

## MANEJO CLÍNICO PARA PACIENTE COM ESCLERODERMIA: UMA ABORDAGEM INTEGRATIVA DA UTILIZAÇÃO DE IMUNOGLOBULINAS NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SCLERODERMA: AN INTEGRATIVE APPROACH TO THE USE OF IMMUNOGLOBULINS IN DRUG THERAPY

MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTES CON ESCLERODERMA: UN ENFOQUE INTEGRADOR DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Helen Nalyani da Silva Alves<sup>1</sup>  
Illane Carla Barbosa da Silva<sup>2</sup>  
Caio Fernando Martins Ferreira<sup>3</sup>

**RESUMO:** Esse artigo buscou analisar o manejo clínico da esclerose sistêmica sob uma perspectiva integrativa, com ênfase no papel da imunoglobulina intravenosa (IVIG) como alternativa terapêutica complementar. Trata-se de uma pesquisa exploratória e descritiva, realizada por meio de revisão integrativa da literatura nas bases SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), incluindo artigos publicados entre 2015 e 2025. Foram inicialmente identificados 667 estudos, dos quais 23 compuseram a análise final, além da Portaria Conjunta nº 16/2022. Os resultados demonstraram que as terapias convencionais, como imunossuppressores, corticoides e vasodilatadores, apresentam eficácia limitada em casos refratários, evidenciando a necessidade de alternativas. A IVIG apresentou benefícios em manifestações cutâneas, musculares e gastrointestinais, além de estabilizar parâmetros pulmonares, destacando-se como recurso promissor no manejo clínico da doença. Conclui-se que o tratamento da esclerose sistêmica deve ser multidisciplinar e individualizado, e que a IVIG pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, embora sejam necessários mais estudos clínicos para consolidar seu uso.

1125

**Palavras-chave:** Doenças autoimunes. Esclerose sistêmica. Imunoglobulina.

**ABSTRACT:** This article sought to analyze the clinical management of systemic sclerosis from an integrative perspective, with an emphasis on the role of intravenous immunoglobulin (IVIG) as a complementary therapeutic alternative. This is an exploratory and descriptive research, carried out through an integrative literature review of the SciELO, PubMed, and Virtual Health Library (VHL) databases, including articles published between 2015 and 2025. A total of 667 studies were initially identified, of which 23 comprised the final analysis, in addition to Joint Ordinance No. 16/2022. The results demonstrated that conventional therapies, such as immunosuppressants, corticosteroids, and vasodilators, have limited efficacy in refractory cases, highlighting the need for alternatives. IVIG showed benefits in cutaneous, muscle, and gastrointestinal manifestations, in addition to stabilizing pulmonary parameters, standing out as a promising resource in the clinical management of the disease. It is concluded that the treatment of systemic sclerosis must be multidisciplinary and individualized, and that IVIG can contribute to improving the quality of life of patients, although further clinical studies are needed to consolidate its use.

**Keywords:** Autoimmune diseases. Systemic sclerosis. Immunoglobulin.

<sup>1</sup> Discente do curso de Farmácia, Universidade Potiguar.

<sup>2</sup> Discente do curso de Farmácia, Universidade Potiguar.

<sup>3</sup> Farmacêutico, Professor-Orientador. Docente na Universidade Potiguar.

**RESUMEN:** Este artículo buscó analizar el manejo clínico de la esclerosis sistémica desde una perspectiva integrativa, con énfasis en el rol de la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) como alternativa terapéutica complementaria. Este estudio exploratorio y descriptivo se realizó mediante una revisión bibliográfica integrativa de las bases de datos SciELO, PubMed y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), incluyendo artículos publicados entre 2015 y 2025. Se identificaron inicialmente 667 estudios, de los cuales 23 conformaron el análisis final, además de la Ordenanza Conjunta No. 16/2022. Los resultados demostraron que las terapias convencionales, como inmunosupresores, corticosteroides y vasodilatadores, tienen una eficacia limitada en casos refractarios, lo que resalta la necesidad de alternativas. La IVIG mostró beneficios en las manifestaciones cutáneas, musculares y gastrointestinales, además de estabilizar los parámetros pulmonares, destacándose como un recurso prometedor en el manejo clínico de la enfermedad. Se concluye que el tratamiento de la esclerosis sistémica debe ser multidisciplinar e individualizado, y que la IgIV puede contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes, aunque se necesitan más estudios clínicos para consolidar su uso.

**Palabras clave:** Enfermedades autoinmunes. Esclerosis sistémica. Inmunoglobulina.

## INTRODUÇÃO

A esclerodermia, também conhecida como esclerose sistêmica (ES), é uma doença autoimune rara, crônica, de caráter progressivo e complexidade elevada, que compromete o sistema imunológico, o tecido conjuntivo e o sistema vascular, sendo caracterizada pela produção excessiva de colágeno, resultando em fibrose da pele, dos vasos sanguíneos e de diversos órgãos internos (SAMPAIO, 2007; BELDA JW *et al.*, 2014 *apud* MIQUELIN GM *et al.*, 2018; MAYES MD *et al.*, 2003 *apud* BALDRIGHI SE *et al.*, 2016). Essa condição pode se manifestar sob duas formas principais: a localizada, que afeta somente a pele e tecidos subjacentes, e a sistêmica, que além da pele envolve múltiplos órgãos, sendo esta última subdividida em formas limitada e difusa, com diferentes graus de acometimento cutâneo e visceral (VIEIRA RM *et al.*, 2018; LAMEIRA BG, 2023; SILVA MM *et al.*, 2019; VALENTE JSP e CORONA AP, 2017).

Do ponto de vista epidemiológico, a esclerodermia acomete predominantemente mulheres, com proporção de até 3:1 em relação aos homens, sendo mais frequente entre 30 e 50 anos. Populações negras apresentam maior prevalência em comparação às brancas (GILLILAND BC, 2006; HELLMANN DB, 2010; CHIFFLOT H *et al.*, 2008; BORGES CTL, 2000; COSSERMELLI W, 1972 *apud* SILVA MM *et al.*, 2019). No Brasil, segundo Jorge MSG, *et al.* (2016), os dados ainda são limitados, mas seguem o padrão internacional.

