

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

RENATA BORGES FORTES DA COSTA FIGUEIRA

ESCLERODERMIA CUTÂNEA LOCALIZADA JUVENIL- ASPECTOS CLÍNICOS E
EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE 2006-2017 NO
AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DO HUB

BRASÍLIA
2018
RENATA BORGES FORTES DA COSTA FIGUEIRA

ESCLERODERMIA CUTÂNEA LOCALIZADA JUVENIL- ASPECTOS CLÍNICOS E
EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE 2006-2017 NO
AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DO HUB

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre pelo Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médicas
da Universidade de Brasília.

Orientadora:
Prof. Dra. Izelda Maria Carvalho Costa.

BRASÍLIA
2018

RENATA BORGES FORTES DA COSTA FIGUEIRA

ESCLERODERMIA CUTÂNEA LOCALIZADA JUVENIL- ASPECTOS CLÍNICOS E
EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE 2006-2017 NO
AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DO HUB

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre pelo Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médicas
da Universidade de Brasília.

Aprovado em 06/12/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Izelda Maria Carvalho Costa – Presidente
Universidade de Brasília (UnB)

Prof. Dra. Carmen Déa Ribeiro de Paula - Membro
Universidade de Brasília (UnB), Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Prof. Dra. Lenora Gandolfi – Membro Universidade de Brasília (Unb)

Prof. Dr. Luiz Claudio Gonçalves de Castro-Membro Universidade de Brasília (UnB)

AGRADECIMENTOS

A Jesus Cristo, primeiramente, meu Criador, Redentor e Soberano, fonte de vida abundante, saúde, paz, graça, alegria, inspiração, força de vontade e determinação em cada trajetória de minha vida. Por Ele e para Ele é *“que vivemos, nos movemos e existimos” (Atos 17:38)*.

Ao meu esposo, Cássio, companheiro inseparável de todas as horas, por sua imensurável ajuda, pelo apoio incondicional e por seu estímulo em cada momento dessa pesquisa.

À minha família, em especial a meus pais, Renato e Maria Eduvirges, por serem meus referenciais primeiros de dedicação acadêmica e profissional, e por terem desde cedo me ensinado o valor inestimável do estudo, que este deve ser sempre contínuo, nunca cessando, não importa a idade ou número de cabelos brancos que tenhamos.

À Profa Dra Izelda Costa, exemplo de dedicação à Universidade de Brasília, à pesquisa científica e à Dermatologia, por seus ensinamentos, por acreditar em meu potencial, por me encorajar nessa trajetória, e também por sua amizade.

À Dra Mariana Costa, pelo valioso auxílio na apresentação de meu projeto de pesquisa, assim como por seu apoio e incentivo em cada etapa de minha pós-graduação.

Ao Dr. Luciano Guimarães, por generosamente me conceder a idéia do tema referente ao projeto de pesquisa, também pela brilhante confecção do formulário do serviço para coleta dos dados dos pacientes com esclerodermia localizada juvenil, e por me incentivar nesta trajetória.

Aos pacientes e seus responsáveis, por acreditarem na seriedade deste trabalho.

À aluna da faculdade de medicina, Amanda Peres, pela preciosa ajuda na coleta dos dados dos prontuários médicos e nas referências bibliográficas.

Ao Prof Dr Eduardo Freitas da Silva, professor do Departamento de Estatística da Universidade de Brasília, pelo auxílio nas análises estatísticas.

Por fim, não poderia deixar de agradecer ao funcionário do ambulatório de dermatologia, Vagner, pelo auxílio com os registros eletrônicos e no acesso aos prontuários dos pacientes.

“Filho meu, escute os sábios e procure entender o que eles ensinam. Sim, peça sabedoria e grite pedindo entendimento. Procure essas coisas como se procurasse prata ou um tesouro escondido”. (Provérbios 2:1-4).

RESUMO

Introdução: esclerodermia localizada é frequentemente considerada uma condição benigna, auto-limitada, confinada à pele e tecido subcutâneo. Contudo, o curso da doença é imprevisível e importantes alterações funcionais e cosméticas podem se desenvolver, principalmente nos subtipos lineares e em crianças. Adicionalmente, manifestações extracutâneas, embora incomuns, são mais frequentemente observadas na população pediátrica, principalmente articulares, neurológicas e oftalmológicas. O atraso no diagnóstico e início da terapêutica sistêmica pode estar ligado à piora do prognóstico funcional e estético na infância. **Objetivos:** avaliar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes infanto-juvenis com esclerodermia localizada em serviço de saúde do Distrito Federal, avaliar a prevalência de sintomas e sinais extra-cutâneos associados à esclerodermia localizada juvenil (articulares, oftalmológicos e neurológicos) e, também de deformidades inestéticas, verificando sua associação com as formas clínicas de Laxer e Zulian. Finalmente, avaliar o intervalo do início dos sintomas até o diagnóstico e sua repercussão sobre a capacidade funcional e a estética dos indivíduos. **Métodos:** estudo de prevalência em foram avaliados 32 pacientes infanto-juvenis diagnosticados com esclerodermia localizada e acompanhados durante um período de 11 anos em ambulatório de dermatopediatria de hospital universitário do Distrito Federal. **Resultados:** a relação do acometimento entre meninas e meninos foi de 3,5:1, sendo a variante linear a mais frequente (47%). A prevalência de sintomas e sinais extracutâneos foi de 68,7% (sintomas/sinais articulares presentes em 53,1%, sintomas/sinais neurológicos em 18,7% e sintomas/sinais oftalmológicos em 9,4%). A prevalência de deformidades inestéticas foi de 68,7%. Houve associação significativa entre a ocorrência de sintomas/sinais articulares e as formas clínicas linear e mista, assim como também se observou associação significativa entre a ocorrência de sintomas/sinais neurológicos e a forma linear. Também observamos associação significativa entre a ocorrência de deformidade inestética e a forma linear. O tempo médio encontrado entre o início dos sintomas e a realização do diagnóstico de esclerodermia localizada foi de 2,2 anos. Não foi encontrada, entretanto, significância estatística entre este atraso e a ocorrência de sintomas e sinais extracutâneos, assim como entre este atraso e a ocorrência de deformidades inestéticas. **Conclusões:** A alta prevalência encontrada de sintomas/sinais extracutâneos e de deformidades cosmiátricas é digna de nota e traz à tona mais uma vez a constatação de que a esclerodermia localizada na infância pode ser acompanhada de morbidade elevada, causando diversos prejuízos funcionais e de qualidade de vida que acompanharão estes jovens no decorrer de suas vidas. Embora não tenha sido constatada associação entre o atraso diagnóstico (de mais de 2 anos) e incapacidade funcional/estética na amostra estudada, é reconhecido que o pronto reconhecimento da condição e o rápido início de terapêutica é crucial no curso clínico de cada paciente.

Palavras-chave: esclerodermia localizada; esclerodermia linear; manifestações extra-cutâneas; deformidades físicas e inestéticas; atraso diagnóstico; prognóstico.

ABSTRACT

Background: Localized scleroderma is a benign disease restricted to the skin and subcutaneous tissue. However, the disease course is unpredictable, and considerable functional and aesthetic abnormalities can develop, especially in childhood. In addition, although rare, extracutaneous manifestations – primarily articular, neurologic and ocular – are more frequent among the paediatric population. Delayed diagnosis and systemic treatment may be associated with poorer functional and aesthetic prognosis in childhood. **Aims:** To analyse the clinical and epidemiological profiles of children and adolescents with localized scleroderma receiving care at a health service in the Federal District, Brazil, and to investigate the prevalence of extracutaneous symptoms/signs and unaesthetic deformities, as well as their association with the clinical disease subtypes. We also analysed the diagnostic delay and its effects on the patients' functional capacity and aesthetics. **Methods:** Prevalence study with 32 children and adolescents diagnosed with localized scleroderma, followed over 11 years at the paediatric dermatology outpatient clinic of a university hospital in the Federal District. **Results:** The ratio of affected girls to boys was 3.5:1; linear scleroderma was the most frequent subtype (47%). The prevalence of extracutaneous symptoms and signs was 68.7%; that of unaesthetic deformities was 68.7%. A significant association was found between articular symptoms/signs and the linear and mixed subtypes and between neurologic symptoms/signs and linear scleroderma. We also detected a significant association between unaesthetic deformities and linear scleroderma. The diagnostic delay was 2,2 years. However, no significant association was observed between diagnostic delay and extracutaneous symptoms/signs or unaesthetic deformities. **Conclusions:** The high prevalence of extracutaneous symptoms/signs and non-aesthetic deformities found is noteworthy and suggests that paediatric scleroderma may involve considerable morbidity. Although no association was found between diagnostic delay (>2 years) and functional/aesthetic disability, early disease recognition and treatment onset are crucial to individual patients' clinical prognoses.

Keywords: localized scleroderma; linear scleroderma; extracutaneous manifestations; unaesthetic deformities; diagnostic delay; prognostic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURA 1.** Placas escleróticas com bordas nítidas, irregulares, hipercrômicas, exibindo atrofia hipopigmentar central em formatos circulares e ovais: morféia em placas em menina de oito anos; com a permissão de: *Zancanaro PCQ, Isaac AR, Garcia LT, Costa IMC. Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. An Bras Dermatol. 2009; 84(2): 161-72.*23
- FIGURA 2.** Esclerodermia em placas acometendo a mama esquerda de jovem de 16 anos, causando intensa assimetria e dismorfia corporal.24
- FIGURA 3.** Esclerodermia linear de membro, com lesões cutâneas vitiligóides, acometendo tecidos profundos em extremidade superior esquerda, causando “mão em garra” por extenso comprometimento de estruturas articulares, tendíneas e ósseas, em menina de 8 anos.25
- FIGURA 4.** Esclerodermia linear de membro, afetando de forma contínua todo o membro inferior direito de menino de 5 anos, causando atrofia de tecidos profundos e deformidade ortopédica, com limitação funcional e estética.....26
- FIGURA 5.** As linhas vermelhas mostram o contorno de lesões cutâneas de 31 pacientes com esclerodermia linear, enquanto as linhas negras mostram as linhas de Blaschko; com a permissão de: *Weibel L, Harper JJ. Linear morphoea follows Blaschko’s lines. Br J Dermatol 2008;159:176)*26
- FIGURA 6.** Esclerodermia linear em golpe de sabre em menino de três anos. Alterações cerebrais evidenciadas por ressonância magnética. (nota: fotografia de criança que perdeu o seguimento no serviço); com a permissão de: *Zancanaro PCQ, Isaac AR, Garcia LT, Costa IMC. Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. An Bras Dermatol. 2009; 84(2): 161-72.*27
- FIGURA 7.** Hemiatrofia Facial Progressiva afetando o lado esquerdo da face de menina de 11 anos, causando importante assimetria e dismorfia facial.....28
- FIGURA 8.** Esclerodermia panesclerótica em criança de oito anos.30
- FIGURA 9.** Forma mista (com lesão em placa no abdome e lesão linear em membro inferior direito), em menino de 5 anos.....31
- FIGURA 10.** Associação de esclerodermia em placas e vitiligo em criança de cinco anos de idade.31

FIGURA 11. Deformidade em flexão do V quirodáctilo esquerdo e placa esclerótica em perna esquerda – esclerodermia linear em menina de dez anos.....45

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1.	Classificação dos subtipos de esclerodermia localizada, segundo Laxer e Zulian, 2004.	22
QUADRO 2.	Critérios de atividade, inatividade e dano clínico na esclerodermia localizada.....	39
QUADRO 3.	Diferenças entre a ELJ e a doença que tem início na vida adulta ...	44

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Distribuição dos pacientes por forma clínica de Laxer e Zulian, segundo a idade.....	54
TABELA 2.	Distribuição dos pacientes com sintomas/sinais extra-cutâneos e deformidades inestéticas segundo a forma clínica de Laxer e Zulian	56
TABELA 3.	Comparação do atraso no diagnóstico (em anos) por tipo de sintoma/sinal extra-cutâneo e deformidades inestéticas	58
TABELA 4.	Comparação do atraso no diagnóstico (em anos) por tipo de sintoma/sinal extra-cutâneo e deformidade inestética para pacientes com as formas Linear ou Mista	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. AC: antes de Cristo.
2. EL: esclerodermia localizada.
3. ES: esclerodermia sistêmica.
4. CREST: Calcinose, fenômeno de Raynaud, Esclerodactilia, Telangiectasia.
5. SNC: sistema nervoso central.
6. FAN: fator anti-núcleo.
7. ELJ: esclerodermia localizada juvenil
8. LSA: líquen esclero-atrófico.
9. PCR: reação em cadeia da polimerase.
10. DM: dermatomiosite
11. PReS: Sociedade Européia de Reumatologia Pediátrica.
12. ELGS: esclerodermia localizada em golpe de sabre.
13. HFP: hemiatrofia facial progressiva.
14. SPR: síndrome de Parry-Romberg.
15. FR: fenômeno de Raynaud.
16. RNM: ressonância nuclear magnética.
17. US: ultrassonografia.
18. LASER: light amplification by stimulated emission of radiation.
19. APP: atrofodermia de Pasini e Pierini.
20. DIET: “score” de despigmentação, endureção, eritema e telangiectasia.
21. mRSS: “score” modificado de Rodnan.
22. mLoSSI: índice cutâneo modificado de gravidade da esclerodermia localizada.

23. LoSSI: índice de dano cutâneo da esclerodermia localizada.
24. LoSCAT: instrumento de acesso cutâneo da esclerodermia localizada.
25. MTX: methotrexato.
26. VAS: escala visual analógica.
27. QoL: qualidade de vida.
28. CDLQI: índice de qualidade de vida dermatológico de crianças.
29. DF: Distrito Federal.
30. HUB: Hospital Universitário de Brasília.
31. TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
32. UnB: Universidade de Brasília.
33. EEG: eletroencefalograma.
34. ICDH: Classificação Internacional das Desordens de Cefaleia.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	ESCLERODERMIA	16
1.1.1	Histórico	16
1.1.2	Definição	16
1.2	ESCLERODERMIA LOCALIZADA	18
1.2.1	Epidemiologia	18
1.2.2	Etiopatogenia	19
1.2.3	Manifestações clínicas	21
1.2.4	Achados laboratoriais	32
1.2.5	Histopatologia (biópsia cutânea na esclerodermia localizada)	32
1.2.6	Exames de imagem	33
1.2.7	Diagnóstico Diferencial	35
1.2.8	Tratamento	36
1.2.9	Monitoramento da atividade da doença	38
1.2.10	Prognóstico	40
1.3	ESCLERODERMIA LOCALIZADA JUVENIL	41
1.3.1	Diferenças da ELJ para a esclerodermia localizada do adulto	43
1.3.2	Manifestações extra-cutâneas na esclerodermia localizada juvenil	44
1.3.3	Deformidades inestéticas e incapacidades físicas na esclerodermia localizada juvenil	46
1.3.4	Atraso no diagnóstico e relação com o prognóstico na esclerodermia localizada juvenil	48
2	OBJETIVOS	49
3	METODOLOGIA	50
3.1	LOCAL DO ESTUDO	50
3.2	DESENHO DO ESTUDO	50
3.3	SELEÇÃO DOS PACIENTES (TAMANHO AMOSTRAL)	50
3.3.1	Critérios de inclusão	50
3.3.2	Critérios de exclusão	50
3.4	PROCEDIMENTOS TÉCNICOS	51

3.5	PROCEDIMENTOS ÉTICOS	52
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
4	RESULTADOS	53
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO	53
4.2	FORMAS CLÍNICAS E SUA RELAÇÃO COM AS FAIXAS ETÁRIAS.....	53
4.3	SINTOMAS E SINAIS EXTRA-CUTÂNEOS, DEFORMIDADES INESTÉTICAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM AS FORMAS CLÍNICAS DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA JUVENIL	54
4.4	TEMPO DE ATRASO NO DIAGNÓSTICO E SEU IMPACTO NA FUNCIONALIDADE E ESTÉTICA DO INDIVÍDUO	58
5	DISCUSSÃO	60
6	CONCLUSÕES	75
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
	APÊNDICE A: TCLE.....	90
	APÊNDICE B: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS	91
	ANEXO A: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA	93

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESCLERODERMIA

1.1.1 Histórico

Esclerodermia já foi confundida com lepra, ictiose e queloides ¹. Já o termo “morfeia” significa “lepra” ou “nascidos com alguma deformidade”, e esta terminologia já era utilizada em 1300 AC ². Em relação ao primeiro caso clínico documentado de esclerodermia, é datado de 1752, na cidade de Nápolis, e foi descrito como ictiose corii ³. Já no ano de 1847, Gutrac cunhou o termo “esclerodermia”, e Erasmus Williams introduziu o termo “morfeia”^{1,3} como sinônimo de esclerodermia. Adicionalmente, em 1854, Addison, descreveu as áreas de endurecimento da pele como queloides ⁴. Posteriormente, em 1868, Fagee fez a diferenciação com queloides e descreveu diversas formas da esclerodermia localizada, incluindo a variante em “golpe de sabre” ^{4,5}. No século 20, mais precisamente em 1942, Klemper e col. incluíram a esclerodermia no grupo das collagenoses⁴. Poucos anos mais tarde, em 1945, Goetz avançou no conceito da esclerodermia sistêmica como uma doença multissistêmica, sendo que em 1964, Winterbauer descreveu a síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias)^{1,6}.

