bula aprovada pela ANVISA e a bosentana está aprovada no PCDT de hipertensão arterial pulmonar (principal indicação) e sua eficácia no tratamento do fenômeno de Raynaud refratário e das úlceras isquêmicas ainda não está bem estabelecida.

O uso da penicilamina será revisado de modo a solicitar a sua exclusão do PCDT.

2 BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT

Sendo assim, foi estabelecido que o Protocolo destina-se a pacientes com esclerose sistêmica e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas, bem como a necessidade de manutenção do medicamento penicilamina como opção terapêutica no PCDT.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foram realizadas buscas na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pelas seguintes perguntas PICO:

Quadro 1- Pergunta PICO 1

População	Pacientes com esclerose sistêmica
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia
Tipos de estudos	Meta-análises, revisões sistemáticas (RS) e ECR publicados após a publicação da última RS.

Quadro 2 - Pergunta PICO 2

População	Pacientes com esclerose sistêmica
Intervenção	Penicilamina

Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia
Tipos de estudos	Meta-análises, revisões sistemáticas (RS) e ECR publicados após a publicação da última RS.

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas para responder a PICO 1 (quadros 3 e 4):

Quadro 3 - Buscas sobre tratamento medicamentoso - Revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 25/01/2017	"Scleroderma, Systemic"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2011/10/24"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	12	4 Motivo das exclusões: 4 sobre HAP (PCDT próprio) 1 relato de caso 1 recomendação técnica para estudos futuros 1 artigo não avaliou desfecho terapêutico relevante 1 artigo não era revisão sistemática ou meta-análise
Embase Data da busca: 25/01/2017	'systemic sclerosis'/exp AND 'therapy'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [24-10-2011]/sd	95	24 Motivo das exclusões: 27 não avaliaram desfechos terapêuticos relevantes 19 artigos não avaliaram pacientes com ES 9 duplicados 9 sobre HAP (PCDT próprio) 4 relatos e séries de casos 3 artigos não era revisão sistemática ou meta-análise
Cochrane Library Data da busca: 25/01/2017	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees in Cochrane Reviews	4	0 Motivo das exclusões: 1 incluído na versão anterior do PCDT 3 prévios ao PCDT anterior e não incluídos

Quadro 4 - Buscas sobre tratamento medicamentoso – Ensaios clínicos randomizados

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 25/01/2017	"Scleroderma, Systemic"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2011/10/24"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND	18	6 Motivo das exclusões: 10 não avaliaram desfechos terapêuticos relevantes 2 artigos não eram ensaios clínicos randomizados

	"humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))		
Embase Data da busca: 25/01/2017	'systemic sclerosis'/exp AND 'therapy'/exp AND [randomized controlled trial]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [24-10-2011]/sd	72	12 Motivo das exclusões: 22 artigos não avaliaram desfechos terapêuticos na ES 10 artigos não avaliaram pacientes com ES 10 artigos não eram ensaios clínicos randomizados 5 sobre HAP (PCDT próprio) 10 duplicados 3 recomendações técnicas para estudos futuros

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas para responder a PICO 2 (quadros 5 e 6):

Quadro 5 - Buscas sobre penicilamina no tratamento da ES - Revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 25/01/2017	"Scleroderma, Systemic"[Mesh] AND "Penicillamine"[Mesh] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	2	0 Motivo das exclusões: 2 estudos não avaliaram diretamente o efeito terapêutico da penicilamina
Embase Data da busca: 25/01/2017	'systemic sclerosis'/exp AND 'penicillamine'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	0	0 Motivo das exclusões: -

Quadro 6 - Buscas sobre penicilamina no tratamento da esclerose sistêmica – Ensaios clínicos randomizados

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 25/01/2017	"Scleroderma, Systemic"[Mesh] AND "Penicillamine"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR	9	1 Motivo das exclusões: 6 estudos não avaliaram diretamente o efeito terapêutico da penicilamina

	Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))		1 não avaliou uso de penicilamina 1 já incluído no PCDT anterior
Embase Data da busca: 25/01/2017	'systemic sclerosis'/exp AND 'penicillamine'/exp AND [randomized controlled trial]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	25	0 Motivo das exclusões: 20 não avaliaram uso de penicilamina 4 estudos não avaliaram diretamente o efeito terapêutico da penicilamina 1 duplicado