A etiologia da esclerodermia ainda não está completamente esclarecida, mas compreende fatores genéticos, ambientais e imunológicos (TAN FK, 2003 *apud* FABRIN S *et al.*, 2016; HERRICK AL, 2002 *apud* HORIMOTO AMC e COSTA IP, 2015). A fisiopatologia envolve inflamação crônica, autoimunidade, disfunção endotelial e acúmulo progressivo de colágeno, promovendo lesões em vasos de pequeno calibre, hipóxia e fibrose tecidual (GILLILAND BC,

2006; YOUNG A e KHANNA D, 2015 *apud* SILVA MM *et al.*, 2019; ZIMMERMANN A, 2013 *apud* VALENTE JSP e CORONA AP, 2017). Coral-Alvarado P, et al. e Beyer C, et al. (2009 *apud* HORIMOTO AMC e COSTA IP, 2016) destacam que três mecanismos principais definem a evolução da doença: injúria vascular, resposta autoimune e fibrose.

As manifestações clínicas da esclerodermia são amplas e variáveis. As alterações cutâneas, como rigidez e perda de elasticidade, costumam ser as primeiras manifestações, mas, com a progressão da doença, surgem complicações sistêmicas que dificultam o manejo clínico (MAGRO PC, 2009; PEREIRA MC *et al.*, 2009 *apud* BALDRIGHI SE *et al.*, 2016). Os sinais e sintomas incluem espessamento e endurecimento da pele, fenômeno de Raynaud, microstomia, comprometimento pulmonar, cardiovascular, renal, gastrointestinal e, em alguns casos, alterações auditivas como perda sensorineural e zumbido (FAUCI A *et al.*, 2008 *apud* CHACON ABS *et al.*, 2016; ABRÃO AL *et al.*, 2016; ALLANORE Y *et al.*, 2015; MONTEIRO T *et al.*, 2011 *apud* VALENTE JSP e CORONA AP, 2017; FABRIN S *et al.*, 2016). O envolvimento pulmonar, por exemplo, é observado em até 90% dos casos e representa uma das principais causas de mortalidade, frequentemente associado à Doença Pulmonar Intersticial (DPI) e hipertensão pulmonar (BASTOS AL *et al.*, 2016; HOFFMANN-VOLD AM *et al.*, 2020 *apud* STORRER KM *et al.*, 2024).

O diagnóstico da esclerodermia é baseado em avaliação clínica e laboratorial, com o uso de critérios estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ACR) e pela European League Against Rheumatism (EULAR), bem como exames complementares para análise da função pulmonar, cardíaca, renal e gastrointestinal (SHINJO SK *et al.*, 2021; WALKER JP *et al.*, 2007 *apud* LAMEIRA BG, 2023). A presença de autoanticorpos, como o anticentrômeros (ACA), anticorpos anti-DNA topoisomerase I (anti-Scl-70), anticorpos anti RNA polimerase III (anti-POL3) e a capilaroscopia periungueal (CPU), tem valor diagnóstico e prognóstico, sendo fundamentais para classificar o estágio da doença, monitorar sua progressão e definir a conduta terapêutica mais adequada (ANDRADE LE e LESER PG, 2004; HAMAGUCHI Y, 2010 *apud* HORIMOTO AMC e COSTA IP, 2015).

O tratamento da esclerodermia deve ser multidisciplinar e individualizado, considerando o grau de acometimento sistêmico. A abordagem não farmacológica inclui fisioterapia, a cinesioterapia, por exemplo, contribui para a mobilidade, alívio da dor e manutenção da funcionalidade, enquanto exercícios físicos regulares podem reduzir a inflamação e o uso de imunossupressores (GUALANO B *et al.*, 2011 *apud* JORGE MSG *et al.*, 2016). Além disso, também são recomendados reabilitação funcional, suporte nutricional,

mudanças no estilo de vida, controle do estresse e cuidados com exposição ao frio. O suporte psicológico é igualmente fundamental, considerando o impacto emocional associado à progressão crônica e às limitações funcionais impostas pela doença. (PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022; PEDROZA AM *et al.*, 2012 *apud* JORGE MSG *et al.*, 2016).

Do ponto de vista farmacológico, diversas classes de medicamentos são utilizadas com o objetivo de controlar a resposta imunológica e tratar as manifestações clínicas da doença, incluindo imunossuppressores, corticoides e vasodilatadores (VALDOLEIROS SR *et al.*, 2021; LAMEIRA BG, 2023; PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022). Apesar dos avanços nas terapias convencionais, muitos pacientes não apresentam resposta satisfatória ao tratamento, o que evidencia a necessidade de explorar alternativas terapêuticas. (DOURMISHEV LA *et al.*, 2016). Nesse contexto, as imunoglobulinas intravenosas (IVIG), que possuem efeito modulador da resposta imune, atuando na neutralização de autoanticorpos e na regulação da resposta inflamatória, surge como uma alternativa terapêutica promissora, especialmente em pacientes com manifestações refratárias ou sistêmicas graves (KOCZANOWSKI S *et al.*, 2024).

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo analisar o manejo clínico da esclerodermia sistêmica sob uma perspectiva integrativa, com ênfase no papel das imunoglobulinas como alternativa complementar no tratamento medicamentoso da doença. Para tanto, busca-se apresentar os fundamentos fisiopatológicos, clínicos e diagnósticos da esclerodermia; descrever suas principais manifestações e os impactos na funcionalidade orgânica e na qualidade de vida dos pacientes; bem como discutir as estratégias terapêuticas convencionais empregadas no manejo da enfermidade, abrangendo tanto abordagens farmacológicas quanto não farmacológicas.

1128

## MÉTODOS

O presente trabalho caracteriza-se de um estudo exploratório e descritivo, baseado em fontes secundárias, realizado por meio de levantamento bibliográfico. A pesquisa teve como objetivo principal analisar e discutir o manejo clínico da esclerodermia, a partir de uma revisão integrativa da literatura, com ênfase no uso de imunoglobulinas como alternativa terapêutica no tratamento medicamentoso da doença.