1.1.2 Definição

Esclerodermia é um termo utilizado para descrever um espectro de condições caracterizadas pelo endurecimento e/ou espessamento da pele e pela fibrose dos tecidos envolvidos⁴.

A fibrose dos vários tecidos ocorre devido à superprodução e acúmulo de colágeno e proteínas da matriz extracelular¹, sendo que os pacientes podem ter esclerose cutânea primária ou secundária. Esclerose cutânea primária ocorre nas doenças inflamatórias idiopáticas e auto-imunes^{1,5}. Já a esclerose cutânea secundária, acontece no contexto de diferentes processos patológicos, com uma grande variedade de causas^{1,6}. Incluem reações esclerodermóides relacionadas com

exposição a medicações, toxinas ou substâncias químicas, trauma, malignidade, doença interna ou exposição a radiação^{1,7}.

Em relação à esclerodermia primária, há duas categorias clínicas distintas: a forma sistêmica e a forma localizada (embora coexistam formas de acometimento cutâneo, sistêmico e associações de ambas)¹.

A esclerose sistêmica (ou esclerodermia sistêmica) (ES) é caracterizada por esclerose cutânea e acometimento visceral (particularmente de pulmão, coração, trato gastrointestinal e sistema vascular); enquanto a esclerodermia localizada é caracterizada, classicamente, por afetar a pele e os tecidos subcutâneos, eventualmente acometendo fáscia, músculos e ossos subjacentes e raramente, quando há acometimento de cabeça e face, pode envolver o sistema nervoso central (SNC)^{8,9,10}.

A esclerodermia localizada (EL) é tradicionalmente descrita como uma enfermidade auto-limitada, benigna e predominantemente cutânea^{4,8}. Porém, como mostraremos ao longo de nosso trabalho, as evidências mais recentes apontam que quadros juvenis, primordialmente os subtipos lineares, podem apresentar-se mais frequentemente com doença extensa, com a presença de manifestações extra-cutâneas, sobretudo de localização articular, neurológica e oftalmológica, conferindo morbidade aumentada e considerável para os pacientes afetados, o que nos faz refletir que a doença não seja tão inócua como pensada até então.

Quanto à fisiopatologia dos quadros de esclerodermia, observamos que, devido às alterações em pequenos vasos, os infiltrados inflamatórios e as consequentes modificações estruturais são idênticos na EL e na ES, sendo provavelmente semelhante a cascata local de eventos inflamatórios¹¹. As duas doenças são, porém, entidades distintas, podendo ser distinguidas com base em características clínicas¹¹.

Em relação a esta distinção, as principais manifestações clínicas que auxiliam no diagnóstico de ES são a presença de fenômeno de Raynaud, da esclerodactilia e de telangiectasias periungueias, não estando normalmente associados à EL^{9,11,12,13}. Além disso, a EL tem distribuição linear ou em placas assimétricas, nunca se inicia como esclerose simétrica das mãos e dedos que acomete progressivamente as extremidades proximais superiores e não costuma envolver órgãos internos^{4,6,9,11}, com algumas exceções¹⁴.

Apesar de distintas clinicamente, confusão entre a doença sistêmica e a localizada pode ocorrer, pois pacientes com EL apresentam frequentemente sintomas sistêmicos, como mal-estar, fadiga, artralguas, mialgias e também alguns auto-anticorpos podem estar positivos, como Fator Anti-Núcleo (FAN)¹⁵.

Embora a esclerodermia na sua variante generalizada possa se assemelhar à esclerodermia difusa precoce, a presença nesta última do fenômeno de Raynaud, da esclerose digital ou do envolvimento do trato gastrointestinal e dos pulmões, geralmente permite a diferenciação entre ambas as condições¹¹.

Quanto ao termo “morfeia”, este é empregado por alguns autores para designar a condição escleroatrófica restrita à pele, e, portanto, como sinônimo de esclerodermia localizada (EL)^{9,12}. Porém, há outros renomados autores que adotam a terminologia “morfeia” para designar apenas a lesão cutânea em placa (conforme sua primeira descrição que se referia à placa cutânea da lepra), mas não como significado de exclusão de doença sistêmica^{2,16}. Concordamos com esta última opinião e adotaremos aqui o termo “morfeia” apenas ao nos referirmos à forma ou variante em placas de esclerodermia localizada.

1.2 ESCLERODERMIA LOCALIZADA

1.2.1 Epidemiologia

A raridade da EL se reflete nas baixas taxas de incidência anuais registradas em estudos epidemiológicos, estando entre 0.4 e 2.7 por 100.000 pessoas^{9,17}.

Um grande estudo populacional buscou a ocorrência de EL, em adultos e crianças, em Olmsted County, Minnesota de 1960 a 1993, e estimou uma prevalência de 50 por 100.000^{15,17}, sendo semelhante em crianças e adultos^{10,19}.

EL é mais comum em pacientes brancos e mulheres, com uma razão de 2,4:1 a 4,2:1^{15,20,22}. Esclerodermia linear, entretanto, tem distribuição igual entre os sexos^{15,20, 21, 22, 23}.

Nos adultos, o pico de incidência ocorre na quinta década de vida²³, enquanto 90% das crianças são diagnosticadas entre 2 e 14 anos de idade⁸.

Esclerodermia localizada em placas é o tipo mais comum encontrado em adultos, enquanto na faixa pediátrica, encontra-se mais comumente a variante linear¹⁵.

Em relação ao quadro na infância e adolescência, a doença é conhecida como esclerodermia localizada juvenil (ELJ) (para diferenciar da esclerodermia sistêmica juvenil) ou pelo termo esclerodermia localizada da infância^{16,24}. De nota, metade de todos os casos de EL se apresentam na infância²⁵.

Embora ELJ seja incomum, é muito mais frequente do que a esclerodermia sistêmica na infância, com uma razão de 10:1²⁶.

No Reino Unido e Irlanda, entre 2005 e 2007, encontrou-se uma taxa de incidência na infância de 3,4 casos por milhão de crianças/ano²⁷. No caso da esclerodermia linear, encontrou-se a incidência de 2,5 casos por milhão/ano²⁷, portanto se tratando da vasta maioria neste estudo.

A ELJ também afeta com maior frequência o sexo feminino, com uma razão mulher/homem de 2,4:1^{20,22, 24, 28}.

A idade de começo da doença foi estabelecida em torno de 5-7 anos^{24, 29, 30}, com uma média de 7,3 anos²², embora a doença possa ter início tão precocemente quanto ao nascimento, casos esses denominados de esclerodermia localizada congênita^{14, 26, 31}. Em neonatos, há trabalhos mostrando também a maior frequência da forma linear^{32,33}.

Sobre a epidemiologia da EL no Brasil, até o presente momento, não há dados disponíveis na literatura sobre o perfil dos pacientes acometidos pela enfermidade, conforme pesquisa na base de dados MEDLINE através do pubmed.

1.2.2 Etiopatogenia

Embora a etiologia e a patogênese da EL sejam desconhecidas, é postulado que o processo da doença envolva três distúrbios básicos: dano vascular, ativação imune e distúrbio do metabolismo do colágeno².

Infiltração perivascular e injúria das células endoteliais, ativação e infiltração de células T, e níveis aumentados de moléculas de adesão e citocinas são observados precocemente no curso da doença. Posteriormente, há aumento da expressão de colágeno do tipo I pelos fibroblastos, levando à esclerose cutânea^{1,2}.

Análises de fragmentos de biópsia de pele de pacientes com EL e de pacientes com o quadro sistêmico são indistinguíveis. Em ambas, há homogeneização das bandas de colágeno, redução dos espaços entre as bandas, e poucos fibroblastos¹. O que sugere fortemente que, embora esclerodermia localizada e sistêmica sejam condições distintas, é provável que representem parte do mesmo processo patológico⁴.

Parece certo que a auto-imunidade tem um papel importante no desenvolvimento da doença, devido à multiplicidade de anticorpos séricos anormais que ocorrem em pacientes com esclerodermia localizada, com uma incidência aumentada de doenças auto-imunes associadas^{34, 35}. As mais comuns incluem tireoidite de Hashimoto³⁶, vitiligo e diabetes mellitus do tipo 1^{37,38}.

São descritos antecedentes familiares de doenças reumatológicas ou auto-imunes em 12,1% a 24,3% dos casos^{17, 22, 24, 38}. Contudo, ao contrário de muitas condições reumatológicas, parece não haver aumento significativo do risco de desenvolvimento de EL entre familiares de pessoas acometidas pela doença¹⁴.

Destacam-se, entre as doenças cutâneas associadas, a psoríase (16,3%), o vitiligo (2,3%) e o líquen esclero-atrófico (LSA) (0,8%)^{17, 24}.

Os fatores ambientais associados incluem trauma acidental, radiação, vacinação, picada de insetos, extração dentária, procedimentos cirúrgicos, infecções virais e bacterianas, uso de medicações, e distúrbios psicológicos, sendo registrados como possíveis gatilhos¹⁵. No amplo estudo multicêntrico de Zulian, que avaliou 750 crianças, 13,3% dos pacientes registraram eventos ambientais específicos previamente ao surgimento do quadro²².

Há alguns anos, tem se discutido sobre o papel da infecção por *Borrelia burgdorferi*, espiroqueta causadora da doença de Lyme, no desenvolvimento de esclerodermia localizada³⁹. Ainda não há conclusões definitivas, mas há muitos relatos de sorologias positivas e do encontro de *Borrelia* por PCR e imunohistoquímica em amostras de biópsias cutâneas de pacientes pediátricos e adultos portadores de esclerodermia localizada^{39,40}.

1.2.3 Manifestações clínicas

Esclerodermia localizada (EL) é tradicionalmente considerada uma condição benigna, auto-limitada, confinada à pele e ao tecido celular subcutâneo. Contudo, o curso da doença é imprevisível, e incapacidades funcional e estética podem ser resultantes do processo⁵.

A EL pode variar desde pequenas placas, com doença limitada à epiderme e derme (mais comum), até doença extensa, com acometimento de tecido subcutâneo, fáscia, músculo e osso (mais rara); sendo observados, neste caso, deformidades estéticas e funcionais⁴.

Três estágios evolutivos são reconhecidos nas lesões cutâneas de esclerodermia localizada. A lesão cutânea clássica inicia-se com uma mácula ou placa eritematosa a violácea, de evolução centrífuga⁹. Este estágio é conhecido como fase inflamatória ou ativa da doença. Com o tempo, o centro da lesão vai adquirindo um aspecto branco-marfínico brilhante e atrófico, com dificuldade de pregueamento da pele; pode haver um halo eritematoso ou violáceo, conhecido como anel lilás ou *lilac ring*^{9,12}. Esta é a fase de estado da doença. Há também destruição dos folículos pilosos e anexos cutâneos, com as placas se tornando sem pelos e anidróicas. Tais lesões podem ser únicas ou múltiplas, de diâmetros variáveis, podendo acometer qualquer área da pele^{2,9,12}.

As lesões podem evoluir deixando uma área deprimida, devido à fibrose do tecido subcutâneo, com hiper ou hipopigmentação residual. Nesta fase de estado tardia, a pele que recobre estas placas pode perder sua rigidez, quando então a doença é considerada fora de atividade⁹.

Quanto à classificação dos subtipos de esclerodermia localizada, não há um esquema amplamente aceito na literatura. Salienta-se, entretanto, a classificação de Laxer e Zulian ou critérios de Padua, de 2004 (QUADRO 1), a qual inclui 5 subtipos: circunscrita ou em placas, linear, generalizada, panesclerótica e mista (combinação da forma linear com outro subtipo, normalmente com a forma em placas)⁴¹. Esta classificação, a qual é o esquema adotado pela Sociedade Europeia de Reumatologia Pediátrica (PReS), não inclui a fasciíte eosinofílica, o líquen esclero-atrófico (LSA), ou a atrofodermia de Pasini e Pierini^{41,42,43}, as quais são incluídas em outros critérios de classificação, como o esquema de classificação da clínica Mayo⁴⁴.

QUADRO 1. Classificação dos subtipos de esclerodermia localizada, segundo Laxer e Zulian, 2004.

<p>Em placas/ Circunscrita (26%²² - 37%²⁰ dos casos de ELJ)</p> <p>Superficial</p> <p>Profunda</p>	<p>Simple ou múltiplas lesões ovais/redondas limitadas à epiderme e derme</p> <p>Simple ou múltiplas lesões ovais/redondas envolvendo tecido subcutâneo, fáscia ou músculo</p>
<p>Linear (forma mais frequente na infância: 51%²⁰- 65%²²)</p> <p>Tronco/membros</p> <p>Face, em golpe de sabre e hemiatrofia facial progressiva</p>	<p>Placas em distribuição linear ou lesões lineares contínuas; podem envolver tecidos subjacentes</p> <p>Em golpe de sabre, hemiatrofia facial progressiva, lesões lineares na face (pode envolver osso subjacente)</p>
<p>Generalizada (7%²² - 8%²⁰)</p>	<p>A partir de 4 placas em pelo menos 2 de 7 locais anatômicos (cabeça-pescoço, extremidade superior direita/esquerda, extremidade inferior direita/esquerda, frente/costas do tronco)</p>
<p>Panesclerótica (0,27%²²)</p>	<p>Envolvimento circunferencial da maioria da superfície do corpo (poupando pontas dos dedos e pés), afetando pele, tecido subcutâneo, músculo ou osso; sem envolvimento de órgãos internos</p>

Adaptado de: *Laxer and Zulian*⁴¹, com a frequência percentual de acometimento na esclerodermia localizada infantil^{20,22,24}. Classificação da Sociedade Européia de Reumatologia Pediátrica (PReS). Consenso da Conferência de Padua, Itália, 2004.

A forma mais frequente em adultos é a esclerodermia localizada em placa (ou circunscrita), com lesões ovais ou circulares circunscritas, tipicamente limitadas à epiderme e derme. Podem ser únicas ou múltiplas, com maior frequência de acometimento no tronco e em extremidades proximais. Apresenta dois subtipos: superficial e profunda^{4,8}. São frequentes as lesões sob áreas de pressão, afetando muitas vezes os quadris, a cintura e mamas de mulheres, podendo causar importante desfiguração estética (FIGURA 1 e 2).



FIGURA 1. placas escleróticas com bordas nítidas, irregulares, hipercrômicas, exibindo atrofia hipopigmentar central em formatos circulares e ovais: morfêia em placas em menina de oito anos; com a permissão de: *Zancanaro PCQ, Isaac AR, Garcia LT, Costa IMC. Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. An Bras Dermatol. 2009; 84(2): 161-72.*



FIGURA 2. Esclerodermia em placas acometendo a mama esquerda de jovem de 16 anos, causando intensa assimetria e dismorfia corporal.

Se não tratadas, a história natural dessas lesões em placas é lentamente se tornarem amolecidas em um período de 3 a 5 anos, deixando infelizmente sequelas de despigmentação e atrofia. Muitos pacientes experimentam longos períodos com a doença quiescente ou “adormecida”. Porém, pacientes com EL tendem a apresentar recidiva do quadro, desenvolvendo novas lesões com o tempo⁹.