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foram realizadas buscas na literatura sobre diagnóstico (Quadro 7):

Quadro 7 - Busca por diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 25/01/2017	"Scleroderma, Systemic"[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Government Publications[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])) AND ("2011/10/24"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	9	1 Motivo das exclusões: 8 artigos não avaliaram diagnóstico de ES

Foram encontradas 246 referências e selecionaram-se revisões sistemáticas/meta-análises, ensaios clínicos randomizados e artigos de revisão, segundo critérios metodológicos acima citados. Foram excluídos trabalhos duplicados, relatos e séries de casos, estudos sobre outras doenças, com desfechos laboratoriais e terapias muito específicas não convencionais ou indisponíveis no país, restando 48 referências incluídas neste Protocolo (5 *guidelines*/consensos de *experts*, 1 consenso com novos critérios diagnósticos e 42 revisões sistemáticas/meta-análises/ECR apresentados na tabela 1).

Foram também utilizados como referência a base de dados *UpToDate*, versão 24.5 (1 referência), livros texto e 43 referências de conhecimento dos autores (incluindo dados relacionados a epidemiologia, diagnóstico e recomendações de monitorização, seguimento e tratamento para pacientes com esclerose sistêmica). Da versão anterior do PCDT, 36 referências foram mantidas e as demais excluídas ou atualizadas.

Tabela 1: Revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados selecionados a partir da estratégia de busca.

Estudo; Ano	Número de estudos e indivíduos	Intervenção/Comparador	Desfechos	Resultados	Observações
Willems LM <i>et al</i> ; 2015	Revisão sistemática, incluindo 23 estudos (10-53 pacientes por estudo, apenas 3 ECR de alta qualidade)	Intervenções farmacológicas não	Qualidade de vida, limitações nas atividades e função manual	Cuidado multidisciplinar melhora limitações físicas e força de preensão manual	
Moran ME; 2014	Revisão sistemática, incluindo 11 estudos de pequeno porte (maior com 27 pacientes)	Intervenções farmacológicas não na cicatrização de úlceras crônicas digitais	Cicatrização das úlceras crônicas digitais	Exercício não teve efeito na cicatrização de úlceras digitais. Gel de vitamina E, oxigenoterapia hiperbárica, compressão intermitente e terapia de pressão negativa parecem apresentar efeito positivo	Limitação no desenho dos estudos e no tamanho das amostras, nenhuma modalidade terapêutica destacou-se como mais efetiva
Cruz JE <i>et al</i> ; 2016	Revisão sistemática, incluindo 7 estudos pequenos não controlados, 1 estudo pequeno controlado com placebo e 1 ECR	Epoprostenol no tratamento do FRy com ou sem úlceras digitais	Frequência e gravidade do FRy e número de novas úlceras	Redução da frequência e gravidade do FR (5 estudos), do número de úlceras (1 estudo) e cicatrização das úlceras (2 estudos)	Estudos pequenos, pouca consistência entre as medidas de eficácia utilizadas entre os diferentes estudos
Harris ES <i>et al</i> ; 2016	Revisão sistemática, incluindo 9 estudos (apenas 1 ECR pequeno)	Plasmaférese	Efeito no FR, nas UD e no fluxo sanguíneo	Melhora no FR, nos sintomas de UD e no fluxo sanguíneo	Necessário ECR de maior porte para melhor avaliação
Srivastava N e Hudson M; 2016	Revisão sistemática, incluindo apenas 8 relatos de caso	Oxigenoterapia hiperbárica	Apenas relatos de caso	Possível benefício no tratamento das úlceras em membros inferiores	Necessidade de ensaio clínico randomizado para avaliação adequada
Shreiner A <i>et al</i> ; 2016	Revisão sistemática, incluindo 5 estudos com 292 pacientes	Rodízio de antibióticos no tratamento do supercrescimento bacteriano	Efetividade do tratamento e fatores preditores de resposta	Sucesso na erradicação em 55% dos casos; rifaximina por 10 dias parece ser superior a cursos de 3 meses de antibióticos (73% vs. 37%)	Não houve consistência entre os regimes de antibióticos utilizados; necessários mais estudos para identificar o melhor regime de tratamento
Tisseverasinghe A <i>et al</i> ; 2015	Revisão sistemática, incluindo 21 estudos com 362 pacientes	Uso de pró-cinéticos para tratamento da doença gastrointestinal	Medidas de motilidade gastrointestinal e sintomas	Pró-cinéticos foram associados com desfechos favoráveis em pelo menos metade dos	Heterogeneidade na duração do tratamento e nos desfechos