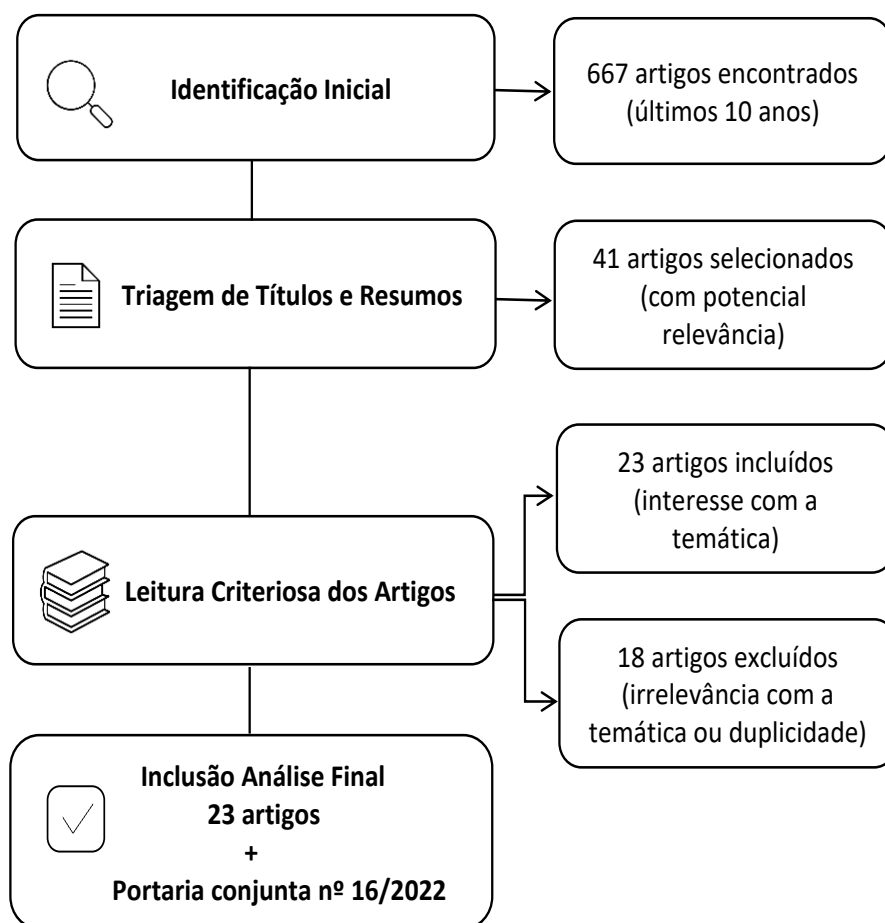
Para a seleção dos artigos, foi realizada uma busca sistematizada nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), reconhecidas por sua relevância e abrangência na área da saúde. Utilizou-se, nos idiomas português e inglês, os seguintes descritores e suas

combinações: “Doenças Autoimunes”, “Esclerodermia”, “Esclerose Sistêmica” e “Imunoglobulina”.

Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados nos últimos dez anos (2015 a 2025), disponíveis na íntegra ou com acesso ao resumo, redigidos nos idiomas português e inglês, e que abordassem diretamente a temática proposta. Foram excluídos artigos duplicados entre as bases, resumos sem acesso ao texto completo e publicações que não apresentassem relação com a temática central ou que tratassem de outras doenças autoimunes sem menção à esclerodermia.

Inicialmente, foram identificados 667 artigos. Após triagem dos títulos e resumos, 41 artigos foram selecionados por apresentarem potencial relevância para os objetivos do estudo. Em seguida, foi realizada uma leitura mais criteriosa, sendo 23 artigos incluídos na análise final por tratarem especificamente da esclerodermia, suas abordagens terapêuticas e, principalmente, do uso de imunoglobulinas no contexto clínico da doença. Também foi incluído na análise final a Portaria conjunta nº 16, de agosto de 2022, que trata do protocolo clínico e diretrizes da esclerose sistêmica. O processo de seleção dos artigos é detalhado na Figura 1.

**Figura 1** - Diagrama de seleção dos artigos



**Fonte:** Autores (2025).

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

A esclerodermia é uma doença autoimune crônica, rara e de caráter progressivo, caracterizada pelo acúmulo excessivo de colágeno na pele, nos vasos sanguíneos e em órgãos internos. O nome esclerodermia deriva das palavras gregas “esclero”, que significa dura, e “derma”, que significa pele. Este termo descreve as características físicas relativas a uma pele endurecida e espessada comum a um grupo heterogêneo de doenças. Essa condição, também denominada esclerose sistêmica, compromete a funcionalidade de diferentes sistemas, afetando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Classifica-se em duas formas principais: esclerodermia localizada, que restringe-se à pele e tecidos subjacentes, e esclerodermia sistêmica, que acomete órgãos internos, apresentando manifestações mais graves e complexas (SAMPAIO SA, 2007; BELDA JW *et al.*, 2014 *apud* MIQUELIN GM *et al.*, 2018; MAYES MD *et al.*, 2003 *apud* BALDRIGHI SE *et al.*, 2016).

A Esclerose sistêmica ainda se subdivide em limitada e difusa. Na forma limitada, o espessamento da pele ocorre principalmente em regiões distais, como dedos, face, cotovelos e joelhos, sendo comum o fenômeno de Raynaud grave, telangiectasias e, em fases mais avançadas, hipertensão arterial pulmonar; essa apresentação está geralmente associada à presença de anticorpos anticentrômero. Já a forma difusa envolve espessamento cutâneo mais extenso, atingindo áreas proximais como braços, coxas e tronco, com progressão rápida e associação frequente com doença pulmonar intersticial precoce, além de maior risco de complicações renais e cardíacas. Os principais autoanticorpos relacionados a esse subtipo são o anti-topoisomerase I (anti-Scl70) e o anti-RNA polimerase III (PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022).

1130

Sua prevalência é relativamente baixa, variando de acordo com a região geográfica. Do ponto de vista epidemiológico, a doença acomete com maior frequência o sexo feminino, na proporção aproximada de 3:1 em relação aos homens, sendo mais prevalente entre os 30 e 50 anos de idade. Estudos também indicam maior incidência em pessoas negras quando comparadas às brancas (GILLILAND BC, 2006; HELLMANN DB, 2010; CHIFFLOT H *et al.*, 2008; BORGES CT, 2000; COSSERMELLI W, 1972 *apud* SILVA MM *et al.*, 2019). No Brasil, embora os dados sejam ainda escassos, seguem a tendência observada internacionalmente (VALENTE JSP e CORONA AP, 2017; JORGE MSG *et al.*, 2016).

A etiologia da esclerodermia ainda não está totalmente elucidada, porém acredita-se que envolva uma interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos (TAN FK, 2003 *apud*

FABRIN S *et al.*, 2016; HERRICK AL, 2002 *apud* HORIMOTO AMC e COSTA IP, 2015). A fisiopatologia da doença está relacionada a um processo inflamatório crônico com ativação anormal do sistema imunológico, levando à produção de autoanticorpos e citocinas pró-inflamatórias, disfunção do endotélio vascular e consequente fibrose tecidual. Esses processos resultam na rigidez e espessamento da pele e, em casos sistêmicos, no comprometimento de órgãos vitais como pulmões, coração, rins e trato gastrointestinal (GILLILAND BC, 2006; YOUNG A e KHANNA D, 2015 *apud* SILVA MM *et al.*, 2019; ZIMMERMANN A, 2013 *apud* VALENTE JSP e CORONA AP, 2017; MIQUELIN GM *et al.*, 2018).