A esclerodermia linear é mais frequente em crianças e adolescentes, usualmente segue as linhas de Blaschko, ocorrendo induração linear, geralmente unilateral, que com frequência acomete as extremidades, face ou couro cabeludo^{25,43}.

Quanto à profundidade, pode se estender à derme, subcutâneo, músculo e osso subjacentes. Quando acomete tecidos profundos, pode causar distúrbio de crescimento e anquilose^{4,8,9}(FIGURA 3).



FIGURA 3. Esclerodermia linear de membro, com lesões cutâneas vitiligóides, acometendo tecidos profundos em extremidade superior esquerda, causando “mão em garra” por extenso comprometimento de estruturas articulares, tendíneas e ósseas, em menina de oito anos.

Esclerodermia linear pode apresentar lesões individuais que crescem progressivamente até formarem uma longa lesão contínua no membro ou face (FIGURA 4). Estas lesões seguem as linhas de Blaschko, em um padrão embrionário que representa mosaicismo genético⁴³ (FIGURA 5).



FIGURA 4. esclerodermia linear de membro, afetando de forma contínua todo o membro inferior direito de menino de cinco anos, causando atrofia de tecidos profundos e deformidade ortopédica, com limitação funcional e estética.

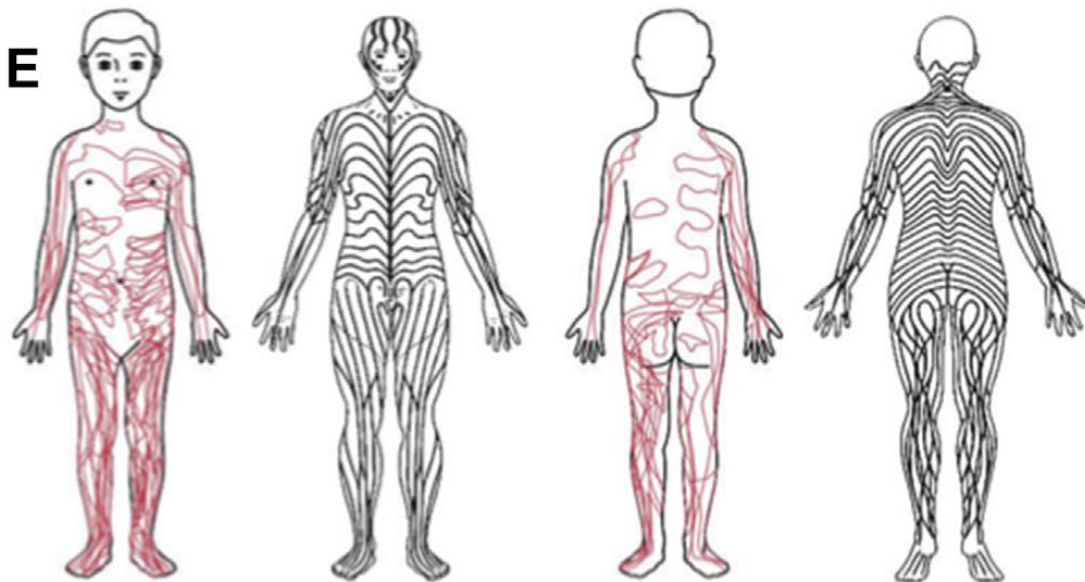


FIGURA 5. as linhas vermelhas mostram o contorno de lesões cutâneas de 31 pacientes com esclerodermia linear, enquanto as linhas negras mostram as linhas de Blaschko; com a permissão de: *Weibel L, Harper JI. Linear morphoea follows Blaschko's lines. Br J Dermatol 2008;159:176*

Na face, são importantes duas variantes: a esclerodermia linear em golpe de sabre (ELGS) e a hemiatrofia facial progressiva (HFP) ou síndrome de Parry-Romberg (SPR) (FIGURAS 6 e 7)



FIGURA 6. esclerodermia linear em golpe de sabre em menino de três anos. Alterações cerebrais evidenciadas por ressonância magnética. (nota: fotografia de criança que perdeu o seguimento no serviço); com a permissão de: Zancanaro PCQ, Isaac AR, Garcia LT, Costa IMC. *Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.* An Bras Dermatol. 2009; 84(2): 161-72.



FIGURA 7. Hemiatrofia Facial Progressiva afetando o lado esquerdo da face de menina de 11 anos, causando importante assimetria e dismorfia facial.

ELGS é uma rara variante de esclerodermia localizada. Possui curso lento e progressivo, geralmente restrito à hemiface. As lesões de ELGS, na maioria das vezes, iniciam-se com contração e rigidez da área afetada, formando um sulco deprimido na região frontoparietal que se estende para o couro cabeludo, produzindo uma zona de alopecia linear. A depressão pode estender-se para as regiões nasal e superior do lábio e, algumas vezes, para a gengiva. A língua ipsilateral pode ser atrófica e o espaço e direção dos dentes podem ser afetados⁸.

A mandíbula pode ser acometida, assim como os ossos do crânio. Quando há deformidade da mandíbula, a doença pode cursar com consequente má oclusão dental, implantação inadequada dos dentes, atrofia das raízes e atraso na dentição²⁸. Acomete principalmente crianças, com predomínio em pacientes do sexo feminino, com relação de 3:1 e maior incidência na menarca. A idade média de início é ao redor dos 13 anos.^{20,46,47,48}. Muito pouco se sabe sobre a patogênese. Consequentemente, uma terapia efetiva não foi ainda encontrada. A ELGS é usualmente unilateral, embora raros casos bilaterais tenham sido reportados⁸.

Hemiatrofia facial progressiva (HFP) ou síndrome de Parry-Romberg é doença rara, desenvolvendo-se, usualmente, entre a primeira e a segunda décadas de vida^{49,50}. É caracterizada por lenta progressão, autolimitada e, geralmente, progride por dois a vinte anos até tornar-se estacionária. Cursa com atrofia unilateral da pele, subcutâneo, músculo e estruturas ósseas subjacentes, muitas vezes afetando dermatômos de um ou múltiplos ramos do nervo trigêmeo. A atrofia pode ser precedida por endureção cutânea e descoloração da área afetada, como

despigmentação ou hiperpigmentação, e alopecia cicatricial pode ser observada nas áreas afetadas do couro cabeludo. Na maioria dos casos, a inflamação cutânea, endurecimento e adesão estão ausentes ou são mínimas^{51,52,53}. Geralmente, é mais frequente o acometimento abaixo da região dos olhos⁸.

Nestas formas, podem ocorrer sintomas neurológicos (principalmente convulsões e cefaleia) e oftalmológicos (desde redução visual leve até cegueira irreversível). Conforme a suspeita clínica, deve ser considerada a indicação de exames neurológicos de imagem e encaminhamento para neurologistas. Como o acometimento oftalmológico pode ser assintomático e levar a dano irreversível, há indicação de acompanhamento oftalmológico regular nas crianças com EL de cabeça e pescoço⁹.

HFP é considerada a parte mais grave do espectro de ELGS; portanto, atualmente, ELGS e SPR/HFP são melhor nomeadas sob o termo esclerodermia linear da face^{41,47,54}.

Esclerodermia panesclerótica da infância caracteriza-se por acometimento de espessura total, generalizado, com envolvimento circunferencial geralmente de um ou mais membros, poupando, porém, os dedos das mãos e pés^{4,14}. Há acometimento da pele, do tecido subcutâneo, de músculo e estruturas ósteo-cartilaginosas (FIGURA 8). Observam-se, comumente, contraturas e retrações dos membros. Trata-se de doença grave, extremamente rara, na qual o envolvimento de articulações gera artralguas, edema articular, contraturas e retrações dos membros. A presença de ulcerações crônicas já foi descrita em associação a carcinoma espinocelular^{4,55,56,57,58}. Não há envolvimento de órgãos internos, entretanto.



FIGURA 8. esclerodermia panesclerótica em criança de oito anos.

Esclerodermia generalizada é condição rara, mais frequente em adultos e em mulheres, ocorrendo envolvimento disseminado, porém não sistêmico. É diagnosticada quando há quatro ou mais placas, maiores do que 3 cm, que confluem, envolvendo pelo menos duas das sete principais áreas anatômicas (cabeça-pescoço, membro superior ou inferior esquerdo ou direito, tronco anterior ou posterior). Essas placas são levemente inflamadas, pigmentadas, mal-definidas, frequentes no tronco e extremidades, espessadas e aderidas a planos profundos, fásia e músculo, levando a contraturas e deformidades nos membros^{8,9}.

A forma mista é quando ocorre a associação de dois ou mais subtipos clínicos no mesmo paciente; isso ocorre em 14-23% dos casos de ELJ⁴³. Um exemplo seria a combinação das formas linear e em placas, o que é mais frequente em crianças⁴. De fato, metade dos pacientes com a forma linear apresenta, concomitantemente, a forma em placas⁴¹. Também se veem combinações entre lesões em placas no tronco e linear nos membros ou em golpe de sabre na face (FIGURA 9).



FIGURA 9. forma mista (com lesão em placa no abdome e lesão linear em membro inferior direito), em menino de cinco anos.

A esclerodermia localizada já foi descrita em associação a vitiligo (FIGURA 10), líquen plano, alopecia areata e colagenoses, como LES, DM, artrite reumatoide e síndrome de Sjögren. Uma associação comum é a de líquen esclero-atrófico genital com esclerodermia¹³.



FIGURA 10. associação de EL em placas e vitiligo em menino de cinco anos.

1.2.4 Achados laboratoriais

Não há marcadores laboratoriais específicos para a doença, porém algumas anormalidades podem ser encontradas. Alguns exemplos são a eosinofilia nas formas linear e generalizada, relacionada com a extensão da doença, e reagentes de fase aguda elevados, como o VHS, sobretudo na morfeia profunda^{4,47}.

Ademais, vários autoanticorpos são encontrados na EL em altos títulos correlacionando-se com a severidade da doença, incluindo anticorpos antinúcleo (FAN padrão homogêneo) (46%-80%), anti-ssDNA (50%) e anti-histona (47%)⁴⁶. O fator reumatoide pode ser encontrado em 39% dos pacientes e tem correlação significativa com a presença de artrite. Na esclerodermia localizada juvenil, fator reumatóide foi encontrado em 16% dos pacientes, indicando correlação significativa com a presença de artrites²².

Vale ressaltar que a presença de anti-SCI 70 em casos de EL, indica um risco aumentado para a evolução para esclerodermia sistêmica, devendo os pacientes serem seguidos periodicamente, principalmente na presença de fenômeno de Raynauld (FR)³⁹.

1.2.5 Histopatologia (biópsia cutânea na esclerodermia localizada).

A esclerodermia é caracterizada histologicamente por fibrose e espessamento das fibras de colágeno. As características histopatológicas, porém, se correlacionam com o estágio clínico das lesões cutâneas de EL.

Na fase inflamatória inicial, particularmente na borda violácea ativa das lesões, os feixes colágenos da derme reticular encontram-se espessados e há um infiltrado inflamatório intersticial e perivascular predominantemente linfocítico.

Infiltração e esclerose do tecido celular subcutâneo reflete envolvimento mais profundo, com espessamento de trabéculas e substituição por colágeno neoformado^{4,23}.

Na fase esclerótica tardia, como visto no centro das lesões, há uma importante redução do infiltrado inflamatório. Os feixes de colágeno na derme reticular tornam-se espessados, agregados, hipocelulares e hipereosinofílicos. Na derme papilar, fibras normais podem ser substituídas por colágeno homogêneo.

Vasos sanguíneos são pouco encontrados dentro do colágeno esclerótico, e, frequentemente, têm o lúmen estreito e uma parede fibrótica. As glândulas exócrinas são atróficas, com raros adipócitos ao redor, e são circundadas por colágeno neoformado. Folículos pilosos e glândulas sebáceas estão ausentes⁴.

Nos subtipos lineares, com acometimento subcutâneo (profundo), e também na forma generalizada, a fáscia e os músculos estriados subjacentes podem estar afetados, sendo que as fibras musculares se apresentam vacuoladas e separadas umas das outras por edema e coleções focais de células inflamatórias. A epiderme, embora possa se tornar atrófica, é usualmente normal, mesmo nas lesões tardias. Depósitos de IgM e C3 perivascular e na membrana basal são descritos na variante linear da esclerodermia localizada⁴.

Vários autores são unânimes em recomendar a realização de uma biópsia de pele para fins diagnósticos nos casos de apresentação clínica atípica de morfeia^{9,15,23,26,42,43}. A aparência clínica da lesão e local biopsiados (por exemplo, se borda ativa ou centro esclerótico) devem ser mencionados no pedido do exame ao patologista para correlação clínico-patológica eficaz²³.

1.2.6 Exames de imagem

Vários tipos de exames de imagem podem ser utilizados, normalmente para monitoramento da atividade da EL, como termografia, Ressonância nuclear magnética (RNM), Ultrassonografia de alta frequência com *color Doppler* (US), fluxometria por *LASER Doppler* e imagem por *LASER Doppler*.

A termografia é capaz de detectar aumento de temperatura nas áreas ativas e em áreas de lesões novas^{4,5,59,60,61,62}. Uma lesão de EL é considerada termograficamente ativa se aparenta ao observador ter uma diferença de temperatura de +0,5°C em relação à área adjacente ou ao membro contralateral^{4,63}. Em relação à avaliação de atividade da doença, Martini *et al* e Weibel *et al* encontraram que a sensibilidade da termografia variou de 80% a 92% e a especificidade variou de 68% a 77%^{5,60}.

Estudos radiológicos, especialmente a RNM, são maneiras efetivas de visualizar anormalidades estruturais e documentar a progressão da atrofia do tecido conjuntivo, as alterações de fáscia, músculos e ossos, sendo especialmente útil nas

formas lineares crânio-faciais, a fim de evidenciar e monitorar achados neurológicos^{4,41,64,65,66}. Quando a RNM é realizada em lesões ativas, espessamento dérmico e infiltração do tecido subcutâneo podem ser notados⁶⁶.

No entanto, as grandes limitações do exame são o elevado custo, a necessidade do uso de contraste e longo tempo para sua realização, tornando-o inviável na prática clínica, principalmente em se tratando de pacientes da faixa pediátrica.

A ultrassonografia de alta frequência (US) fornece informações sobre a anatomia da pele, detalhando as camadas da derme e do subcutâneo^{4,63}. É o exame que apresenta as maiores vantagens na avaliação dos pacientes na faixa pediátrica.

US de 20 MHz com *color Doppler* permite a determinação da profundidade e da extensão da esclerose no local afetado, assim como a intensidade do fluxo sanguíneo^{4,67}. Pode demonstrar a perda de gordura subcutânea e de músculo, o aumento do fluxo sanguíneo e da ecogenicidade, por condensação do colágeno na derme.

Em crianças e adolescentes, é um exame muito válido, por ser não invasivo, de baixo custo, além de haver aparelhos portáteis, facilitando o transporte e a avaliação da atividade da doença nos pacientes acompanhados em centros ambulatoriais.

O aumento do fluxo e a hiperecogenicidade parecem ser sinais de atividade da doença⁶⁸. Lesões ativas são hiper ou isoecogênicas ao US, enquanto lesões atróficas (fora de atividade) são hipoecogênicas⁶⁹. Wortsman *et al*, em um estudo de US com *Color Doppler* que avaliou 104 lesões de EL, encontrou que tais sinais ultrassonográficos tiveram 100% de sensibilidade e especificidade, com forte correlação com os achados anatomopatológicos⁷⁰.

Quanto às diferentes frequências do US, transdutores variando de 6-20 MHz são utilizados nos estudos^{68,69,70,71,72}. De modo geral, quanto mais elevada a frequência do feixe sonar, há maior resolução espacial das imagens na escala de cinza e também da sensibilidade do sinal Doppler⁶⁶. Contudo, conforme Li *et al*, o US de 20 MHz tem uma baixa profundidade de penetração de apenas 7-8 mm, o que não permitiria a visualização da hipoderme inteiramente, enquanto US de 8-15 MHz alcançaria maior profundidade de penetração até 60 mm, permitindo, portanto, o acesso à hipoderme e aos tecidos mais profundos, como o músculo, por exemplo⁷³.