				estudos	
Hemmati I e Hudson M; 2015	Revisão sistemática, incluindo 3 estudos (apenas 1 ECR)	Abatacepte	Desfecho articular, cutâneo, pulmonar e muscular	Redução significativa no DAS28 (de 4,5 para 2,3, $p=0,001$); melhora no escore de Rodnan (-8,6 vs -2,3, $p=0,059$) e no HAQ (-0,04 vs 0,25, $p=0,56$), contudo sem significância estatística; Não houve diferença na função pulmonar	Mais estudos são necessários para determinar a eficácia do abatacepte na ES
Young A e Khanna D; 2015	Revisão sistemática, incluindo 44 estudos	Novidades no tratamento da ES de 2011 a 2014	Desfecho cutâneo, renal, músculo-esquelético, vascular, gastrointestinal e cardiopulmonar	Metotrexato ou micofenolato de mofetila para tratamento das manifestações cutâneas; CCF no tratamento da DIP progressiva	
Omair MA <i>et al</i> ; 2015	Revisão sistemática, incluindo 21 estudos com 487 pacientes	Micofenolato de mofetila	Segurança e eficácia	7 estudos observacionais com melhora ou estabilização da função pulmonar e 5 estudos com melhora dos escores cutâneos	Frequente efeito adverso gastrointestinal, a maioria leve e sem necessidade de interromper o tratamento
Peddi M <i>et al</i> ; 2014	Revisão sistemática, incluindo 6 estudos com 221 pacientes (5 ECR)	Fisioterapia em comparação aos cuidados padrão	Eficácia da fisioterapia isolada ou associada com exercícios	Pacientes tratados com qualquer modalidade de fisioterapia apresentaram melhora do <i>status</i> funcional (média -0,33; IC 95% -0,46, -0,19), qualidade de vida (média 3,3; IC 95% 1,1, 5,5) e mobilidade das mãos (média -0,22; IC 95% -0,37, -0,06)	Variação substancial nas intervenções e na duração da fisioterapia; Perda da melhora atingida na mobilidade das mãos na semana 24, sugerindo necessidade de continuar a terapia
Khan IY <i>et al</i> ; 2013	Revisão sistemática, incluindo 7 estudos observacionais com 186 pacientes com ES	Transplante pulmonar	Sobrevida pós-transplante pulmonar	Sobrevida pós-transplante de 69%-91% em 30 dias, 69%-85% aos 6 meses, 59%-93% com 1 ano, 49%-80% aos 2 anos e 46%-79% aos 3 anos	Não houve nenhum caso de recorrência no enxerto
Willems LM <i>et al</i> ; 2014	Revisão sistemática,	Intervenções não	Função física e bem-	Efeito positivo na função	Força de evidência