## Diagnóstico

A esclerose sistêmica é diagnosticada por meio de avaliação clínica, sendo fundamental a detecção precoce da doença, a análise da extensão do acometimento e a vigilância contínua das manifestações viscerais para seu manejo eficaz. Seu diagnóstico exige uma abordagem multidisciplinar e integrada, visto que não há um teste diagnóstico isolado e definitivo. Os critérios de classificação mais utilizados são os propostos pelo American College of Rheumatology (ACR) e pela European League Against Rheumatism (EULAR), atualizados em 2013 (Tabela 1). Esses critérios atribuem pontuações a manifestações clínicas, laboratoriais e de imagem, sendo necessário um escore igual ou superior a nove pontos para confirmar o diagnóstico (VAN DEN HOOGEN F *et al.*, 2013 *apud* PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022).

1131

**Tabela 1** – Critérios de Classificação para Esclerose Sistêmica (ES) – ACR/EULAR 2013.

Item	Subitem	Pontuação
Espessamento cutâneo dos dedos das mãos, proximal às articulações metacarpofalângicas		9
Espessamento cutâneo dos dedos (considerar apenas a pontuação maior)	Distal às articulações metacarpofalângicas	4
	Edema nas mãos	2
Lesões de polpa digital (considerar apenas a pontuação maior)	Úlceras digitais	2
	Microcicatrizes	3
Fenômeno de Raynaud		3
Autoanticorpos específicos para ES (ACA, anti-Scl-70 e anti-POL3)		3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia periungueal alterada		2



Hipertensão arterial pulmonar ou doença intersticial pulmonar	2
---	---

**Fonte:** Adaptado de ACR/EULAR (2013).

No campo laboratorial, destacam-se os autoanticorpos específicos da ES: anticentrômero (ACA), anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) e anti-RNA polimerase III (anti-POL3), demonstrados na Figura 2. Esses marcadores auxiliam na confirmação do diagnóstico e fornecem importantes informações prognósticas, por estarem associados a diferentes formas clínicas da doença (ANDRADE LE e LESER PG, 2004; HAMAGUCHI Y, 2010 *apud* HORIMOTO AMC e COSTA IP, 2015). O anti-Scl-70 está associado à forma difusa, caracterizada pelo risco elevado de envolvimento cutâneo, com evolução rápida e alto risco de envolvimento pulmonar e cardíaco. O ACA está relacionado à forma limitada, frequentemente associada à síndrome CREST (calcinose, Raynaud, esofagopatia, esclerodactilia e telangectasias) e está vinculado ao aumento do risco de hipertensão arterial pulmonar (HAP) (LAMEIRA BG, 2023). Já o anti-POL3, também presente na forma difusa, indica maior risco para crise renal esclerodérmica e fibrose cutânea extensa, com relatos de associação a neoplasias (HORIMOTO AMC e COSTA IP, 2015).

A capilaroscopia periungueal é outro recurso essencial, sendo um método não invasivo e altamente sensível, com até 98% de sensibilidade para o diagnóstico de ES (MIQUELIN GM *et al.*, 2018). Ela permite observar alterações vasculares típicas da doença, como dilatação capilar, áreas de desvascularização, micro-hemorragias e neoangiogênese. O padrão “scleroderma pattern” é frequentemente encontrado em pacientes com ES e é considerado um dos critérios de diagnóstico precoce (CHRISTOPHER-STINE L *et al.*, 2022 *apud* LAMEIRA BG, 2023).

O diagnóstico diferencial deve abranger outras doenças fibróticas cutâneas, como morfeia, fasciíte eosinofílica e escleromixedema. Nesses casos, a diferenciação é feita por meio da análise clínica, testes laboratoriais e achados de imagem, com especial atenção à presença do fenômeno de Raynaud, autoanticorpos específicos e alterações capilaroscópicas (ORTEU CH *et al.*, 2020; FETT N, 2013 *apud* PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022). Pacientes que não apresentam espessamento cutâneo, mas possuem fenômeno de Raynaud, alterações na capilaroscopia e autoanticorpos específicos podem ser classificados como portadores de esclerose sistêmica precoce. Essa classificação precoce permite intervenção terapêutica antecipada e previne complicações graves (LAMEIRA BG, 2023).

Assim, o diagnóstico da esclerose sistêmica deve ser realizado por meio da combinação de critérios clínicos, laboratoriais e de imagem. A aplicação criteriosa das diretrizes do



ACR/EULAR e o reconhecimento precoce dos sinais da doença são essenciais para garantir um prognóstico mais favorável e um plano terapêutico eficaz.

## Manifestações clínicas

### Cutânea, vasculares e musculoesqueléticas

As manifestações cutâneas da esclerose sistêmica (ES) incluem espessamento, rigidez e atrofia da pele, além de alterações faciais típicas, como afinamento nasal e redução dos lábios, conferindo o aspecto de “face em rato” (mauskeopf). Na forma difusa, o espessamento geralmente começa pelas mãos, com edema e sintomas articulares, podendo evoluir para contraturas e deformidades como dedos em garra. Alterações na pigmentação da pele também são comuns, com áreas de hipo ou hiperpigmentação distribuídas principalmente no couro cabeludo, tórax, dorso das mãos e região pré-tibial, resultando no padrão de “sal e pimenta” (MAGRO PC, 2009; SALEM B *et al.*, 2013; PEREIRA MC *et al.*, 2009 *apud* BALDRIGHI SE *et al.*, 2016). A microstomia também é comum, sendo caracterizada pela redução progressiva da abertura bucal devido à deposição de colágeno perioral, o que compromete funções como fala, alimentação e higiene oral (YUEN HK *et al.*, 2012 *apud* ABRÃO AL *et al.*, 2016).

Entre as manifestações clínicas frequentes da doença, destaca-se o fenômeno de Raynaud, uma das primeiras alterações clínicas, caracterizado por episódios de vasoespasmo nas extremidades, principalmente nas mãos e pés, provocando palidez, cianose e rubor em resposta ao frio ou estresse. Outras manifestações incluem telangiectasias, que são pequenas dilatações visíveis dos vasos sanguíneos, especialmente em mãos e face, e úlceras digitais isquêmicas, lesões dolorosas nas pontas dos dedos devido à má perfusão (FABRIN S *et al.*, 2016; MIQUELIN GM *et al.*, 2018).