As maiores limitações desse recurso são a avaliação operador-dependente, com diferentes equipamentos de frequências variadas, e a falta de validação como medida evolutiva em estudos prospectivos^{4,41,66,67}.

Outras técnicas que têm potencial para fornecer informações são a fluxometria por LASER *Doppler* e a imagem por LASER *Doppler*⁶³. Um interessante estudo com 41 crianças mostrou que o fluxo sanguíneo medido por essa última técnica era significativamente aumentado nas lesões clinicamente ativas, com uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 77%^{4,74}.

1.2.7 Diagnóstico Diferencial

Algumas síndromes clínicas, que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da EL, incluem alterações nas unhas e flexuras digitais associadas a condições endocrinológicas (diabetes e tireoidopatias), a erros inatos do metabolismo, como as mucopolioses e a fenilcetonúria, a escleredema pós-infeccioso e a artropatias⁴. Embora tais alterações sejam mais comuns na ES.

A diferenciação em relação à esclerodermia sistêmica não é difícil na esclerodermia em placa, mas pode ser desafiadora nas formas generalizada, panesclerótica e linear. Nesses casos, estudos mais abrangentes podem ser necessários. O FR e o envolvimento de órgãos internos são os achados mais importantes que devem ser buscados na avaliação clínica dos pacientes a fim de se estabelecer essa distinção. Esclerodactilia e *pitting* ungueal estão raramente presentes nas formas localizadas. Formas profundas de EL podem ser difíceis de diferenciar da paniculite lúpica e de outras paniculites. Estudos histológicos e imunopatológicos podem ser necessários para o estabelecimento dessa diferenciação⁴.

As lesões ativas de EL devem ser distinguidas do eritema anular, eritema migrans, das picadas de insetos, das mal-formações vasculares (como mancha vinho-do-porto) e também de infecções fúngicas, como tinea⁴³.

Já as lesões hiperpigmentadas, podem lembrar granuloma anular, sarcoidose, líquen simples crônico, hiperpigmentação pós-inflamatória, eczema atrófico, ou mesmo nevos. Lesões atróficas isoladas da forma em placas podem mimificar veias

varicosas ou lipoatrofia, inclusive pós-injeção intramuscular de corticosteroides ou vitamina K^{4,43}.

Esclerodermia linear nas extremidades, em crianças, deve ser diferenciada da fasciíte eosinofílica (síndrome de Shulmann). Entretanto, essa é uma síndrome muito rara na infância⁴.

Duas outras condições que seguem as linhas de Blascko são o líquen esclero-atrófico (LSA) e atrofodermia de Pasini e Pierini (APP). LSA frequentemente coexiste com EL e pode lembrar lesões hipopigmentadas e atróficas de morfeia. Já APP pode se apresentar como lesões eritematosas e deprimidas, e em alguns esquemas de classificação ela é considerada um tipo de EL⁴⁴.

1.2.8 Tratamento

O manejo da EL ainda é insatisfatório e há carência de estudos terapêuticos controlados e randomizados. Diferentes modalidades terapêuticas são empregadas, incluindo o uso de medicações tópicas, agentes farmacológicos imunossupressores, fisioterapia e fototerapia⁸.

O objetivo da terapia é reduzir a inflamação, de forma a impedir a progressão da doença de maneira precoce, evitando, portanto, o desenvolvimento de dano irreversível.

As escolhas terapêuticas devem ser feitas após avaliação da extensão e severidade da doença, bem como da atividade e taxa de progressão da mesma⁴.

Para lesões progressivas que afetam tecidos profundos e causam atrofia, são empregados corticosteroides sistêmicos em combinação com metrotexato (MTX)⁵. Esta última medicação é atualmente considerada o padrão-ouro de tratamento para formas localizadas severas⁷⁶.

Nos últimos anos, muitas publicações registraram a combinação de metrotexato e corticóide sistêmico como efetiva e segura em pacientes com esclerodermia localizada, sobretudo no subtipo linear (o mais comum na infância e com maior tendência à severidade). Salientamos dois estudos de Zulian *et al*: o primeiro, de 2011, ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado enfatizou a efetividade e tolerabilidade de MTX oral, na dose de 15 mg por semana, por 12 meses, combinado com prednisona oral, na dose de 1 mg/kg/dia, pelos primeiros

três meses de tratamento⁷⁷. No segundo estudo, publicado em 2012, o mesmo grupo de autores recomendou uma duração de tratamento com MTX de no mínimo 24 meses, a fim de assegurar uma remissão sustentada da doença⁷⁸.

MTX parece estabilizar a condição até que a melhora espontânea da doença ocorra, e os corticoides sistêmicos proveriam controle mais rápido da inflamação e edema tecidual²⁰.

Outros agentes, frequentemente derivados de registros prévios de tratamento na esclerose sistêmica, tem sido utilizados no tratamento de casos resistentes, graves ou apresentando muitas recidivas, como micofenolato de mofetil, globulina antitimocítica, imatinib, imunoglobulinas intravenosas e biológicos, tais como abatacept e tocilizumab⁷⁹.

O tratamento é geralmente manejado conjuntamente por dermatologistas e reumatologistas. Sobre as diferentes abordagens entre os especialistas, um interessante estudo realizado por Li *et al*, nos Estados Unidos e Canadá, em 2012, registrou que reumatologistas pediátricos tratam EL em placa, superficial, com Metotrexato (MTX) ou corticosteroide sistêmico; já dermatologistas, comumente, prescrevem agentes tópicos e fototerapia⁸⁰.

O avanço no conhecimento sobre a história natural e sobre a progressão da doença pode ser útil aos clínicos no manejo da esclerodermia localizada a fim de sanar as debilidades ainda existentes no que concerne à duração correta da manutenção do tratamento e também em relação ao período de seguimento⁷⁹.

Em relação ao tratamento de lesões circunscritas superficiais, podem ser utilizados agentes anti-inflamatórios tópicos, sendo citados nos estudos os corticosteroides, tacrolimo, imiquimode e calcipotriol com betametasona tópica^{81,82,83}. Adicionalmente, pode ser utilizada a fototerapia nestes casos limitados e superficiais⁷⁵.

Manejo não farmacológico é também essencial, e inclui terapia fisioterápica e ocupacional para reduzir contratutas e melhorar função. Crianças, especialmente, são encorajadas a participar de suas atividades normais, incluindo as escolares e a maioria das atividades extra-curriculares. Devido à placa esclerótica cutânea apresentar pior cicatrização, a proteção da pele é muito importante e inclui o uso de emolientes nos locais afetados e o cuidado para se evitar e limitar traumas⁴³.

1.2.9 Monitoramento da atividade da doença

A decisão de quando deve ser iniciada uma terapia sistêmica é complicada em muitos casos pela dificuldade em se determinar se as lesões estão ativas e irão progredir, ou se a doença está estável e se o dano que já está presente responderá ou não ao tratamento.

Verificar se a doença está ativa ou inativa também é fundamental a fim de avaliar a efetividade do tratamento de cada paciente.

O problema central é estabelecer e validar medidas de resultado objetivas para monitorar a atividade na EL⁶⁶. Algumas medidas clínicas foram publicadas em recentes anos, assim como a utilidade dos exames de imagem (já discutida previamente), conforme observamos abaixo e condensamos adicionalmente no QUADRO 2.

São considerados **critérios de atividade** da doença:

- Novas lesões nos últimos três meses, documentadas pelo médico;
- Extensão, nos últimos três meses, de lesão preexistente, documentada pelo médico;
- Eritema, moderado ou intenso, ou borda eritematosa da lesão cutânea;
- Lesão ou borda violácea;
- Enduração acentuada da borda da lesão;
- Piora da perda de cabelo no couro cabeludo, sobrancelha ou cílios, documentada pelo médico;
- Aumento de creatinofosfoquinase (CK) na ausência de outra alteração;
- Biópsia cutânea demonstrando doença ativa⁸;
- Ultrassonografia (USG) demonstrando atividade ou progressão para tecidos profundos.

Doença inativa é definida como:

- a) nenhum eritema;
- b) nenhuma lesão nova por no mínimo 3 meses;
- c) lesões estáveis em tamanho por no mínimo 3 meses;
- d) lesões sem aumento de esclerose por no mínimo 3 meses;

- e) nenhuma piora de contraturas articulares;
- f) acesso global do médico na escala visual analógica (VAS) de 0 (onde 0 representa nenhuma atividade e 10 representa pior atividade da doença);
- g) não há envolvimento algum extra-cutâneo (tais como uveíte, artrite, envolvimento SNC)⁴²;
- h) US com color Doppler demonstrando hipoecogenicidade e redução do fluxo sanguíneo ^{68,69}.

São parâmetros que indicam **dano clínico**:

- Atrofia da derme;
- Atrofia do tecido subcutâneo;
- Hiperpigmentação ou hipopigmentação da lesão e
- Centro da lesão com aumento da espessura da pele⁸.

QUADRO 2. Critérios de atividade, inatividade e dano clínico na esclerodermia localizada

DOENÇA ATIVA	DOENÇA INATIVA	DANO CLÍNICO
Novas lesões nos últimos três meses	Nenhuma lesão nova por no mínimo 3 meses	Atrofia da derme
Extensão, nos últimos três meses, de lesão preexistente	Lesões estáveis em tamanho por no mínimo 3 meses	Atrofia do tecido subcutâneo
Eritema, moderado ou intenso, ou borda eritematosa da lesão cutânea	Nenhum eritema	Hiperpigmentação ou hipopigmentação da lesão
Lesão ou borda violácea	Não há lesões violáceas.	Centro da lesão com aumento da espessura da pele
Enduração acentuada da borda da lesão	Lesões sem aumento de esclerose por no mínimo 3 meses	
Piora da perda de cabelo no couro cabeludo, sobrancelha ou cílios	Nenhuma piora de contraturas articulares	
Aumento de creatinofosfoquinase (CK) na ausência de outra alteração	Acesso global do médico na VAS de 0	
Biópsia cutânea demonstrando doença ativa	Não há envolvimento algum extra-cutâneo (tais como uveíte, artrite,	

DOENÇA ATIVA	DOENÇA INATIVA	DANO CLÍNICO
	envolvimento SNC)	
USG demonstrando hiperecogenicidade e aumento do fluxo sanguíneo, ou extensão para tecidos profundos.	US com color Doppler demonstrando hipoecogenicidade e redução do fluxo sanguíneo.	

Adaptado de: Careta MF, Romiti R. Esclerodermia localizada: espectro clínico e atualização terapêutica. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(1): 61-72 e Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, Pálincás A, Höger P, Moll M, Nemkova D, Weibel L, Laczkovszki M, Clements P, Torok KS. Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. *Eur J Pediatr.* 2018;177(7):961-977.

Não há definições universalmente aceitas sobre remissão em EL. Remissão clínica requer completa inatividade da doença, com ou sem medicações. Como uma recomendação clínica, Constantim *et al* sugere que um período de inatividade de 12 meses representaria remissão⁴².

Sobre métodos de avaliação clínica, várias ferramentas foram publicadas nos últimos anos, como o “score” de despigmentação, endureção, eritema e telangiectasias (DIET); o “score” de pele modificado de Rodnan (mRSS) e o índice cutâneo modificado de gravidade da EL (mLoSSI)^{8,66}. Arkachaisri *et al* combinou este último “score” com o índice de dano cutâneo da EL (LoSSI) para configurar a ferramenta de acesso cutâneo da EL (LoSCAT)⁸⁴. Através desse recurso, pode ser avaliado atividade e dano conjuntamente em cada paciente. Kelsy e Torosky verificaram que LoSCAT, especialmente MLoSSI, é uma medida válida e adequada para avaliação de atividade da doença na faixa pediátrica⁸⁵. A falha do LoSCAT seria não incluir as manifestações extra-cutâneas⁶⁶.

A falta de validação para critérios de resposta ao tratamento limita a capacidade de os clínicos realizarem julgamentos sobre a eficácia dos tratamentos⁸.

1.2.10 Prognóstico

A esclerodermia em placas, classicamente, apresenta um curso autolimitado, com tendência à regressão espontânea após 3 a 5 anos em média^{4,8,9,12,42,43,66}. A variante em placas raramente progride para formas generalizadas ou mesmo debilitantes.

Porém, a EL, em geral, apresenta tendência a progredir e recorrer, em especial quando tem início na infância.

A incerteza quanto ao grau de progressão do acometimento de lesões de esclerodermia linear em membros ou face demanda pronta intervenção terapêutica quando na presença de lesões nesta topografia a fim de evitar incapacidade funcional, lesão de órgãos ou estruturas internas e grave comprometimento estético⁸.

Da mesma forma, as variantes ELGS e HFP devem ser sempre tratadas de forma precoce e intensiva, procurando-se minimizar sequelas futuras.

Não é incomum em um mesmo paciente a administração de diversas terapêuticas ao longo de sua vida, com períodos longos de duração da doença, com períodos alternados de remissão e atividade^{8,30}.

1.3 ESCLERODERMIA LOCALIZADA JUVENIL

O subtipo mais comum na infância é o linear (65%), seguido pelas variantes circunscrita (26%) e generalizada (7%). É importante ressaltar, no entanto, que superposições podem ocorrer e, de fato, 15% dos pacientes na faixa pediátrica apresentam características clínicas de dois ou mais destes subtipos, classificadas, portanto, como subtipo misto^{24,32}.

As manifestações extra-cutâneas da EL em crianças eram consideradas inexistentes. No entanto, atualmente, considera-se que em média 25% podem desenvolver uma ou mais manifestações extra-cutâneas, seja articular, neurológica, pulmonar, esofágica ou ocular, sendo mais comuns nas formas lineares da doença^{20,34}.

A manifestação articular encontra-se presente principalmente na forma linear. Pode afetar áreas que não estão em contiguidade com o acometimento de pele e pode associar-se à presença de fator reumatóide, elevação de provas de atividade inflamatória, além de positividade de auto-anticorpos séricos²².

Acometimento neurológico, como convulsões e cefaléia, pode ocorrer, principalmente quando há comprometimento da face e do couro cabeludo, sendo que alterações na ressonância nuclear de encéfalo podem estar presentes e

consistem em calcificações, alterações de substância branca, mal-formações vasculares ou sinais de vasculite de sistema nervoso central^{26,86}.

Já os envoltimentos ocular, gastrintestinal (principalmente o refluxo gastroesofágico) e pulmonar são raros ocorrendo, em média em percentagem inferior a 2% dos casos^{4,8,20,34}.

A doença em crianças associa-se, por vezes, a sintomas sistêmicos, entre os quais, artralguas, sintomas Raynaud-símiles, cólicas abdominais, refluxo gastroesofágico, sintomas neurológicos, defeitos de condução cardíaca, pericardite e dores musculares inespecíficas^{87,88,89}. Tais sintomas, em geral, são leves ou assintomáticos, sendo mais comuns em formas cutâneas mais profundas⁴.

Quanto à classificação dos subtipos de ELJ que utilizamos neste presente trabalho, já adicionada no capítulo introdutório, foi publicada por Laxer e Zulian, em 2004, e validada em publicação posterior em 2007, embora não seja universalmente aceita⁹⁰.

O objetivo do tratamento na ELJ é suprimir completamente a inflamação e minimizar o desenvolvimento de morbidade grave, tais como artropatia, hemiatrofia, anormalidades neurológicas, e outras manifestações extra-cutâneas. Ainda não está claro se quaisquer das estratégias terapêuticas atuais pode reverter a hemiatrofia, mas é possível que o tratamento precoce possa limitar este problema, assim como espera-se fazer nos outros envoltimentos extra-cutâneos^{43,91}.

Devido à severidade das diferenças de crescimento poder não se manifestar até que a criança alcance seu pico de desenvolvimento puberal, cuidado contínuo no acompanhamento de sinais de atividade e ajuste correspondente no tratamento são fortemente recomendados⁴³.

Uma vez que a criança seja considerada em remissão do tratamento medicamentoso, a maioria dos reumatologistas pediátricos na América do Norte continua a terapia com MTX por um período adicional de 1 a 2 anos⁹².

Contudo, recidivas são comuns, registradas em 15% a 53% dos pacientes com ELJ, portanto monitoramento dos pacientes é mandatório^{93,94}. Detecção de *flares* (crises) é frequentemente difícil, devido aos achados de dano como hiperpigmentação serem praticamente universais e mascararem sinais de recorrência, como eritema^{30,43}.