	incluindo 22 estudos (9 ECR), com 10-53 pacientes por estudo	farmacológicas (16 diferentes intervenções psicológicas, educacionais e de reabilitação)	estar psicológico (17 desfechos diferentes)	manual e na limitação funcional com programas de reabilitação e treinamento aeróbico	limitada pela heterogeneidade das intervenções e dos desfechos utilizados
Iudici M <i>et al</i> ; 2013	Revisão sistemática, incluindo 93 relatos de caso e 44 estudos	Diferentes indicações e doses de glicocorticoides (GC)	Eficácia e segurança	Evidência limitada de benefício com o uso de GC; 23 casos de CRE, principalmente na doença precoce e na forma difusa (10 com dose baixa a moderada de GC, 11 com dose alta e 2 com pulsoterapia)	
Muangchan C <i>et al</i> ; 2013	Revisão sistemática, incluindo 69 artigos	Frequencia de acometimento visceral na ES	Frequencia de acometimento visceral na ES	Maioria das complicações graves ocorre em 15% dos pacientes (cardiopatia, CRE, HAP, CVF < 70%, artrite, miosite e úlceras digitais)	A regra dos 15% pode ser útil para estimar a frequência de acometimento visceral significativo pela doença
Roustit M <i>et al</i> ; 2013	Revisão sistemática e metanálise, incluindo 6 ECR com 244 pacientes com FRy secundário (91,8% com ES)	Uso dos inibidores da 5-fosfodiesterase no tratamento do FRy (2 com sildenafil, 3 tadalafila e 1 vardenafila)	Eficácia no controle do FRy, na frequência e na duração dos ataques	Redução significativa no escore de avaliação (-0,46; IC 95% -0,74, -0,17), na frequência (-0,49; IC 95% -0,71, -0,28) e na duração dos ataques (-14,62; IC 95% -20,25,-9,00)	
Garcia De La Peña Lefebvre P <i>et al</i> ; 2013	Revisão sistemática, incluindo 29 estudos	Avaliar a eficácia das medidas terapêuticas no FRy	Eficácia na frequência e duração dos ataques, gravidade do FRy, melhora e cicatrização das UD, expressão como nível de evidência e grau de recomendação	Efeito positivo com prazosina (1a, grau A), enalapril (1c, grau B), iloprosta (1a, grau A), cisaprostá (1b, grau B), bosentana (1a, grau A), tadalafila (1a, grau A), sildenafil (1c, grau B) e atorvastatina (1b, grau B)	Grande variabilidade nos desfechos utilizados, com evidências de eficácia heterogêneas; Necessários mais estudos prospectivos de alta qualidade
Tingey T <i>et al</i> ; 2013	Meta-análise de 31 ECR, incluindo 1989 pacientes	Eficácia do tratamento na cicatrização e prevenção de novas UD	Cicatrização e prevenção de novas UD	Melhora na cicatrização das UD com inibidores da 5-fosfodiesterase (RR	Na maioria dos ECR as UD não eram o desfecho primário; Inclusão de

				3,28; IC 95% 1,32-8,13). Bosentana e iloprosta forma significativos apenas no número de novas UD (diferença média de -0,34 e -0,77, respectivamente). Em um estudo, atorvastatina e vitamina E tiveram efeito positivo na prevenção e cicatrização de UD, respectivamente	estudos pequenos e heterogêneos, limitando a validade dos resultados
Bournia VK <i>et al</i> ; 2013	Revisão sistemática, incluindo 108 pacientes	Uso do inibidor da tirosina-kinaseimatinibe	Melhora/estabilização da fibrose cutânea ou pulmonar	Resultado clínico altamente variável, com resultados encorajadores em 3 de 4 estudos, enquanto 1 estudo foi interrompido por razões de segurança	Experiência limitada com seu uso e preocupações relacionadas a segurança
Poormoghim H <i>et al</i> ; 2012	Revisão sistemática e meta-análise, incluindo 17 estudos	Efetividade da CCF na doença intersticial pulmonar	Modificação na CVF e DLCO em 6 e 12 meses	CCF foi capaz de prevenir deterioração da CVF em 12 meses (2,45; IC 95% 0,76 a 4,15; $p=0,005$), mas não foi capaz de prevenir deterioração na DLCO em 12 meses (2,96; IC 95%, -0,2 a 6.159; $p=0,069$)	considered clinically sensible improvement as absolute value C10% in DLCO and VC, then result of treatment
Tingey T <i>et al</i> ; 2012	Meta-análise incluindo 21 ECR	Eficácia do tratamento medicamentoso no controle e prevenção de UD	Tratamento e prevenção de UD	Iloprosta preveniu novas UD (-0,77; IC 95% -1,46 a -0,08), assim como a atorvastatina (-0,85; IC 95% -1,32 a -0,38) e a bosentana (-0,36; IC 95% -0,59 a -0,13); Inibidores da 5-fosfodiesterase com resultados intermediários (sildenafil melhorou UD em 2 estudos [$p=0,03$] e tadalafila	Estudos pequenos, com definições variáveis de cicatrização e prevenção de novas UD, limitando a validade dos resultados; escassez de estudos comparativos