Já as manifestações musculoesqueléticas são frequentemente relatadas desde os estágios iniciais da doença. Estima-se que entre 40% e 80% dos indivíduos acometidos apresentem dor musculoesquelética, especialmente nas formas difusas e precoces da enfermidade. Essas manifestações podem se expressar como artrite, que afetam principalmente mãos, punhos e joelhos, causando dor e inflamação articular, além de limitação de movimentos, rigidez matinal, fraqueza muscular, edema nas articulações e contraturas articulares, resultado da fibrose da pele e dos tecidos periarticulares, que podem levar à limitação permanente dos movimentos, comprometendo significativamente a qualidade de vida dos pacientes (CORAL-ALVARATO P *et al.*, 2009; BEYER C *et al.*, 2009; MISRA R *et al.*, 1995 *apud* HORIMOTO AMC e COSTA IP, 2016).

## Gastrointestinais, esofágicas e renais

As manifestações gastrointestinais são frequentes na esclerose sistêmica (ES), constituindo o segundo sistema mais acometido, afetando aproximadamente 90% dos pacientes. Esse acometimento pode ocorrer em toda a extensão do trato gastrointestinal, desde a orofaringe até o reto. (RECASENS MA *et al.*, 2012; HINCHCLIFF MJ, 2008; MARIE I *et al.*, 2006 *apud* CHACON ABS *et al.*, 2016). Dentre os segmentos afetados, o esôfago é o mais frequentemente envolvido, sendo a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) a principal complicação. Essa condição ocorre devido à fibrose da musculatura lisa dos dois terços distais do órgão e à hipotonia do esfíncter esofágico inferior. Essas alterações resultam em refluxo persistente do conteúdo gástrico, podendo causar esofagite, estenose, esôfago de Barrett e, em casos avançados, neoplasias (WEINSTEIN WM e KADELL BM, 2004; FITZGERALD RC, 1997 *apud* FABRIN S *et al.*, 2016).

Apesar da alta frequência de alterações detectadas em exames, como a manometria esofágica, muitos pacientes com ES permanecem assintomáticos. Estudos indicam que mais de 90% dos pacientes apresentam disfunções na motilidade esofágica, sendo os achados mais comuns a hipocontratibilidade do corpo esofágico e a hipotonia do esfíncter inferior (MARKUS J *et al.*, 2020). Contudo, sintomas como disfagia, pirose e regurgitação estão presentes em menos da metade dos casos. Isso sugere que as alterações funcionais podem estar presentes mesmo sem manifestações clínicas evidentes.

1134

Além do esôfago, outras regiões do trato gastrointestinal também podem ser afetadas. O estômago pode apresentar retardo no esvaziamento gástrico, levando a sintomas como náuseas, saciedade precoce e vômitos. O intestino delgado, por sua vez, pode sofrer estase intestinal com dilatação e sobrecrecimento bacteriano, gerando má absorção, diarreia e perda de peso. O cólon e o reto também podem ser comprometidos, resultando em divertículos, incontinência fecal e prolapso retal, devido à atrofia da musculatura lisa e à disfunção esfíncteriana (MAGRO PC, 2009; KAYE S, 2009 *apud* CHACON ABS *et al.*, 2016).

Considerado uma das complicações mais graves da ES, o acometimento renal agudo, sobretudo na forma difusa da doença, figura entre as principais causas de mortalidade, ao lado do comprometimento pulmonar. A crise renal esclerodérmica caracteriza-se por uma insuficiência renal de rápida evolução, que pode ou não estar associada à hipertensão arterial grave. Essa condição afeta até 20% dos pacientes, sendo mais comum nos primeiros cinco anos após o diagnóstico. Seu mecanismo envolve isquemia renal causada por vasoespasmos e lesões

vasculares, culminando na ativação do sistema renina-angiotensina II e consequente aumento da vasoconstrição. Os fatores de risco incluem sexo masculino, raça negra, contraturas articulares, comprometimento cardíaco, uso de corticosteroides e forma difusa de evolução rápida (STEEN VD, 1996; MARCO PJ *et al.*, 2002 *apud* FABRIN S *et al.*, 2016).

### **Pulmonares e cardíacas**

As manifestações pulmonares e cardíacas representam importantes causas de morbimortalidade em pacientes com esclerose sistêmica, destacando-se a doença pulmonar intersticial (DPI) e a hipertensão arterial pulmonar (HAP) as complicações mais frequentes. A DPI está presente em uma proporção significativa dos casos de ES, com incidência estimada entre 70% e 90%, sendo considerada a principal responsável pela deterioração funcional e pela mortalidade desses pacientes (GOHARI MK *et al.*, 2011 *apud* BASTOS AL *et al.*, 2016). Esse comprometimento resulta de mecanismos autoimunes que incluem inflamação crônica, obstrução vascular e acúmulo de colágeno, levando à fibrose pulmonar irreversível (PERELAS A *et al.*, 2020 *apud* BASTOS AL *et al.*, 2022).

A investigação da DPI deve estar presente desde a avaliação inicial dos pacientes com ES, já que, conforme afirmam Storrer KM, et al. (2024), “a DPI é uma característica comum da doença e, juntamente com a hipertensão pulmonar, representa a principal causa de morte”. O exame físico é fundamental nesse contexto, com atenção especial à presença de estertores inspiratórios, marcador clínico importante de fibrose pulmonar e de gravidade da doença. Além disso, recomenda-se que os testes de função pulmonar (TFP) sejam realizados a cada 3 a 6 meses nos primeiros 3 a 5 anos após o diagnóstico, sendo este o período crítico para a progressão da doença (STORRER KM *et al.*, 2024).

No aspecto fisiopatológico, a ativação de células T e macrófagos tanto na circulação quanto nos tecidos contribui significativamente para o processo inflamatório e fibrótico pulmonar. Esses elementos imunológicos atuam por meio da liberação de mediadores inflamatórios e pró-fibróticos, os quais têm sido estudados como possíveis biomarcadores substitutivos da atividade inflamatória e do grau de fibrose. O exame anatomopatológico pulmonar, embora invasivo, continua sendo o método mais preciso para classificação dos padrões histológicos da DPI (LOTA HK e RENZONI EA, 2012 *apud* BASTOS AL *et al.*, 2022).