O prognóstico da ELJ é favorável desde que os pacientes recebam prontamente tratamento apropriado. Mortes são extremamente raras e são

usualmente associadas a complicações de úlceras cutâneas (sepse ou carcinoma espinocelular) na variante panesclerótica⁵⁶.

Contudo, devido ao possível início precoce da doença, sua persistência por muitos anos, altas taxas de recidiva e elevada frequência de envolvimento extra-cutâneo, pacientes com ELJ tem um risco substancial de intensa morbidade progressiva. Embora a morfeia circunscrita superficial possa entrar em remissão após 2-3 anos de tratamento, as formas lineares podem persistir por décadas^{18, 30, 43, 95}.

Prejuízo funcional é encontrado em 28%-38% dos pacientes^{20,29,96}. A presença de envolvimento extra-cutâneo impacta negativamente a qualidade de vida e está associada a cursos mais extensos de tratamento e a altos “scores” de impacto da doença⁴³.

1.3.1 Diferenças da ELJ para a esclerodermia localizada do adulto

Crianças com esclerodermia localizada apresentam risco maior de distúrbio do crescimento, incluindo diferença de comprimento entre os membros, contraturas articulares e atrofia facial⁸.

Em um estudo de seguimento de pacientes com EL com início na infância, 25% reportaram leve a moderada disabilidade após 20 anos¹⁸. Outro estudo com adultos que iniciaram a doença na infância, sequelas permanentes foram descritas em mais de 50% dos pacientes, incluindo limitação para movimentação, atrofia de tecido profundo e diferença de tamanho das extremidades⁹⁵. Portanto, complicações ortopédicas interferindo na mobilidade ou ocasionando contraturas articulares graves são frequentes na esclerodermia linear envolvendo os membros, principalmente nas crianças, e, raramente, são observadas quando a doença inicia-se na idade adulta⁸.

Adicionalmente, o envolvimento linear crânio-facial nas formas de ELGS e HFP são típicos da infância, e as manifestações neurológicas, oculares e dentárias que surgem nestas variantes de EL são descritas estando significativamente associadas à faixa etária pediátrica^{10,97}.

Do mesmo modo, as formas mistas são típicas da infância¹⁰.

Adultos com esclerodermia localizada apresentam mais frequentemente as formas em placas e generalizada. Embora raros casos de EL possam evoluir para esclerose sistêmica, tais casos são mais registrados em adultos^{8,9}.

Li *et al* faz um resumo muito válido das maiores diferenças da ELJ para a esclerodermia localizada que se inicia na idade adulta⁴³, conforme segue abaixo (QUADRO 3).

QUADRO 3. Diferenças entre a ELJ e a doença que tem início na vida adulta

Doença juvenil	Doença no adulto
Maior frequência das formas linear, mista e panesclerótica	Maior frequência das formas em placas e generalizada
Maior envolvimento de tecidos profundos	Envolvimento mais superficial
Acometimento articular, neurológico e ocular mais comum	Acometimento extra-cutâneo incomum
Longo tempo de evolução da doença, com períodos alternados de remissão e atividade	Duração mais curta da doença, com regressão espontânea após 3-5 anos
Pior prognóstico, com maior morbidade funcional e estética	Melhor prognóstico, com menor morbidade

Adaptado de Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):757-781.

1.3.2 Manifestações extra-cutâneas na esclerodermia localizada juvenil

O envolvimento extra-cutâneo é a maior causa de morbidade na infância e pode estar associado a todos os subtipos da doença. É registrado em 22-71% dos pacientes com ELJ ^{5,20,34,43,89}.

O envolvimento mais prevalente é o músculo-esquelético (ou articular), que inclui artralguas, miosite, mialgia, espasmos musculares, escoliose e hemiatrofia de membros ^{28,34}. Porque a doença comumente se inicia antes da maioria das crianças alcançar seu pico de crescimento puberal, elas enfrentam maior risco de subdesenvolvimento grave do lado afetado. Hemiatrofia de membro pode limitar a função acentuadamente e requerer intervenção cirúrgica, enquanto que a hemitrofia facial pode comprometer a visão, a mastigação e outras funções normais ^{20,34,43,98}.

Aproximadamente 20% dos pacientes com esclerodermia localizada nos membros inferiores desenvolvem atrofia significativa dos tecidos adjacentes, podendo ter como resultado uma discrepância de 1,5cm a 7cm no comprimento das pernas. Tratamento imediato torna-se imperativo^{4,99}. O membro pode se tornar contraído em casos severos e deformidades significativas nas pernas podem se desenvolver em crianças que passaram por uma fase inflamatória prolongada^{4,63}, conforme podemos observar na FIGURA 11.



FIGURA 11. Deformidade em flexão do V quirodáctilo esquerdo e placa esclerótica em perna esquerda – esclerodermia linear em menina de dez anos.

Pacientes com lesões na cabeça tem um maior risco de desenvolvimento de morbidade neurológica, oral, dental e/ou ocular do que aqueles com lesões apenas corporais. Alterações neurológicas incluem convulsões, cefaleia, paralisias de nervos cranianos, neuropatia trigeminal e periférica, problemas neuropsiquiátricos, desordens de movimento, disfunção cognitiva, entre outros achados^{20,28,34,100}. Convulsões podem ser refratárias ao tratamento¹⁰⁰.

Envolvimento oftalmológico inclui desordens fibróticas nas pálpebras e glândulas lacrimais, inflamação do segmento anterior (como uveíte, episclerite), hemianopsia, diplopia, ptose, neurite óptica, ceratite e estrabismo^{34,100}.

Acometimento gastro-intestinal, respiratório, cardíaco, e renal são raros e não são associados com a evolução para esclerose sistêmica juvenil^{20,34,43,56}.

No importante estudo multicêntrico de Zulian e col., o qual avaliou 750 crianças advindas de 4 diferentes continentes (incluindo três grandes centros brasileiros), as associações de manifestações extracutâneas mais frequentemente encontradas foram: articular/neurológica, ocular/neurológica e fenômeno de Raynaud/articular. Os autores recomendaram especial atenção na avaliação de acometimento das articulações, olhos e SNC nos pacientes com EL³⁴.

O achado de mais de um acometimento extracutâneo não parece representar risco para o desenvolvimento de esclerose sistêmica, sendo a prevalência da evolução de esclerodermia linear para quadros sistêmicos em torno de 0,9 a 1,3%^{101,102}.

Porém, a doença nos pacientes com envolvimento extracutâneo parece ser mais agressiva do que naqueles com envolvimento apenas cutâneo, fato este baseado na presença de inflamação sistêmica e maior frequência de necessidade de terapia imunossupressora. Nestes pacientes, o envolvimento dos órgãos é mais leve do que em pacientes com esclerose sistêmica e não oferece risco à vida⁸.

O maior estudo populacional, realizado por Peterson e col., avaliou a prevalência e a incidência da esclerodermia localizada e de seus subtipos em Minnesota por um período de 33 anos (1960 a 1993). Identificaram-se 82 casos. Em nenhum dos casos avaliados houve acometimento grave de órgãos internos ou evolução para a forma sistêmica da esclerodermia. Artrites, sinovites, uveíte e contraturas articulares foram mais freqüentes nas categorias de esclerodermia linear e acometimento profundo¹⁸.

1.3.3 Deformidades inestéticas e incapacidades físicas na esclerodermia localizada juvenil

Conforme vimos anteriormente, embora ELJ não seja uma doença fatal, crianças podem desenvolver intensas sequelas funcionais, tais como contraturas articulares, discrepância do comprimento dos membros, atrofia profunda facial, além de problemas psicológicos devido à desfiguração cosmética^{4,64,73}.

No estudo de Minnesota, observou-se o surgimento de deformidades físicas entre os pacientes diagnosticados. As deformidades que acarretaram incapacidade física ocorreram em 11% dos pacientes, sendo 44% no grupo de acometimento profundo. A taxa de sobrevivência foi semelhante à da população geral¹⁸.

Quanto às deformidades inestéticas, verifica-se que se uma área exposta ou sensivelmente cosmética é afetada, isso pode levar a uma deterioração da qualidade de vida com ou sem dano funcional⁴². Três estudos acessaram qualidade de vida (QoL) em crianças com ELJ, utilizando o chamado *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)^{103, 104, 105}. Em um estudo com 75 crianças, 28% experimentou moderado a intenso impacto da QoL (CDLQI "score" >5)¹⁰⁵.

O grupo da PReS, no recente artigo de Constantin *et al*, sobre a padronização de guias de cuidado e seguimento de crianças com ELJ, recomenda que seja realizada rotineiramente a medição da severidade da doença também pelo uso da chamada *visual analogue scale* (VAS), em uma linha horizontal de 10 cm, que deve ser preenchida pelo paciente ou pelos familiares responsáveis⁴². Essa ferramenta é ainda pouco usada em ELJ, embora, segundo os mesmos autores, já seja amplamente utilizada em artrite reumatoide juvenil, e seja de uso fácil, rápido e amplamente aceita por pacientes e pais⁴².

Quanto às intervenções cirúrgicas no tratamento de deformidades físicas (funcionais) e/ou inestéticas, podem ser apropriadas em ELJ. Contraturas articulares podem ser atenuadas com procedimento cirúrgico. Na síndrome de Parry-Romberg ou hemiatrofia facial progressiva, a intervenção plástico-cirúrgica objetiva a reconstituição de áreas cutâneas de atrofia profunda através de técnicas de enxerto de gordura, particularmente nas regiões periorbital e malares⁴². O tempo ótimo para a intervenção não é bem estabelecido¹⁰⁶, mas a intervenção precoce pode ter um papel primordial na redução do impacto psicológico da dismorfia. Atualmente, a técnica de micro-enxertia de gordura autológica emerge como uma nova e efetiva técnica para corrigir alterações distróficas faciais^{107,108}.

1.3.4 Atraso no diagnóstico e relação com o prognóstico na esclerodermia localizada juvenil

Dano ao tecido parece se estabelecer precocemente no curso da doença e permanecer estável ao longo do tempo, apesar do tratamento. Portanto, um diagnóstico rápido e início de tratamento apropriado é crucial para o controle da inflamação, para limitar e estabilizar o dano, antes que ele se torne irreversível⁷⁹.

Enquanto se acredita que a maioria dos pacientes entrará em remissão espontânea depois de 3-5 anos de atividade da doença, reconhece-se que aqueles indivíduos com envolvimento mais extenso dos tecidos, tais como no subtipo linear, tem um risco considerável de apresentar um curso mais agressivo, com desenvolvimento de incapacidade funcional^{30,34}, com maior número de recidivas e possível atividade persistente após mais de 10 anos de doença⁷⁹.

Além disso, alterações inestéticas, particularmente se as lesões cutâneas envolvem a cabeça e o pescoço, podem afetar marcadamente a qualidade de vida desses pacientes ¹⁰⁹.

Como já citado, subtipos faciais, além das graves sequelas inestéticas mencionadas, podem ainda ser associados com complicações oftalmológicas, neurológicas, mandibulares e/ou dentárias.

Vários relevantes estudos publicados nos últimos anos associam um tempo médio aumentado de atraso entre o surgimento dos primeiros sintomas da doença e seu diagnóstico (com conseqüente atraso na instituição terapêutica), com pior prognóstico do quadro^{29,34,42,43,66,79,110}. O trabalho de Martini *et al* que analisou retrospectivamente o curso clínico de 133 crianças acompanhadas ao longo de 25 anos, observou um atraso diagnóstico médio de 1,3 anos (DP 1,40, variação de 0-6,5), sendo que o intervalo de tempo médio entre o primeiro diagnóstico e o começo do tratamento foi de 3,9 meses (DP 14,2, variação de 0-143). Tal atraso em iniciar a terapia sistêmica foi associado significativamente com atividade mais longa da doença e com maiores taxas de recidiva⁷⁹.

A média de tempo entre o surgimento do sintoma inicial e o diagnóstico em ELJ vai de 11 a 13,1 meses, com diagnóstico retardado por mais de 2 anos em 20% dos pacientes ^{22, 29, 111}. Aqueles pacientes com lesões na topografia de cabeça tem frequentemente um tempo de atraso diagnóstico mais longo²⁸.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes infanto-juvenis diagnosticados com esclerodermia localizada em serviço de saúde do Distrito Federal (DF).

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a prevalência de sintomas e sinais extra-cutâneos associados à esclerodermia localizada juvenil (a saber, articulares, neurológicos e oftalmológicos) e também de deformidades inestéticas, e verificar sua associação com as formas clínicas.
- Avaliar o intervalo do início dos sintomas até o diagnóstico (o atraso diagnóstico) e sua repercussão sobre a capacidade funcional e a estética dos indivíduos.

3 METODOLOGIA

3.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Os prontuários com os registros médicos foram consultados durante o estudo.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal ou de prevalência.

3.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES (TAMANHO AMOSTRAL)

Foram selecionados para o estudo 32 pacientes infanto-juvenis diagnosticados com esclerodermia localizada durante um período de 11 anos ao total (2006-2017).

3.3.1 Critérios de inclusão

Os pacientes deviam apresentar diagnóstico clínico de Esclerodermia Localizada, idade entre 0-19 anos, acompanharem regularmente no ambulatório de dermatopediatria do HUB, e seus pais e/ou responsáveis terem assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentaram as seguintes condições: toxicodependência (como alcoolismo ou dependência de outras drogas) e gestação. Também foram excluídos pacientes que perderam o seguimento ambulatorial.

3.4 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

O estudo teve início em abril de 2016 e término em dezembro de 2017. Durante este período foram avaliados os prontuários de pacientes diagnosticados com esclerodermia localizada que faziam acompanhamento desde o ano de 2006 até o ano de 2017.

Os dados foram coletados através da revisão de prontuários médicos, conjuntamente ao registro de fotografias da apresentação clínica da doença, e ainda através de entrevistas com os pacientes e seus familiares.

Os pacientes ou seus familiares/responsáveis foram recrutados e convidados a participar do estudo e assinar o TCLE.

O diagnóstico de esclerodermia localizada foi realizado a partir de critérios clínicos, como a observação de atrofia, rigidez e hiperpigmentação cutâneas. Dois profissionais médicos com reconhecida experiência clínica no diagnóstico e acompanhamento de esclerodermia localizada estavam presentes durante a primeira visita do paciente ao serviço, quando foi realizada a hipótese diagnóstica da doença, no caso um dermatologista pediátrico e um reumatologista pediátrico.

Todos os pacientes tiveram o diagnóstico clínico confirmado por exame histopatológico.

Foi aplicado formulário específico do serviço a fim de coletar dados demográficos e clínicos (APÊNDICE B).

Os pacientes foram separados em subgrupos conforme a classificação clínica de Laxer e Zulian: formas circunscrita ou em placas, linear, generalizada, panesclerótica e mista⁴¹.

As faixas etárias foram divididas em quatro grupos crianças até 6 anos de idade, crianças entre 7 e 10 anos, adolescentes entre 11 a 14 anos, e adolescentes entre 15 e 19 anos.

Dados registrados incluíram: sexo; idade ao surgimento dos sintomas; idade ao diagnóstico; sintomas e sinais de localização extra-cutânea associados à esclerodermia localizada juvenil, divididos em sintomas e sinais articulares — artralgia, contratura articular, artrite, discrepância no comprimento e diâmetro dos membros, limitação de movimento e incapacidade --, sintomas e sinais neurológicos -- com a presença de cefaleia, tonturas, convulsões e/ou paresia de membros, além de comprovação de anormalidades do sistema nervoso

central e periférico por exames de neuroimagem --, e sintomas/sinais oftalmológicos – redução da acuidade visual, dor, prurido, lacrimejamento, hiperemia, secura e secreção ocular, além de comprovação de anormalidades através de exames oftalmológicos. Também, incluiu-se a presença de deformidades consideradas inestéticas.

Adicionalmente, avaliou-se o intervalo entre o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico (atraso diagnóstico).

Por fim, relacionamos o atraso diagnóstico com o surgimento de prejuízo funcional, e também com a presença de deformidades inestéticas.