				melhorou a cicatrização e preveniu novas UD em 1 estudo); Iloprosta não foi superior a nifedipino ($p=0,6$) em estudo <i>headtohead</i> ; Antiplaquetários e PgE1 foram inefetivos	
Tzouvelelis A <i>et al</i> ; 2012	Revisão sistemática e meta-análise, incluindo 6 estudos (apenas 1 estudo prospectivo) com 69 pacientes	Micofenolato de Mofetila ou de Sódio	Segurança e eficácia estimada pela modificação na CVF e na DLCO	Sem relatos de efeitos adversos significativos, contudo sem diferença significativa na CVF (1,48; IC 95% -2,77 a 5,72) e na DLCO (-0,83; IC 95% -4,75 a 3,09)	Opção terapêutica segura, associada com estabilização funcional da DIP
Trang G <i>et al</i> ; 2012	Revisão sistemática, incluindo 26 estudos com 500 pacientes	Dose e duração do uso de glicocorticoides (GC)	Risco de CRE	Todos 10 casos de CRE (incidência geral de 2%) ocorreram com dose média/alta de GC; Incidência maior na doença precoce e difusa (4%); Sete pacientes submetidos a transplante de células tronco	Associação de GC com CRE pode estar sendo influenciada pela gravidade da doença e co-intervenções
Correa MJ <i>et al</i> ; 2014	ECR com 42 pacientes	N-acetilcisteína 600mg TID por 24 semanas em comparação ao placebo	Modificação na microcirculação cutânea, frequência e gravidade do FRy e número de novas UD	Ausência de efeito vasodilatador na microcirculação das mãos; sem diferença em relação ao placebo quanto a frequência e a gravidade do FRy	
Stefanantoni K <i>et al</i> ; 2016	ECR com 31 pacientes	Terapia ocupacional e exercícios manuais auto-administrados em comparação ao controle	Índices funcionais e de desabilidade, como HAQ e SF-36	Melhora significativa dos índices funcionais (HAQ, SF36, entre outros) com o programa de reabilitação	
Khanna D <i>et al</i> ; 2016	ECR de fase 2 (faSScinate) com 87 pacientes	Tocilizumabe (TCZ) subcutâneo em comparação ao placebo	Modificação no escore cutâneo de Rodnan	Não houve melhora significativa no escore de Rodnan em relação ao placebo na semana 24 (diferença -2,70; IC 95% -5,85 a 0,45) e na	Eficácia e segurança do tocilizumabe devem ser melhor avaliados em ECR de fase 3

				semana 48 (diferença - 3,55; IC 95% -7,23 a 0,12); Em análises exploratórias, houve um menor declínio da CVF na semana 48 no grupo TCZ ($p=0,0373$); Infecções graves foram mais frequentes no grupo TCZ (16% vs. 5%)	
Khanna D <i>et al</i> ;2016	2 ECR (DUAL-1 com 289 pacientes e DUAL-2 com 265 pacientes)	Macitentana 3g/dia e macitentana 10g/dia em comparação ao placebo	Número cumulativo de novas úlceras digitais em 16 semanas	Não houve redução no número de novas úlceras digitais no estudo DUAL-1 (diferença de 0,09 com a dose de 3g/dia [IC 95% -0,37 a 0,54] e de 0,23 com a dose de 10g/dia [IC 95% -0,27 a 0,72]) e no estudo DUAL-2 (diferença de 0,23 com 3g/dia [IC 95% -0,35 a 0,82] e de 0,25 com 10g/dia [IC 95% -0,34 a 0,84])	Tratamento com macitentana não foi capaz de reduzir o número de novas UD em 16 semanas e foi associado com maior incidência de eventos adversos em relação ao placebo
Takehara K <i>et al</i> ; 2013	ECR incluindo 63 pacientes com ES forma difusa	Imunoglobulina intravenosa (IgEV) por 5 dias consecutivos em comparação ao placebo	Modificação no escore cutâneo de Rodnan	Não houve melhora significativa no escore de Rodnan em relação ao placebo após ciclo único de 5 dias de IgEV (média de $-3,3 \pm 4,2$ vs. $-4,2 \pm 4,6$)	No grupo que não apresentou melhora ≥ 5 pontos no Rodnan, IgEV foi readministrada \rightarrow melhora significativa no escore cutâneo em relação ao placebo na semana 60 (média de $-8,3 \pm 1,0$ vs. $-4,1 \pm 1,1$; $p=0,004$)
Pérez Campos D <i>et al</i> ; 2012	ECR com 23 pacientes com ES e DIP	Infusões mensais de CCF por 6 meses e bimensais até completar 12 meses e randomização para receber prednisona 1mg/kg/dia por 4 semanas seguido de redução	Impacto na função pulmonar e na melhora radiológica da DIP	Diferença significativa na CVF e na melhora radiológica favorecendo o grupo que recebeu prednisona em baixa dose	Dados não suportam a utilização de dose alta de prednisona no tratamento da DIP, embora seja pequeno o tamanho da amostra