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax é o exame de imagem mais sensível para avaliação do parênquima pulmonar, sendo essencial no diagnóstico e acompanhamento. Segundo Bastos AL, et al. (2016), “a TCAR desempenha papel importante

na identificação topográfica das lesões, na avaliação de sua extensão e no acompanhamento da evolução do processo”. A maioria dos casos de fibrose pulmonar associada à ES apresenta padrão histológico de pneumonia intersticial não específica (NSIP), presente em até 77,5% dos pacientes, o que está associado a um prognóstico mais favorável quando comparado à fibrose pulmonar idiopática (FUJITA J *et al.*, 2001; BOUROS D *et al.*, 2002 *apud* BASTOS AL *et al.*, 2016).

### Alterações auditivas

Estudos recentes têm demonstrado que a ES pode comprometer o sistema auditivo, com manifestações como perda auditiva do tipo sensorineural, zumbido e tontura (Monteiro T *et al.*, 2011 *apud* VALENTE JSP *et al.*, 2017). Em uma investigação com 50 pacientes, 46% apresentaram perda auditiva, sendo a maioria dos casos sensorineurais. Houve também piora auditiva ao longo do tempo, mesmo em indivíduos com menos de 60 anos (BERRETTINI S *et al.*, 1994 *apud* SILVA MM *et al.*, 2019). Acredita-se que esse quadro esteja relacionado à vasculopatia característica da ES, que reduz a perfusão na cóclea e leva à degeneração das células ciliadas internas. (AMOR-DORADO JC *et al.*, 2008 *apud* SILVA MM *et al.*, 2019).

Além do comprometimento periférico, há indícios de envolvimento central do sistema auditivo, com alterações identificadas por meio do exame de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), como atrasos nas latências das ondas e aumento nos intervalos interpicos. (DEROEE AF *et al.*, 2009 *apud* VALENTE JSP *et al.*, 2017). Esses achados reforçam a importância da inclusão de exames audiológicos objetivos no acompanhamento clínico de pacientes com ES e evidenciam a necessidade de novos estudos que investiguem a relação entre essa enfermidade e as alterações auditivas (ZIMMERMANN A e PIZZICHIN MM, 2013 *apud* VALENTE JSP *et al.*, 2017).

1136

### Tratamento

O tratamento da esclerodermia requer uma abordagem terapêutica abrangente, multidisciplinar e individualizada, fundamentada na avaliação da extensão da doença e dos órgãos e sistemas envolvidos, contemplando tanto estratégias farmacológicas quanto intervenções não farmacológicas.

## Não farmacológico

As medidas não farmacológicas são essenciais no cuidado contínuo ao paciente com ES, contribuindo para o controle dos sintomas. Dentre essas medidas, a fisioterapia, a terapia ocupacional, o exercício físico regular e o suporte psicológico têm se mostrado fundamentais para a preservação da funcionalidade e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. A fisioterapia contribui para prevenir agravos osteomioarticulares, melhorar a mobilidade, o condicionamento cardiopulmonar, a coordenação motora, reduzir a dor, a fadiga e promover maior autonomia funcional, inclusive da mão, o que é essencial para as atividades da vida diária (PEDROZA AM *et al.*, 2012 *apud* JORGE MSG *et al.*, 2016). Protocolos baseados na cinesioterapia incluem alongamentos, exercícios respiratórios, fortalecimento com faixas elásticas, mobilização articular e exercícios proprioceptivos, sendo amplamente utilizados na prática clínica, mesmo diante da escassez de diretrizes específicas para a ES (MYRA RS *et al.*, 2014 *apud* JORGE MSG *et al.*, 2016).

Medidas não farmacológicas adicionais, como programas educacionais, reabilitação funcional, orientações dietéticas para o manejo do refluxo gastroesofágico e intervenções direcionadas ao controle do fenômeno de Raynaud, também integram o manejo. Neste último caso, incluem-se estratégias como proteção contra o frio, cessação do tabagismo, redução do consumo de cafeína, técnicas de relaxamento para controle do estresse emocional, uso de vestimentas adequadas e luvas térmicas (RANNOU F, 2015; LIEM S *et al.*, 2019; SINNATHURAI P e SCHRIEBER L, 2013 *apud* PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022). Ademais, a ES está associada a uma alta prevalência de sintomas depressivos, o que reforça a importância do suporte psicológico contínuo como parte do cuidado integral. Esse acompanhamento auxilia na adaptação emocional ao curso crônico da doença, melhora a adesão ao tratamento, reduz o impacto psicossocial das limitações funcionais e promove uma melhora significativa na qualidade de vida (PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022).

## Farmacológico

### Terapêuticas convencionais

O tratamento medicamentoso da esclerose sistêmica (ES) é direcionado conforme o acometimento clínico predominante e o grau de atividade ou dano irreversível, como visto no quadro 1. Para manifestações pulmonares, como a doença pulmonar intersticial (DPI), a ciclofosfamida é o fármaco de primeira linha, com uso recomendado por até seis meses, seguida

de terapia de manutenção. A azatioprina pode ser usada em casos de intolerância, embora com menor eficácia. O micofenolato apresenta resultados semelhantes à ciclofosfamida, mas não é aprovado pela Anvisa, assim como o rituximabe, cujas evidências são limitadas. Já o nintedanibe, apesar de apresentar benefício, não é indicado devido à alta taxa de eventos adversos e risco metodológico elevado nos estudos (STORRER KM *et al.*, 2024; LAMEIRA BG, 2023; NADASHKEVICH O *et al.*, 2006; TASHKIN DP *et al.*, 2006 *apud* PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022).

Nas manifestações cutâneas, o metotrexato é a primeira escolha nas fases iniciais, devido à sua eficácia na redução do espessamento cutâneo (VAN DEN HOOGEN FHJ *et al.*, 1996; POPE JE *et al.*, 2001 *apud* PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022). Em casos mais graves, a ciclofosfamida pode ser utilizada. Ambas têm uso ajustado conforme a resposta clínica. No acometimento vascular, bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipino, anlodipino) são eficazes no controle do fenômeno de Raynaud, sendo mantidos até a melhora clínica. Em úlceras digitais refratárias, indica-se sildenafila até a cicatrização. Já nas manifestações renais, especialmente na crise renal esclerodérmica (CRE), os inibidores da ECA, como o captopril, devem ser iniciados precocemente e mantidos indefinidamente, com ajuste de dose e monitoramento rigoroso, sobretudo em pacientes em uso de corticosteroides (MIQUELIN GM *et al.*, 2018; LAMEIRA BG, 2023; PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022).