3.5 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O protocolo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB) (ANEXO A).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística consistiu no cálculo de média e desvio padrão para variáveis quantitativas e no cálculo de frequência e porcentagem para variáveis qualitativas, emprego dos testes de qui-quadrado de Pearson e de Mann-Whitney.

As associações da forma com a idade, e entre a forma e o prognóstico foram realizadas através do teste de qui-quadrado. No caso em que o teste de qui-quadrado mostrou-se significativo, empregou-se uma análise de resíduo padronizada para se determinar em que sentido se apresentava a associação entre as variáveis¹¹².

Os valores médios do atraso no diagnóstico foram comparados para cada tipo de prognóstico utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Considerou-se significativo $p < 0,05$. As análises foram conduzidas pelo aplicativo SAS 9.4.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

Foram selecionados trinta e dois pacientes com diagnóstico de EL. Vinte e cinco pacientes eram do sexo feminino (78,2%) e sete eram do sexo masculino (21,8%). A relação do acometimento entre meninas e meninos foi de 3,5:1.

A idade média de início dos sintomas da doença foi de 7,1 anos \pm 4,5.

Já a idade média dos indivíduos ao diagnóstico foi de 9,3 anos \pm 4,5.

Separando-os em subgrupos clínicos segundo a classificação de Laxer e Zulian, a variante linear foi a mais encontrada, correspondendo a cerca de 47%, seguida pelas formas circunscrita/em placas (34,3%), mista (15,6%) e panesclerótica (3,1%). Não foram encontrados pacientes com a forma generalizada (0%). Vale ressaltar que 100% dos casos de forma mista tratavam-se da combinação dos subtipos linear e circunscrito.

Em relação à forma linear (47%), dos 15 pacientes ao total, 11 (73,3%) eram mulheres e quatro (26,7%) eram homens. Com a razão de acometimento de 2,5:1 entre sexo feminino e masculino.

Ainda concernente à variante linear (47%), doze (80%) manifestavam a forma linear em membros/ tronco e três (20%) tinham acometimento facial, do tipo hemiatrofia facial progressiva ou síndrome de Parry Romberg. Não houve pacientes com o subtipo linear facial em golpe de sabre.

Dividindo os indivíduos em grupos segundo as faixas etárias, a faixa de 0--6 anos correspondeu a cerca de 6,3% do total; 7--10 anos, a 25%; 11--14 anos, a 43,7%; e 15--19 anos, a 25%.

4.2 FORMAS CLÍNICAS E SUA RELAÇÃO COM AS FAIXAS ETÁRIAS

O paciente mais jovem selecionado na amostra estudada tinha três anos ao diagnóstico. Apresentava-se com a forma mista, ou seja, manifestava lesões do tipo em placas e também lesões da variante linear em membros.

Os quatro mais velhos tinham 19 anos ao diagnóstico e apresentavam-se com as formas linear em membros -- um paciente--, em placas -- dois pacientes --, e mista (em placas e linear em membros) -- um paciente.

Quando correlacionamos as formas clínicas com os diferentes grupos de faixas etárias (TABELA 1), podemos constatar que não houve associação estatística entre forma clínica de Laxer e Zulian e idade (com valor de p de 0,5444).

Novamente, não foram encontrados na amostra pacientes com a forma generalizada.

TABELA 1. Distribuição dos pacientes por forma clínica de Laxer e Zulian, segundo a idade

	Forma				p-valor#
	Panesclerótica	Placas	Linear	Mista	
Idade*					0,5444
≤ 6	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	
7 a 10	0 (0,0)	4 (50,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	
11 a 14	1 (7,1)	2 (14,2)	9 (64,3)	2 (14,3)	
> 14	0 (0,0)	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)	

* valores expressos em frequência (%) # p-valor calculado pelo teste exato de qui-quadrado.

4.3 SINTOMAS E SINAIS EXTRA-CUTÂNEOS, DEFORMIDADES INESTÉTICAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM AS FORMAS CLÍNICAS DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA JUVENIL

Vinte e dois pacientes apresentaram sintomas e sinais extracutâneos associados à ELJ (68,7%), sendo que quatro pacientes (12,5%) manifestavam mais de um tipo de sintoma/sinal além da pele, seja articular, neurológico ou oftalmológico.

Sintomas e sinais articulares foram encontradas em 53,1% dos pacientes. Já os sintomas e sinais neurológicos foram observados em 18,7%, enquanto os sintomas e sinais oftalmológicos em 9,4% dos pacientes.

A prevalência de deformidades inestéticas em geral foi de 68,7%. Já a prevalência de deformidades cosméticas na forma linear e mista foi de 95% dos pacientes, afetando 19 dos 20 pacientes.

Envolvimento articular consistiu de dor articular (artralgia), contratura, artrite, limitação de movimento, além de discrepância no comprimento e diâmetro dos membros. O sintoma mais comum foi artralgia, presente em 13 de 17 pacientes acometidos, inclusive sendo o único sintoma articular apresentado nos pacientes com esclerodermia localizada em placas/circunscrita.

Todos os pacientes com acometimento linear facial (três pacientes com síndrome de Parry- Romberg) foram avaliados por neurologista, oftalmologista, odontólogos e passaram por exame de ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio e eletroencefalograma (EEG). Não houve pacientes com esclerodermia linear em golpe de sabre.

Dentre os sintomas e sinais neurológicos, o sintoma apresentado majoritariamente foi de cefaleia em cinco dos seis pacientes afetados. A cefaleia fechou critérios para o tipo migrânea ou enxaqueca, conforme os Critérios da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD 3 beta-2013) na maior parte dos pacientes (quatro de cinco pacientes)¹¹³. Este sintoma foi referido unilateralmente em região fronto-temporal nestes quatro pacientes, de característica pulsátil, com dor descrita como moderada, acompanhada de náuseas, vômitos, foto e fonofobia, mas sem perturbações da fala, hemiplegia ou déficits cognitivos.

Em dois dos quatro pacientes afetados, com síndrome de Parry-Romberg, a dor se mostrou ipsilateral às lesões crânio-faciais dos pacientes.

Um único paciente com síndrome de Parry-Romberg manifestou convulsões e teve diagnóstico de epilepsia através de exame de EEG (eletroencefalograma), demonstrando também anormalidade na RNM --- calcificação intraparenquimal ipsilateral à alteração facial cutânea. Os outros dois pacientes com hemiatrofia facial progressiva não demonstraram alterações nos exames de imagem.

Dentre os sintomas e sinais oculares, estavam presentes em três pacientes ao total, dois com a forma linear facial e um com a forma em placas. O principal sintoma observado foi de redução da acuidade visual, registrada pelos três pacientes, embora dois pacientes tenham registrado também dor ocular, hiperemia conjuntival e lacrimejamento. Episclerite foi diagnosticada em um destes pacientes, que possuía HFP; enquanto uveíte anterior, unilateral, foi diagnosticado no outro

paciente, que apresentava igualmente a forma linear crânio-facial (SPR). Este último paciente foi o mesmo que também apresentava envolvimento neurológico grave, com convulsões e calcificação intraparenquimal observada à RNM de crânio. O paciente com a forma em placas apresentava ainda blefarite, crônica e recidivante, de difícil tratamento, além de redução da acuidade facial (por distúrbio de refração, a saber miopia).

Em relação às deformidades cosméticas (ou inestéticas) compreenderam desde defeitos graves como atrofia muscular e óssea facial, atrofia e rigidez profundas causando assimetrias em tecidos corporais, como braços, antebraços, mãos, coxas, pernas, pés, mamas, coxas, nádegas e genitais; até a inclusão de distúrbios significativos da pigmentação cutânea em locais expostos, com lesões despigmentadas ou vitiligóides. Vinte e dois pacientes apresentavam tais acometimentos, sendo que destes, 20 (ou 90,9%) expressavam preocupação ou desconforto cosmético. 86,4% (19 de 22) dos pacientes que manifestavam deformidades inestéticas possuíam as formas linear ou mista, todos relatando desconforto quanto à aparência de suas lesões.

Conforme podemos observar na TABELA 2, existe associação significativa entre a ocorrência de sintomas/sinais articulares e forma clínica de Laxer e Zulian ($p = 0,0005$), no sentido de que pacientes apresentando sintomas articulares estão mais associados às formas linear e mista (combinação das formas linear e em placas), do que a outras formas da doença.

Analisando a mesma TABELA 2, também podemos constatar que existe associação significativa entre a ocorrência de sintomas/sinais neurológicos e forma clínica de Laxer e Zulian ($p = 0,0389$), no sentido de que pacientes apresentando sintomas/sinais neurológicos estão mais associados à forma linear do que a outros subtipos de EL.

Diferentemente, foi constatado que não existe associação significativa entre a ocorrência de sintomas/sinais oftalmológicos e forma clínica de Laxer e Zulian ($p = 1,0000$).

Voltando à TABELA 2, observamos que existe associação significativa entre a ocorrência de deformidade inestética e forma clínica de Laxer e Zulian ($p < 0,0001$), no sentido de que pacientes apresentando deformidades inestéticas estão mais associados à forma linear do que a outras variantes da doença.

TABELA 2. Distribuição dos pacientes com sintomas/sinais extra-cutâneos e deformidades inestéticas segundo a forma clínica de Laxer e Zulian

	Forma				p-valor[#]
	Panesclerótico	Placas	Linear	Mista	
a					
Sintoma/sinal					0,0005
Articular*					
Ausência	0 (0,0) [-0,95]	10 (66,7) [3,61]	5 (33,3) [-1,44]	0 (0,0) [-2,28]	
Presença	1 (5,9) [0,95]	1 (5,9) [-3,61]	10 (58,8) [1,44]	5 (29,4) [2,28]	
Sintoma/sinal					1,0000
Oftalmológico*					
Ausência	1 (3,4)	10 (34,5)	13 (44,8)	5 (17,2)	
Presença	0 (0,00)	1 (33,33)	2 (66,67)	0 (0,00)	
Sintoma/sinal					0,0389
Neurológico*					
Ausência	1 (3,8) [0,49]	11 (42,3) [1,97]	9 (34,6) [-2,89]	5 (19,2) [1,17]	
Presença	0 (0,0) [-0,49]	0 (0,0) [-1,97]	6 (100,0) [2,89]	0 (0,0) [1,17]	
Deformidade					< 0,0001
Inestética*					
Ausência	0 (0,0) [-0,68]	9 (90,0) [4,46]	1 (10,0) [-2,82]	0 (0,0) [-1,64]	
Presença	1 (4,5) [0,68]	2 (9,1) [-4,46]	14 (63,6) [2,82]	5 (22,7) [1,64]	

Valores expressos em frequência, (%) e [resíduo padronizado]. * p-valor obtido pelo teste de Qui-quadrado de Pearson.

4.4 TEMPO DE ATRASO NO DIAGNÓSTICO E SEU IMPACTO NA FUNCIONALIDADE E ESTÉTICA DO INDIVÍDUO

O tempo médio encontrado entre o início dos sintomas e a realização do diagnóstico de esclerodermia localizada foi de 2,2 anos \pm 0,3 (com variação de 2 meses até 15 anos).

Não foi encontrada, entretanto, significância estatística entre este atraso e a ocorrência de sintomas e sinais articulares, oftalmológicos, neurológicos e de deformidades inestéticas na amostra estudada (com valor de p variando de 0,0689 a 1,0000), como podemos observar na TABELA 3.

TABELA 3. Comparação do atraso no diagnóstico (em anos) por tipo de sintoma/sinal extra-cutâneo e deformidade inestética

Sintoma/sinal Articular[#]				
		Não	Sim	p-valor*
Atraso diagnóstico	no	1,7 \pm 1,9	2,7 \pm 3,4	0,1288
Sintoma/sinal Oftalmológico				
		Não	Sim	p-valor*
Atraso diagnóstico	no	2,3 \pm 3,0	1,6 \pm 1,0	1,0000
Sintoma/sinal Neurológico				
		Não	Sim	p-valor*
Atraso diagnóstico	no	2,0 \pm 2,9	3,0 \pm 2,6	0,3691
Deformidade Inestética				
		Não	Sim	p-valor*
Atraso diagnóstico	no	1,1 \pm 1,0	2,7 \pm 3,2	0,0689

Valores expressos em média \pm desvio padrão, em anos. * p-valor obtido pelo teste de Mann Whitney.

Quando analisamos o tempo médio de atraso no diagnóstico e o surgimento de sintomas/sinais extra-cutâneos e deformidades inestéticas em relação

especificamente às formas linear ou mista (combinação das formas linear e em placas), o resultado também não é estatisticamente significativo, com valor de p variando de 0,1123 a 0,4875, conforme constam os dados na TABELA 4.

Devemos acrescentar que não foi possível realizar o teste para sintomas/sinais oftalmológicos e deformidades inestéticas nesta análise.

TABELA 4. Comparação do atraso no diagnóstico (em anos) por tipo de sintoma/sinal extra-cutâneo e deformidade inestética para pacientes com as formas Linear ou Mista

Sintoma/sinal Articular[#]				
		Não	Sim	p-valor*
Atraso diagnóstico	no	4,2 ± 3,3	3,0 ± 3,6	0,4875
Sintoma/sinal Oftalmológico				
		Não	Sim	p-valor*
Atraso diagnóstico	no	3,2 ± 3,5	-	-
Sintoma/sinal Neurológico				
		Não	Sim	p-valor*
Atraso diagnóstico	no	2,9 ± 3,8	4,3 ± 2,2	0,1123
Deformidade Inestética				
		Não	Sim	p-valor*
Atraso diagnóstico	no	-	3,4 ± 3,6	-

Valores expressos em média ± desvio padrão, em anos.

* p-valor obtido pelo teste de Mann Whitney.

5 DISCUSSÃO

Realizamos uma busca no sistema de prontuários médicos do HUB por casos diagnosticados de esclerodermia localizada (EL) na população infanto-juvenil atendida no ambulatório de dermatopediatria do respectivo serviço. A pesquisa foi iniciada no mês de abril do ano de 2016 e teve término em dezembro de 2017. Contemplou os pacientes diagnosticados na instituição no decorrer de 11 anos (de 2006-2017).

Foram selecionados o total de 32 pacientes acompanhados regularmente no ambulatório, que satisfizessem adequadamente os critérios de inclusão no trabalho. Foram excluídos alguns pacientes que perderam o seguimento no ambulatório, assim como gestantes e usuários de álcool e outras drogas.

Pouco é conhecido sobre como os pacientes com esclerodermia localizada são avaliados no Brasil e na América do Sul. Tal fato é verdadeiro e considerável especialmente em se tratando da esclerodermia localizada juvenil em nosso país. Daí a relevância do presente trabalho.

Nossos objetivos primários foram avaliar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes acompanhados regularmente no serviço de dermatopediatria do HUB durante o período acima descrito de 11 anos; avaliar a prevalência de sintomas e sinais não-cutâneos (ou extra-cutâneos) associados à ELJ (articulares, neurológicos e oftalmológicos); verificar o tempo decorrido entre os primeiros sintomas da doença e o seu diagnóstico (o atraso diagnóstico); e, por fim, avaliar a relação entre este atraso diagnóstico e o impacto na funcionalidade e estética das crianças e adolescentes com esclerodermia localizada.

Os dados epidemiológicos encontrados em nossa amostra foram consistentes com a literatura existente sobre o tema, no sentido de que há preponderância de meninas sobre meninos em número de casos, com a razão de 3,5:1. Os proeminentes trabalhos de Christen-Zaech *et al* e de Zulian *et al* mostraram ambos a razão feminina/masculina de 2,4:1^{20, 22}. Herrick *et al* registrou a razão de 2,6:1 (meninas/meninos)¹¹⁴. Já, Beltramelli *et al* e Uziel *et al*, em séries com reduzido número de pacientes, encontraram razões feminina/masculina menores, de 1,5/1 e 1,88/1, respectivamente^{61,115}.

Em relação à forma linear exclusivamente, foi encontrada uma razão de acometimento de 2,5:1 entre sexo feminino e masculino, o que difere do pertinente

trabalho de Peterson LS *et al* que não mostrou diferença de acometimento por sexo entre crianças com esta forma em particular¹⁸.

Normalmente, os estudos citam a idade de entre cinco e sete anos como a média de início dos sintomas ^{24,29,30}. Nossos resultados foram semelhantes, com a idade média de surgimento dos primeiros sintomas sendo de 7,1 anos em média.