		gradual até 10mg/dia ou prednisona 10mg/dia durante os 12 meses de tratamento			
Khanna D <i>et al</i> ; 2016	Fase aberta de 48 semanas de seguimento após o ECR faSScinate com tocilizumabe subcutâneo (referência 54)	Dados de eficácia e segurança do tocilizumabe nas 48 semanas adicionais de seguimento	Modificação no escore cutâneo de Rodnan e CVF na semana 96	Resposta foi sustentada com relação ao escore de Rodnan nas semanas 48 (mudança de -5,6) e 96 (mudança de -9,1); Entre pacientes que concluíram o estudo, nenhum teve declínio da CVF > 10%	
Volkman ER <i>et al</i> ; 2016	Comparação entre populações de 2 ECR (MMF 69 pacientes e placebo 79 pacientes)	Micofenolato de mofetila (braço MMF do <i>SclerodermaLungStudy II</i>) em comparação ao placebo (braço placebo do <i>SclerodermaLungStudy I</i>)	Desfecho primário foi a CVF e secundários a DLCO e extensão radiográfica do acometimento pulmonar	Ajustado para a extensão da fibrose pulmonar, para a CVF e para a DLCO no <i>baseline</i> , MMF foi associado com melhora significativa na CVF ($p=0,0008$) e na DLCO em 12 meses ($p=0,038$)	Limitações inerentes a comparação de pacientes de dois estudos diferentes; Resultados algo mais robustos do que os do <i>SclerodermaLungStudy I</i> (CCF vs. placebo)
Sullivan K <i>et al</i> ; 2016	ECR com 75 pacientes com ES forma difusa e alto risco para envolvimento renal ou pulmonar (SCOT <i>Trial</i>)	Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas mieloablativo em comparação a 12 infusões mensais de CCF	Desfecho primário avaliado por escore global considerando morte, sobrevida livre de evento, CVF e Rodnan	Comparação favorecendo o transplante autólogo e atingindo o desfecho primário aos 48 meses ($p=0,008$); Sobrevida geral de 77% no grupo CCF e 91% no grupo transplante ($p=0,19$); taxa similar de eventos adversos graves	
Denton CP <i>et al</i> ; 2016	ECR com 74 pacientes	Selexipag em comparação ao placebo	Número de episódios de FRy por semana	Não houve modificação significativa no número de episódios de FRy (diferença de 3,43 favorecendo o grupo placebo) e no número de novas UD	Importante redução na frequência do FRy no grupo placebo
Hachulla E <i>et al</i> ; 2016	ECR com 83 pacientes com um total de 192 UD	Sildenafil 20mg 3 X ao dia por 12 semanas em comparação ao placebo	Tempo para cicatrização e número de UD	HR para cicatrização de 1,33 (IC 95% 0,88 a 2,00), favorecendo o	Nesse estudo, o desfecho primário não foi atingido, possivelmente devido a