1138

Nas manifestações gastrointestinais, a metoclopramida é indicada para distúrbios de motilidade, promovendo o esvaziamento gástrico. Para o refluxo gastroesofágico, utilizam-se inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, conforme a gravidade. Casos de má absorção por supercrescimento bacteriano podem ser tratados com antibioticoterapia em rodízio. O uso de corticosteroides, como a prednisona, deve ser cauteloso e progressivamente reduzido após a remissão, devido ao risco de comprometimento renal. De modo geral, o tempo de uso das medicações é individualizado, exigindo monitoramento contínuo e ajuste conforme resposta clínica (TISSEVERASINGHE A *et al.*, 2015; HENDEL L *et al.*, 1992 *apud* PORTARIA CONJUNTA nº 16, 2022).

**Quadro 1** - Tratamento medicamentoso na esclerose sistêmica.

Manifestações	Medicamentos	Tempo de uso	Observações
Pulmonares (DPI)	Ciclofosfamida	6 meses + manutenção	Primeira linha. Reduz declínio da função pulmonar.
	Azatioprina	Sem tempo definido	Alternativa à ciclofosfamida; menor eficácia.
			Sem aprovação pela Anvisa ou evidência conclusiva.

	Micofenolato / Rituximabe	Não recomendado pelo PCDT	
Cutâneas	Metotrexato	Indeterminado	Indicado em doença cutânea inicial. Melhora do espessamento da pele.
	Ciclofosfamida	Conforme gravidade	Usado em formas graves de espessamento cutâneo.
Vasculares	Nifedipino / Anlodipino	Até melhora clínica	Primeira linha para o fenômeno de Raynaud.
	Sildenafil	Até cicatrização das úlceras	Reduz as úlceras digitais refratárias.
Renais (CRE)	Captopril (IECA)	Indefinido (uso contínuo)	Reduz mortalidade; essencial após episódio de CRE.
Gastrointestinais	Metoclopramida	Indeterminado	Melhora os distúrbios de motilidade gástrica.
	Omeprazol	Indeterminado	Prevenção de complicações do refluxo.
	Antibióticos em rodízio	Conforme necessidade	Para má absorção por supercrescimento bacteriano.
Diversos	Prednisona	Reduzir após remissão	Monitorar função renal; risco em CRE. Melhora da pneumopatia intersticial.

**Fonte:** Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 16, de 10 de agosto de 2022 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica.

## Terapêutica complementar

A imunoglobulina intravenosa (IVIG), composta por IgG purificada obtida do plasma de milhares de doadores saudáveis, tem sido investigada como uma terapia adjuvante promissora no tratamento da esclerose sistêmica (ES), especialmente em casos refratários às terapias imunossupressoras convencionais. Essa formulação contém anticorpos policlonais capazes de modular respostas imunológicas desreguladas, características frequentes das doenças autoimunes, como a esclerodermia (KOCZANOWSKI S *et al.*, 2024; SACCHETTI C e BOTTINI N, 2017).

Embora seu uso na esclerose sistêmica ainda seja considerado off-label e careça de diretrizes clínicas formalmente estabelecidas, relatos de casos e estudos clínicos vêm demonstrando que doses de 1 a 2 g/kg ao mês, fracionadas em infusões de dois a cinco dias consecutivos e repetidas em três a quatro ciclos ao ano ou ao longo de seis meses, promovem benefícios clínicos expressivos (DOURMISHEV LA *et al.*, 2016; VELIKOVA T *et al.*, 2023; POELMAN CL *et al.*, 2015).



Do ponto de vista imunológico, os mecanismos de ação da IVIG na esclerodermia envolvem múltiplas vias, como a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), a supressão da atividade dos linfócitos B e T, o bloqueio de receptores Fc $\gamma$  em macrófagos, a modulação da cascata do complemento, a inibição da apoptose de queratinócitos e a atenuação da sinalização pró-fibrótica mediada por vias intracelulares como PI3K, MAPKs e FAK (DOURMISHEV LA *et al.*, 2016; SACCHETTI C e BOTTINI N 2017).

Clinicamente, a IVIG tem demonstrado benefícios em diversos aspectos da esclerose sistêmica. Relatos apontam para a melhora do escore de espessamento cutâneo (mRSS), com redução significativa da espessura da pele e, em alguns casos, diminuição das úlceras digitais. Também foram observadas melhorias na função musculoesquelética, com alívio da dor e da fraqueza muscular, normalização dos níveis de creatinofosfoquinase (CPK) e aumento da força muscular, especialmente em sobreposição de miopatias. No trato gastrointestinal, a IVIG mostrou-se eficaz na redução da frequência e intensidade do refluxo gastroesofágico, bem como na melhora da motilidade intestinal, promovendo avanços na qualidade de vida dos pacientes. Em relação à função pulmonar, embora não tenham sido observadas melhorias estatisticamente significativas, a estabilização de parâmetros como a capacidade vital forçada (FVC) e a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) foi considerada clinicamente relevante, frente ao caráter progressivo da doença. Além disso, a terapia com IVIG apresentou um efeito poupador de corticosteroides, reduzindo a necessidade do uso contínuo desses medicamentos (KOCZANOWSKI S *et al.*, 2024; POELMAN CL *et al.*, 2015; VELIKOVA T *et al.*, 2023).

1140

A segurança da IVIG também é considerada favorável. Os efeitos adversos relatados foram em sua maioria leves, como sintomas gripais, cefaleia e fadiga, sendo raros os eventos graves, como insuficiência renal aguda e trombose (KOCZANOWSKI S *et al.*, 2024; VELIKOVA T *et al.*, 2023). No entanto, reforça-se a necessidade de monitoramento clínico rigoroso durante sua administração, principalmente em pacientes com fatores de risco.

Diante desses achados, a IVIG se apresenta como uma estratégia terapêutica potencialmente eficaz no manejo das múltiplas manifestações clínicas da esclerose sistêmica, ainda que sejam necessários estudos clínicos controlados, com maior rigor metodológico, para consolidar seu uso sistemático e definir seu papel nas diretrizes terapêuticas da doença.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a esclerose sistêmica é uma doença autoimune complexa, de evolução crônica e progressiva, que impõe desafios significativos ao manejo clínico e à qualidade de vida dos pacientes. A partir da análise integrativa da literatura, foi possível apresentar os aspectos fisiopatológicos, clínicos e diagnósticos que envolvem essa condição, descrever suas manifestações e discutir as estratégias terapêuticas convencionais e complementares, com ênfase no uso das imunoglobulinas intravenosas (IVIG), bem como destacar a importância da abordagem multidisciplinar e individualizada no tratamento.