A idade média ao diagnóstico foi de 9,3 anos em média, sendo que 75% dos pacientes apresentavam idade entre três e 14 anos de idade ao diagnóstico, o que similarmente confere com a literatura publicada. A idade média ao diagnóstico --- citada em trabalhos de revisão e também em importantes estudos epidemiológicos sobre esclerodermia localizada juvenil--- varia de 7 até 13 anos ^{22,24,29, 30}. Já em relação ao intervalo diagnóstico, 90% das crianças apresentam idade entre dois e 14 anos ao diagnóstico, como cita a notável revisão de Browning JC¹⁶.

Não foi possível analisarmos a origem étnica de nossos pacientes, ao contrário de muitos estudos realizados na América do Norte e em centros europeus. Estes trabalhos geralmente mostram que indivíduos de origem caucasiana são mais frequentemente afetados pela EL^{20,29, 35,110,113}. Em nosso país, nossa herança miscigenada nos impediu de realizar tal observação. Somente pudemos constatar que os pacientes eram pardos em sua grande maioria, ou de fototipo IV e V.

Em relação à forma clínica de esclerodermia localizada, a mais prevalente em nosso estudo foi a linear, perfazendo 62% de todos os casos (20 pacientes de 32), incluindo as formas tipicamente lineares e a forma mista, o que é análogo aos resultados já referidos na literatura sobre a doença na infância^{20,22,24,26,27}. Destes, 37% (12 pacientes) manifestavam a forma linear em membros e 9% (três pacientes) tinham acometimento facial, do tipo hemiatrofia facial progressiva ou SPR. Não foram encontrados casos de ELGS. O subtipo misto alcançou 15% (cinco pacientes). Coincidentemente, o importante estudo multicêntrico de Zulian *et al* encontrou a mesma prevalência de 15% para a forma mista de EL em sua coorte de 750 crianças ²².

No trabalho de Mertens *et al*, o qual avaliou retrospectivamente 119 pacientes com surgimento da doença na infância, os subtipos lineares também foram os mais frequentemente observados, com 56% de prevalência: a forma linear de membros alcançou 20%, a esclerodermia em golpe de sabre correspondeu a 18%, e a forma mista, a 19%¹¹⁶.

No estudo de Marzano *et al*, o qual analisou retrospectivamente 126 crianças e juvenis, comparando seus resultados com 113 pacientes com surgimento da doença na idade adulta, os autores observaram que a forma linear de esclerodermia afetou a faixa etária pediátrica (até 15 anos de idade) muito mais frequentemente do que os pacientes adultos¹⁰.

Outro dado marcante, não foram encontrados em nossa amostra pacientes com a forma generalizada, o que é consistente com os dados da literatura de que esta variante clínica de EL seria observada principalmente em pacientes adultos^{8,9,10}.

Não foi verificada associação estatística entre forma clínica de Laxer e Zulian e idade, isto é, não encontramos associação entre uma faixa etária de diagnóstico em especial e um subtipo de EL em particular. Seria razoável esperar a característica de que crianças mais jovens tivessem mais frequentemente a forma linear da doença (ou mista), e de que pacientes no fim da adolescência/início da idade adulta tivessem mais comumente lesões em placas, no entanto, isso não foi observado.

No trabalho de Christen-Zaech *et al*, semelhantemente aos nossos resultados, não foi notada diferença estatisticamente significativa entre idade e subtipo de EL²⁰.

Sintomas e sinais extra-cutâneos associados à ELJ foram muito frequentes na amostra por nós estudada, perfazendo 68,7% do total de pacientes, com 12,5% apresentando dois ou três sintomas/sinais extra-cutâneos, a saber articulares, neurológicos e/ou oftalmológicos.

O importante estudo de colaboração internacional, de Zulian *et al*, mostrou uma prevalência menor de sintomas e sinais extra-cutâneos, 22,4% do total, com 4% apresentando múltiplos acometimentos extra-cutâneos³⁴. O trabalho Christen-Zaech *et al* mostrou também uma prevalência menor: 38,9% das crianças avaliadas tinham uma ou mais manifestações não-cutâneas associadas, com 9,4% mostrando mais de uma manifestação extra-cutânea²⁰.

Quanto a prevalência de sintomas e sinais articulares em nossa amostra, foram encontradas em mais da metade dos pacientes (53,1%), associadas significativamente à forma clínica mais prevalente, a linear, e também à forma mista (combinação dos subtipos linear em membros e circunscrita). Tais sintomas e sinais articulares, principalmente artrite, contraturas, discrepância no comprimento e diâmetro das extremidades causando deformidades físicas, estão ligados

claramente à incapacidade funcional dos membros acometidos. O sintoma predominante foi artralgia, sendo o sintoma não cutâneo presente nas crianças e adolescentes com EL do tipo em placas. Interessantemente, na EL em placas, este sintoma não estava relacionado ao local das lesões cutâneas.

O estudo de Marzano *et al* encontrou 12% de complicações articulares nos pacientes da faixa etária pediátrica, sendo que 45% dos pacientes afetados manifestavam a forma linear de EL. Semelhantemente às nossas observações, os autores deste trabalho observaram que crianças com esclerodermia linear acral mostraram defeitos de crescimento com encurtamento das extremidades afetadas, concluindo que as complicações ortopédicas da esclerodermia linear constituíram o problema mais angustiante destas crianças¹⁰.

O trabalho de Zulian *et al* observou 47,2% de manifestações articulares, sendo que artrite, eventualmente causando discrepância no comprimento das pernas e limitação de movimento, foi registrada em 12,1% das crianças. A maioria dessas crianças (69,2%) manifestava esclerodermia linear de membros³⁴.

Já o trabalho de Christen-Zaech *et al*, mostrou 20,5% de prevalência de manifestações músculo-esqueléticas, também estando associadas significativamente à forma linear de EL²⁰. Curiosamente, artralgia também foi o único sintoma não-cutâneo das crianças com a forma em placas, o que se assemelha aos nossos resultados.

Por outro lado, a ausência dos dados laboratoriais em nosso trabalho, como fator reumatóide e provas inflamatórias, como PCR, dificulta a análise dos sintomas articulares não relacionados ao local das lesões cutâneas nos pacientes afetados. Tais exames frequentemente não estão disponíveis na rede pública de atendimento hospitalar, e a carência sócio-econômica dos pacientes acompanhados em nosso serviço torna o acesso a tais análises praticamente impossível.

A grande parte dos estudos internacionais citados acima inclui tais dados laboratoriais em suas avaliações, o que permite que sejam realizadas deduções sobre a relação dos sintomas articulares com o processo sistêmico da doença, mesmo que com lesões cutâneas distantes do local de acometimento articular. Tais inferências não são possíveis em nosso estudo.

Em relação aos sintomas e sinais neurológicos, a prevalência em nossa amostra foi de 18,7%, também estando associada estatisticamente à forma linear, no total de casos. Digno de nota, é que dos seis pacientes com sintomas

neuroológicos, quatro pacientes tinham a forma linear em membros e apenas dois apresentavam hemiatrofia facial progressiva. Portanto, quatro pacientes apresentavam sintomas neurológicos que não foram relacionados ao local do envolvimento cutâneo.

O sintoma neurológico observado majoritariamente entre nossos pacientes foi cefaleia, que fechou critérios para cefaleia do tipo migrânea na maior parte dos pacientes afetados (quatro de seis pacientes). Este sintoma foi referido como unilateral nestes quatro pacientes. Também foi relatado como ipsilateral às alterações crânio-faciais e surgiu quase sincronicamente ao início dos sintomas cutâneos nos dois pacientes com diagnóstico de hemiatrofia facial progressiva. Além disso, houve redução da intensidade da dor em três de cinco pacientes quando iniciado o tratamento com prednisona e methotrexato em doses plenas imunossupressoras.

Sabemos, entretanto, que cefaleia é uma queixa muito comum em pacientes pediátricos, grande parte apresentando tal sintoma em algum período da infância ou adolescência, seja de forma esporádica ou crônica. Portanto, se trata de um sintoma inespecífico, não sendo possível, com um *n* reduzido como o nosso, sobretudo na inexistência de um grupo controle, concluirmos com um grau elevado de certeza que tal sintoma esteja de fato ligado a uma real manifestação do processo patológico sistêmico de esclerodermia localizada nos pacientes de nossa amostra, principalmente no caso de cefaleia apresentada nos pacientes com a doença fora da localização crânio-facial.

Um único paciente com síndrome de Parry-Romberg manifestou convulsões e teve diagnóstico de epilepsia através de exame de EEG e anormalidade na RNM --- calcificação intraparenquimal ipsilateral à alteração facial cutânea. Os outros dois pacientes com hemiatrofia facial progressiva não demonstraram alterações nos exames de imagem. Nos quatro outros pacientes com cefaleia e esclerodermia linear de membros não foram realizados exames de imagem, devido tanto à inespecificidade do sintoma apresentado e ao risco inerente da sedação e contraste radiológico a que as crianças seriam expostas, quanto pela extrema dificuldade de acesso aos exames radiológicos nos hospitais do sistema único de saúde do Distrito Federal.

Lembramos que segundo a Classificação Internacional de Cefaléias, de 2013, enxaqueca em crianças e adolescentes (menores de 18 anos) é mais

frequentemente bilateral do que em adultos, sendo que a cefaleia unilateral surge, geralmente, no final da adolescência¹¹³. Nossos achados se mostraram distintos a este dado, já que crianças e juvenis no início do período da adolescência (menores do que 14 anos) apresentaram o sintoma de enxaqueca unilateral. Esta constatação poderia ser um dado a favor de que a cefaleia crônica apresentada por nossos pacientes possa compartilhar do mesmo mecanismo fisiopatológico da esclerodermia linear (não necessariamente crânio-facial), embora se trate apenas de análises conjecturais.

Concernente à relação entre cefaléia e esclerodermia linear crânio-facial, este é um tema ainda pobremente caracterizado na literatura e somente uma minoria de casos tem sido classificada como cefaleia do tipo migrânea^{10, 117,118,119}. Segundo Polcari e colaboradores, é provável que haja um viés na literatura, com a descrição de pacientes com mais graves manifestações neurológicas e menosprezando sintomas mais brandos como cefaleia entre estes achados¹¹⁶. Além disso, estes autores explicam que assim como a patogênese da EL não é bem compreendida, assim também não o é quanto à cefaleia do tipo migrânea, embora existam evidências de que o processo imuno-mediado e as consequentes alterações microvasculares causando vasculite e fibrose, tanto na pele afetada quanto no tecido cerebral, estejam na gênese de ambos os processos¹¹⁷.

Menascu *et al* descreveu um caso muito interessante de cefaleia migranosa grave como sintoma neurológico em um menino de 13 anos que primeiramente foi diagnosticado com ELGS, mas que teve o diagnóstico alterado para síndrome de Parry-Romberg conforme seus achados clínico-patológicos e neuro-radiológicos evoluíram. Os autores concluem que devido aos critérios de diferenciação entre as entidades (SPR e ELGS) serem até o momento obscuros e controversos, é razoável considerá-las como parte do mesmo espectro clínico-patológico¹²⁰. Vários outros estudos recentes apontam no mesmo sentido^{28,99,100,119,121}.

De extrema relevância também são as constatações de Chiu *et al*, que avaliou uma coorte de 32 crianças com diagnóstico de esclerodermia crânio-facial (ELGS e HFP). Os autores salientam que a presença de sintomas neurológicos não foi correlacionada com anormalidades de neuroimagem, conforme 2 pacientes assintomáticos tiveram alterações marcantes na RNM, enquanto o mesmo exame mostrou-se anormal em somente dois de nove pacientes que eram sintomáticos (manifestavam convulsões e cefaleia na maior parte dos casos). Outrossim, os

mesmos autores assinalam que a gravidade da doença superficial cutânea não é capaz de predizer envolvimento neurológico, pois um paciente com envolvimento cutâneo sutil teve convulsões e achados consideráveis na RNM, enquanto um outro paciente com um defeito ósseo importante não demonstrava envolvimento algum do parênquima cerebral ¹²².

O trabalho de Rosario e colaboradores, mostrou um extraordinário caso de envolvimento neurológico, na forma de convulsões com alteração focal à RNM, ocorrendo em uma jovem de 19 anos com esclerodermia em placas profunda. Os autores destacam que a grande maioria dos relatos de envolvimento neurológico ocorrem em pacientes com esclerodermia localizada linear crânio-facial, sendo extremamente raro em pacientes com outros subtipos de EL ¹²³.

Este caso é extremamente relevante, não somente devido à sua raridade, mas porque suporta a idéia atual de que a patogênese da esclerodermia localizada esteja realmente relacionada a um processo auto-imune sistêmico¹²³.

Outra reflexão que urge ponderarmos é sobre a necessidade de realizar exames de neuroimagem em pacientes pediátricos com sintomas neurológicos (incluindo cefaleia/enxaqueca), pois tais exames podem ser realmente necessários a fim de direcionar e embasar a condução terapêutica de casos de esclerodermia linear juvenil, mesmo que fora da localização crânio-facial.

Zulian e colaboradores, relativamente às manifestações neurológicas, observaram acometimento em 4,4% dos pacientes, sendo que o envolvimento neurológico foi significativamente mais frequente em pacientes com esclerodermia linear da face (ELGS/SPR) e foi observado raramente em pacientes com outros subtipos, o que difere de nossa análise³⁴. Por outro lado, similarmente aos nossos resultados, os autores deste trabalho pontuaram que dez pacientes apresentavam anormalidades neurológicas que não foram relacionadas ao local das lesões cutâneas: seis tinham esclerodermia linear de membros/tronco, três tinham a variante em placas e um possui esclerodermia profunda³⁴.

O estudo de Christen-Zaech *et al* mostrou envolvimento do sistema nervoso central em 10,2% dos pacientes, sendo que cefaleia foi o sintoma mais comum e ocorreu predominantemente em pacientes com esclerodermia em golpe de sabre²⁰.

No trabalho de Marzano *et al*, as complicações neurológicas foram observadas em 47% das crianças com esclerodermia linear crânio-facial¹⁰. Dois dos

seis pacientes afetados apresentavam cefaleia do tipo migração e neuralgia trigeminal.

Ainda, de acordo com Tollefson e Witman, os achados dos exames de imagem de tomografia computadorizada de alta resolução e RNM de crânio em pacientes com esclerodermia linear crânio-facial — ELGS/HFP--- e doença neurológica foram usualmente ipsilaterais, o que suporta a idéia de que as manifestações neurológicas estejam diretamente ligadas à doença cutânea²⁸.

Quanto aos sintomas e sinais oftalmológicos em nossa amostra, compreenderam majoritariamente o sintoma de redução da acuidade visual, sendo a prevalência observada de 9,4%, não se relacionando estatisticamente a nenhuma forma clínica em especial. Um paciente com síndrome de Parry-Romberg (SPR) registrou dor ocular, o qual foi diagnosticado com episclerite; enquanto outro paciente, identicamente com HFP, apresentava também dor ocular e foi diagnosticado com uveíte anterior. De forma intrigante, um paciente com a variante em placas foi acometido por baixa de acuidade visual, e por blefarite (recidivante).

Devemos observar que erros de refração, resultando em baixa de acuidade visual, assim como a alteração reconhecida como blefarite, também são sintomas e sinais comuns e inespecíficos, sobretudo na infância, podendo representar então um viés de informação. De fato, assim como ponderamos previamente em relação à cefaleia, não é possível deduzirmos que tais alterações se tratem de uma manifestação genuína oftalmológica do processo patológico sistêmico da esclerodermia localizada juvenil.

O trabalho de Zulian *et al* verificou a prevalência de 3,2% de acometimento oftalmológico, sendo relacionado significativamente à forma linear crânio-facial³⁴, diferentemente de nossa análise.

Do mesmo modo, distintamente a nossa análise, Marzano *et al* observou a prevalência de 6,3% de envolvimento ocular, ocorrendo apenas nas crianças com esclerodermia linear crânio-facial (em 47% desses casos), sendo quatro pacientes com síndrome de Parry-Romberg, um caso com ELGS e em três casos de formas mistas (esclerodermia linear crânio-facial associadamente à forma em placas ou ao subtipo linear de outros locais)¹⁰.