				grupo sildenafil, mas sem atingir significância estatística ($p=0,18$); O número de UD na semana 12 foi menor no grupo sildenafil ($0,86 \pm 1,62$ vs $1,51 \pm 2,6$, $p=0,01$), resultando em uma maior taxa de cicatrização ($p=0,03$)	uma inesperadamente elevada taxa de cicatrização de UD no grupo placebo
Daoussis D <i>et al</i> ; 2016	Estudo aberto com 51 pacientes com ES e DIP	Rituximabe semestral por 2 anos (n=33) em comparação ao tratamento padrão (n=18).	Eficácia e segurança do Rituximabe	Maior CVF aos 12 meses no grupo RTX em comparação ao <i>baseline</i> (80,6% vs. 83,0%, $p=0,13$), com benefício adicional aos 24 meses (86,9%, $p=0,04$); Maior difusão aos 24 meses no grupo RTX (59,2% vs. 61,5%, $p=0,05$)	Taxa de eventos adversos comparável entre os grupos; No grupo RTX houveram 6 casos de infecção respiratória grave, 1 caso de reativação de hepatite B e 1 de herpes zoster; Não é ECR
Rannou F; 2015	ECR não cegado com 228 pacientes com limitações funcionais (HAQ $\geq 0,5$, redução da abertura oral ou da amplitude articular)	Fisioterapia personalizada e supervisionada domiciliar por 1 mês em comparação ao tratamento usual	Medidas de limitação funcional, como HAQ-DI, no mês 12	Redução na desabilidade no mês 1 (diferença entre os grupos no HAQ-DI de -0,14, IC 95% -0,24 a -0,03); contudo sem modificação significativa no mês 12 (diferença de -0,01, IC 95% -0,15 a 0,13)	Menos microstomia no grupo intervenção ao mês 12 ($p=0,01$)
Melissaropoulos K <i>et al</i> ; 2015	Estudo aberto com 30 pacientes	Quatro ciclos de rituximabe semestral em comparação com o tratamento padrão	Eficácia e segurança de Rituximabe	Melhora significativa da CVF aos 12 meses ($83,5 \pm 3,4\%$ vs. $78,2 \pm 3,6\%$, $p<0,001$), com melhora adicional aos 24 meses ($86,2 \pm 5,5\%$, $p=0,018$) e estabilização até os 5 anos de seguimento ($84,3 \pm 6,5\%$, $p=0,04$); Melhora na DLCO aos 24 meses ($62,4 \pm 4,5$ vs. $57,3 \pm 3,2$; $p=0,012$);	Seis casos de infecção respiratória grave, 1 caso de reativação de hepatite B e 1 de herpes zoster no grupo Rituximabe; Não é ECR

				Melhora no espessamento cutâneo ($p < 0.001$)	
Abou-Raya A <i>et al</i> ; 2013	ECR com 42 pacientes	Irbesartana 75mg/dia por 4 meses (n=21) em comparação ao placebo (n=21)	Efeito na função pulmonar e no espessamento cutâneo	Melhora no teste de caminhada e na CVF (8,8% vs. -3,9%; $p=0,001$); Redução no escore cutâneo (22,0 \pm 6,0 para 16,7 \pm 5,7 na forma difusa e 16,0 \pm 5,9 para 10,3 \pm 5,7 na forma limitada); Melhora no HAQ-DI no grupo irbesartana ($p < 0,001$)	Necessários estudos maiores e com maior período de seguimento para confirmação desses resultados
Prey S <i>et al</i> ; 2012	ECR com 28 pacientes com ES e Rodnan ≥ 20 ou morfea com área superior a 20% da superfície corporal	Mesilato de imatinibe 400mg/dia por 6 meses em comparação com placebo	Eficácia no espessamento cutâneo avaliado por escore de Rodnan	Não houve modificação significativa no escore de Rodnan entre os grupos (+0,10 vs -0,16, $p=0,098$)	Estudo falhou em demonstrar eficácia com o uso de Imatinibe para o espessamento cutâneo
Bali G <i>et al</i> ; 2012	ECR com 17 pacientes (6 com FRy e 11 com ES)	Infusões mensais de iloprostá por 4 meses em comparação com placebo	Frequência e gravidade do FRy, número de UD, espessamento cutâneo e abertura oral	Melhora significativa na abertura oral ($p=0,043$) Não houve modificação significativa nos demais desfechos avaliados	Não houve benefício com uso de iloprostá por maiores períodos na progressão da doença
Jinnin M <i>et al</i> ; 2003	Estudo retrospectivo de 69 pacientes tratados com penicilamina	Penicilamina em pacientes com ES e fibrose pulmonar	Modificações na função pulmonar	Não houve modificações significativas na capacidade vital (-2,2 \pm 9,3% vs. -1,9 \pm 9,1%; $p=0,45$), na difusão (-7,4 \pm 14,6% vs. -7,4 \pm 14,7%; $p=0,51$) e na extensão da fibrose pulmonar na TC ($p=0,69$)	Não foram avaliados desfechos cutâneos e renais
Akesson A <i>et al</i> ; 1992	ECR com 29 pacientes	13 pacientes tratados com penicilamina, 9 pacientes com ciclofenil e 7 sem tratamento	Envolvimento pulmonar, esofágico, cardíaco e renal	Não houve modificação na pele, esôfago, coração e rins; Discreta modificação na função pulmonar nos 2 grupos de tratamento	