A análise dos estudos demonstrou que a imunoglobulina intravenosa (IVIG) surge como uma alternativa terapêutica complementar promissora, sobretudo em casos refratários às medicações imunossupressoras usuais. Apesar de ainda não haver diretrizes oficiais consolidadas para seu uso na esclerose sistêmica, os estudos revisados demonstram efeitos positivos da IVIG na melhora de manifestações cutâneas, musculoesqueléticas, gastrointestinais e, em menor grau, pulmonares. Esses achados sugerem que, além de sua atuação imunomoduladora, a IVIG pode contribuir para estabilizar a progressão da doença e melhorar os sintomas clínicos, reforçando seu potencial no arsenal terapêutico da esclerose sistêmica.

Durante o desenvolvimento desta pesquisa, algumas dificuldades foram enfrentadas, principalmente relacionadas à escassez de publicações específicas e de alta qualidade metodológica sobre o uso da IVIG na esclerose sistêmica. A predominância de estudos e relatos de caso limita a generalização dos resultados e evidencia a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados e controlados sobre o tema. Além disso, a variabilidade nos protocolos de administração da IVIG e a ausência de consenso clínico dificultam a padronização da terapia e a comparação entre estudos. 1141

As perspectivas futuras deste estudo envolvem a ampliação das investigações científicas com maior rigor metodológico, bem como a inclusão da IVIG em diretrizes clínicas baseadas em evidências. Acredita-se que este estudo tenha contribuído para o avanço do conhecimento sobre o manejo da esclerose sistêmica e reforça a importância de estratégias terapêuticas inovadoras e humanizadas, voltadas ao cuidado integral do paciente. Por fim, o presente trabalho abre espaço para novas investigações acadêmicas, contribuindo com a expansão do conhecimento científico na área de doenças autoimunes sistêmicas e terapias imunomoduladoras.

## REFERÊNCIAS

- ABRÃO AL, et al. O que o reumatologista deve saber sobre as manifestações orofaciais das doenças reumáticas autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, [S. l.], 2016. v. 56, n. 5, p. 441-450.
- BALDRIGHI SE, et al. Características do sistema estomatognático na esclerose sistêmica: relato de caso. *Distúrb. comun*, São Paulo, dez. 2016. v. 28, n. 4, p. 621-632.
- BASTOS AL, et al. Padrões tomográficos da doença pulmonar na esclerose sistêmica. *Radiologia Brasileira*, São Paulo, set./out. 2016. v. 49, n. 5, p. 316-321.
- BASTOS AL, et al. PET/TC e mediadores inflamatórios na doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, 2022. v.48, n. 4, e20210329.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 16, de 10 de agosto de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 26 set. 2022. p. 114. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/e/esclerose-sistemica/view>. Acesso em: 08 abr. 2025.
- CHACON ABS, et al. Manifestação esofágica atípica na esclerose sistêmica difusa: relato de caso. *GED: Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva*, São Paulo, 2016. v. 35, n. 2, p. 59-62.
- HORIMOTO AMC, COSTA, IP da. Autoantibodies in systemic sclerosis and their clinical correlation in patients from a Midwestern region of Brazil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2015. v. 55, n. 3, p. 229-239.
- DOURMISHEV LA, et al. Intravenous immunoglobulins: mode of action and indications in autoimmune and inflammatory dermatoses. *International journal of inflammation*, 2016. v. 2016, n. 1, p. 3523057.
- FABRIN S, et al. Caracterização dos acometimentos relacionados à morbimortalidade na esclerose sistêmica. *Fisioterapia Brasil*, Batatais, 2016. v. 17, n. 1, p. 84-87.
- HORIMOTO AMC, COSTA IP da. Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a distinct clinical entity?. *Revista brasileira de reumatologia*, 2016. v. 56, n. 4, p. 287-298.
- JORGE MSG, et al. Intervenção fisioterapêutica na dor e na qualidade de vida em idosos com esclerose sistêmica: relato de casos. *Revista Dor*, São Paulo, abr./jun. 2016. v. 17, n. 2, p. 148-151.
- KOCZANOWSKI S, et al. Role of intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis (SSc): A systematic literature review. Em: *Seminários em Artrite e Reumatismo*. WB Saunders, 2024 v. 68, p. 152471.
- LAMEIRA BG. Esclerodermia e polimiosite em paciente evoluindo com calcinose severa: um relato de caso. 2023. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Clínica Médica) – Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo, 2023. Orientadora: Dra. Pérola Goberstein Lerner.

MARKUS J, et al. Esophageal manometry in systemic sclerosis: findings and association with clinical manifestations. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2020. v. 66, n. 1, p. 48-54.

MIQUELIN GM, et al. Apresentação exuberante de caso de esclerose sistêmica. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, Rio de Janeiro, jul./set. 2018. v. 10, n. 3, p. 256-259.

POELMAN CL, et al. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, fev. 2015. v. 42, n. 2, p. 236-242.

SACCHETTI C, BOTTINI N. Protein tyrosine phosphatases in systemic sclerosis: potential pathogenic players and therapeutic targets. *Current rheumatology reports*, mai. 2017. v. 19, n. 5, p. 1-22.

SILVA MM, et al. Alterações auditivas na esclerose sistêmica. In: *CoDAS. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia*, 2019. v. 31, n. 1, p. e20170119.

STORRER KM, et al. Doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, 2024. v. 50, n. 1, p. e20230132.

VALDOLEIROS SR, et al. Protocolo de prevenção e tratamento de infecções associadas à terapêutica imunossupressora de doenças autoimunes. *Acta Médica Portuguesa*, 2021. v. 34, n. 6, p. 469-483.

VALENTE JSP, CORONA AP. Alterações retrococleares na esclerose sistêmica: relato de casos. *CoDAS, São Paulo*, 2017. v. 29, n. 6, p. e20160238.

1143

VELIKOVA T, et al. Intravenous immunoglobulins as immunomodulators in autoimmune diseases and reproductive medicine. *Antibodies*, 2023. v. 12, n. 1, p. 20.

VIEIRA RM, et al. Espectro do envolvimento do sistema nervoso central em doenças reumatológicas: ensaio iconográfico. *Radiologia Brasileira*, São Paulo, jul./ago. 2018. v. 51, n. 4, p. 262-267.

ZUCKERMAN R, et al. Ativação de complemento em síndrome urêmica hemolítica atípica e crise renal por esclerodermia: uma análise crítica da fisiopatologia. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2018. v. 40, n. 1, p. 77-81.