Em outro influente artigo, de Zannin *et al*, foram pormenorizados os achados de envolvimento ocular nas mesmas crianças avaliadas no abrangente estudo internacional de 750 crianças. 3,2% dos pacientes revelaram acometimento ocular

significativo. 66,7% tinham ELGS, 20,8% tinham esclerodermia linear de membros/tronco, 8,3% tinham esclerodermia generalizada e 4,2% (um paciente de 24) apresentava a forma em placas. 41,7% registrava alterações dos anexos oculares (pálpebras e cílios) — que foi o principal tipo de anormalidade observada --- 29,2% apresentava inflamação do segmento anterior (cinc pacientes com uveíte anterior e dois com episclerite) e 12,5% tinham anormalidades relacionadas ao SNC. Quatro pacientes apresentavam achados únicos como estrabismo paralítico (u paciente), pseudopapiledema (um paciente) e erros de refração (dois pacientes) ¹²⁴.

Há vários pontos pertinentes a que devemos nos ater sobre este extenso estudo descrito acima: primeiramente, como esperado, 2/3 dos pacientes com envolvimento ocular possuíam ELGS, mas de forma muito interessante o outro 1/3 não possuía nenhuma lesão facial; em segundo lugar, surpreendentemente, houve acometimento oftalmológico de uma criança com esclerodermia em placas, assim como também foram registradas alterações inespecíficas como erros de refração— semelhantemente aos nossos achados; e em terceiro e último lugar, tais anormalidades oftalmológicas significativas observadas em crianças e adolescentes sem lesões faciais leva a uma preocupação sobre a necessidade da realização de *screening* ocular periódico também em outras formas de esclerodermia fora da localização crânio-facial.

Sobre este último tópico, no intrigante artigo de revisão de Foeldvari, frente ao risco real de instalação de graves sequelas oculares, como amaurose irreversível, há a prudente recomendação de realizar exames oftalmológicos de triagem para uveíte em casos de esclerodermia com acometimento de face e couro cabeludo a cada seis meses, mas também proceder a esta avaliação em pacientes com esclerodermia localizada não facial a cada um ano¹²⁵.

Ademais, a elevada prevalência observada de sintomas e sinais extra-cutâneos associados em nossa amostra contrasta com a tradicional e antiga afirmação de que a esclerodermia localizada seria tipicamente uma doença benigna, de acometimento exclusivamente limitado à pele. Tal constatação vem ao encontro das conclusões de proeminentes trabalhos publicados recentemente de que a esclerodermia localizada na infância pode ser acompanhada de morbidade elevada, causando diversos prejuízos funcionais e de qualidade de vida que acompanharão estas crianças e jovens por boa parte de seu desenvolvimento ^{14,24,29,33,42,43,79,89,110}.

A aumentada prevalência encontrada de deformidades inestéticas, afetando 68,7% das crianças e jovens, também se mostrou estatisticamente associada à forma linear da doença. A prevalência altíssima de deformidades cosméticas na forma linear (linear e mista), de 95%, chama a atenção. Também é marcante a alta prevalência de pacientes referindo desconforto cosmético (90%), a grande maioria destes com esclerodermia linear. Tal dado é no mínimo preocupante, já que se trata de pacientes na faixa pediátrica, muitos com menos de 14 anos de idade. Estes aspectos da doença certamente afetam negativamente a auto-estima destas crianças e adolescentes, o que somado aos déficits funcionais, geram prejuízo para seu desenvolvimento físico e psicológico¹⁰⁹.

Quanto às publicações sobre a presença de deformidades cosméticas associadamente à esclerodermia localizada em crianças e adolescentes, há pobre descrição e caracterização. Alguns artigos de revisão, comentam sobre as manifestações cosméticas juntamente com deformidades funcionais atingirem crianças em fase de crescimento e prosseguirem com elas até a idade adulta, mas não entram em detalhes sobre este tópico específico^{9,88,126,127}.

A melhor análise encontrada sobre este tema é o estudo de Piram e colaboradores, o qual avaliou retrospectivamente 52 pacientes pediátricos com diagnóstico de esclerodermia localizada linear. Os autores destacam a alta prevalência observada de deformidades inestéticas acometendo as crianças e adolescentes acompanhadas, de quase 100% (51 pacientes). Adicionalmente, descreve que 20% dos pacientes apresentavam despigmentação residual, também 20% tinham atrofia cutânea, e 60% registravam ambos os sinais cutâneos. Ainda, 2/3 referiam desconforto estético, o que é um dado oportuno²⁸.

Encontramos uma significativa percentagem de acometimento da doença entre jovens de 11 a 14 anos de idade (43,7% do total). Tal dado é relevante, sobretudo ao ser revelada acima a alta prevalência de manifestações extra-cutâneas, em especial de sintomas articulares, e também de deformidades cosmiátricas. O início da adolescência é sabidamente um período de importantes mudanças físicas, emocionais e psíquicas¹²⁸. O que gera frequentemente um forte emaranhado de conflitos internos, seja pelo luto da infância perdida, seja pela necessidade de auto-afirmação e identificação, assim como pela busca por emancipação como personalidade adulta e capaz. Mesmo entre meninos e meninas advindos de classes e contextos sociais desfavorecidos—como são os pacientes de

nossa amostra--, que tendem a entrar para a vida adulta (por assim dizer) mais precocemente, é inegável que o adolecer é um processo muitas vezes conturbado¹²⁹.

Portanto, é de esperar que esse período se torne ainda mais atribulado quando estes jovens se deparam com os difíceis desafios impostos pelas limitações da enfermidade^{109, 130, 131, 132}.

Observamos no decorrer de nossa pesquisa, como muitos pacientes que passavam pela transição da infância para a adolescência mudavam seu comportamento e sua visão a respeito de seu corpo e de sua própria aparência. Um caso em especial, que nos chamou a atenção, foi o de uma menina de 11 anos com esclerodermia linear do tipo hemiatrofia facial progressiva, com longo tempo de duração de atividade da doença, apresentando atrofia intensa dos tecidos profundos do lado direito da face. Passou por vários tratamentos imussupressores ao longo de sua infância, com pobre resposta terapêutica, ficando com importantes sequelas estéticas e funcionais. Teve início dos sintomas aos 4 anos, diagnóstico aos 5 e surpreendentemente transcorreu os anos de sua infância sem queixar-se de sua aparência ou da dificuldade de seu tratamento. Aos 11 anos de idade, porém, seu comportamento mudou drasticamente, passando a apresentar claros sintomas de ansiedade e depressão. Está em acompanhamento psicológico e psiquiátrico desde então. Neste ano de 2018, após alcançar-se a estabilização e inatividade da doença por 2 anos, foi iniciado o processo de reconstrução plástica-cirúrgica facial, o que foi fundamental para seu restabelecimento emocional.

De nota, devemos esclarecer que não estamos sugerindo cirurgia reconstrutora para todos os casos de hemiatrofia facial progressiva; temos ciência de que a cirurgia plástica é indicada apenas em casos individuais e selecionados. Outrossim, tal procedimento cirúrgico deve ser bem pensado e planejado, e idealmente realizado com no mínimo 6 meses de inatividade da doença⁴².

Em relação ao atraso diagnóstico, o tempo médio entre o surgimento dos primeiros sintomas da doença e o correto diagnóstico foi de 2,2 anos, com variação de 2 meses até 15 anos. 6 meses ou mais já é considerado um tempo significativo de atraso no diagnóstico e conseqüentemente para início da terapia adequada, porque pode resultar em um número maior de pacientes apresentando-se em fase de dano irreversível^{29,110}. Embora dados sejam escassos quanto ao tempo de janela terapêutica na esclerodermia localizada, o consenso dos especialistas é de que a

doença tem uma fase ativa que é passível de se tratar seguindo-se após uma fase de dano relativamente irreversível que não responderia à terapêutica^{75,84,110,111}.

De acordo com inúmeros estudos epidemiológicos conduzidos nos últimos anos, a esclerodermia localizada juvenil pode permanecer sem diagnóstico por muitos meses a anos^{20,22,29,30,79,111,133}. O interessante trabalho conduzido na Suíça, de Weibel *et al*, identificou uma demora média de 11,1 mês (2-79 meses) para a realização do diagnóstico, e um tempo médio de atraso para início do tratamento de 16,6 meses²⁹. De fato, neste artigo, os autores destacam que nenhum dos 50 pacientes pediátricos foi corretamente diagnosticado à apresentação, 44% não teve diagnóstico algum, em 20% dos casos foi confundido com dermatite atópica, em 8%, com nevo melanocítico, e em 6%, com infecção fúngica²⁹.

Outra série de 89 pacientes pediátricos advindos de 8 diferentes centros de reumatologia do Reino Unido registrou um tempo médio desde o primeiro sintoma ao diagnóstico definitivo de 13 meses (variação de 1-102 meses)¹¹¹.

Já no estudo de Christen-Zaech *et al*, que incluiu 136 crianças em Chicago, a média de atraso diagnóstico foi de 14,5 meses (variação de 1-96 meses)²⁰.

No recente e intrigante estudo de Martini e colaboradores, o qual analisou retrospectivamente a progressão clínica de 133 crianças na Itália, foi evidenciada uma média de atraso diagnóstico de 1,3 anos. Tal atraso para início de tratamento sistêmico foi associado à atividade mais longa da doença e a maiores taxas de recidiva⁷⁹.

No trabalho de Zulian *et al*, de 2006, o tempo diagnóstico médio para o diagnóstico foi de 1,6 anos (com variação de 0-16,7 anos)²².

Na série de Piram e col., que avaliou apenas pacientes com EL linear, a demora foi de 1,8 anos (com variação de 15 dias-8 anos)³⁰.

Uziel *et al* registrou um atraso superior ao dos autores anteriormente citados, sendo de 4 anos em um pequeno grupo de pacientes com EL na infância¹³³.

Em relação à esclerodermia linear crânio-facial, 2 estudos estabeleceram um tempo ainda mais significativo de demora, de 8,9-11 anos^{28,134}. Conforme já citamos no capítulo introdutório, estes pacientes com lesões em topografia de cabeça apresentam frequentemente um tempo de atraso diagnóstico mais longo. O estudo de Tollefson e Witmann registrou um tempo médio para diagnóstico de 8,9 anos, com alguns pacientes sem diagnóstico por mais de 40 anos²⁸.

Segundo confirmam vários insígnis trabalhos, um intervalo de tempo prolongado entre a primeira manifestação da esclerodermia localizada juvenil e o diagnóstico definitivo afeta adversamente o prognóstico e enfatiza a necessidade de conscientização entre os médicos que atuam no cuidado primário a fim de considerar o diagnóstico de esclerodermia localizada mais precocemente e referenciar os pacientes aos especialistas^{42,43,75,79, 84, 87, 88,110,111,125}.

Há vários motivos que podem ser citados para explicar o longo atraso diagnóstico observado na ELJ. A começar pelas próprias características clínico-epidemiológicas da esclerodermia localizada: além de ser incomum, apresenta um quadro clínico em seu estágio precoce muitas vezes sutil e que passaria facilmente despercebido pelos médicos clínicos, pediatras, e inclusive dermatologistas que primeiramente recebem estes pacientes. Em adição, como cita Weibel *et al*, os pacientes podem eventualmente desenvolver uma lesão primária a qual pode permanecer estática por vários meses a anos, para então subitamente sua condição se tornar progressiva e mais evidente²⁹. Além disso, a doença pode se assemelhar a outros diagnósticos mais frequentes, como dermatite atópica, equimoses, mal-formações vasculares, nevos melanocíticos, vitiligo, cicatrizes discrômicas, entre outras patologias.

Outro dado de extrema magnitude, é que em nosso país, a saúde pública é de longa data negligenciada, o que se reflete no triste fato de que os pacientes com pior situação sócio-econômica encontram inúmeros obstáculos até chegar a uma avaliação médica, por conseguinte com um enorme tempo de espera até conseguirem o atendimento de referência com especialistas, como dermatologistas e reumatologistas. De fato, também há carência de pediatras na rede pública de saúde. Tais dificuldades contribuem certamente na demora em se diagnosticar e conseqüentemente tratar adequadamente o quadro, o que aumenta o risco de incapacidades funcionais e sequelas estéticas advindas deste atraso diagnóstico.

Em se tratando da relação entre o tempo de atraso para se diagnosticar a doença e o surgimento de incapacidades funcionais — ligadas à presença de sintomas e sinais extra-cutâneos associados à ELJ, sobretudo articulares --- e de deformidades inestéticas, embora considerado longo se compararmos com os dados encontrados na literatura (mais de 2 anos em média)^{29,30,79,110}, surpreendentemente, não houve associação estatística. Tal dado também se comprovou na análise especificamente da forma linear da doença. Portanto, não se comprovou nesta

amostra a associação entre atraso diagnóstico e pior prognóstico funcional e estético.

A análise encontrada é semelhante à descrita no trabalho de *Weibel et al*, que não observou relação estatisticamente significativa entre a duração da doença previamente ao início de tratamento imunossupressor e o grau de comprometimento funcional articular²⁹. Mas é contrastante com os dados encontrados por *Herrick et al* que encontrou associação significativa entre pacientes que tiveram um melhor resultado funcional articular e um curto tempo entre o surgimento dos primeiros sintomas e o início de terapêutica com methotrexato¹¹⁴.

Analisando criticando nosso trabalho, observamos que suas maiores limitações foram o *n* relativamente reduzido e a ausência de um grupo controle, que proveram dados limitados a respeito do resultado ou prognóstico dos pacientes.

A falta do grupo controle, adicionalmente, dificulta a realização de conclusões a respeito de sintomas inespecíficos, como cefaleia e redução da acuidade visual, assim como a alteração observada como blefarite, estarem ligados realmente às manifestações do processo patológico sistêmico de base da esclerodermia localizada. Em trabalhos com um número bem mais expressivo de indivíduos, como os mencionados previamente advindos da literatura internacional, é plausível se chegar a tais conclusões, mas isso não é possível frente a um *n* reduzido, como em nossa amostra.

Ademais, admitimos que a presença ou a ausência de manifestações não-cutâneas não seria o parâmetro ideal de avaliação de limitação funcional e que nos faltou parâmetros mais objetivos (ou precisos) para a caracterização e quantificação das manifestações extra-cutâneas. Assim como a observação clínica ao exame dermatológico de deformidades inestéticas segundo a aparência e palpação das lesões, além do desconforto referido pelos próprios pacientes, são dados subjetivos.

É bem verdade que em se tratando de uma doença rara, com baixas taxas de incidência anuais, consoante aos dados de vários estudos epidemiológicos publicados^{9,17}, uma amostra de 32 pacientes, de um único serviço, é considerável.

Adicionalmente, devemos esclarecer que ainda não há ferramentas clínicas bem validadas para avaliar as manifestações extra-cutâneas, o que verdadeiramente justifica nossa falta de objetividade no que tange a esta lacuna de nosso trabalho. Ao término do desenvolvimento dessa dissertação, tomamos conhecimento pelo artigo de Constantin e col., de maio de 2018, de que, felizmente, tais ferramentas

estão sendo atualmente desenvolvidas por vários investigadores da dermatologia e reumatologia pediátrica internacional⁴².

De qualquer modo, este trabalho foi resultado de um amplo esforço conjunto multi-disciplinar — desde dermatologistas e reumatologistas pediátricos, passando por residentes de dermatologia, acadêmicos do curso de medicina, fisioterapeutas, enfermeiros, técnicos de enfermagem, até recepcionistas do ambulatório--, tanto funcionários regulamentados do hospital, quanto estudantes e profissionais que trabalharam voluntariamente. Todos estes profissionais estiveram tenazmente empenhados em coletar o maior número de dados possíveis a fim de realizar um registro fidedigno do perfil clínico-epidemiológico de nossos pacientes, que são acompanhados semanalmente no ambulatório de dermatopediatria de um hospital universitário, referência na região no cuidado especializado de crianças carentes.

Lembramos, novamente, que nosso serviço faz parte da rede hospitalar pública do Distrito Federal, e, como tal, com limitados subsídios financeiros e estruturais, com uma demanda gigantesca de trabalho em um ambiente com tão pouco incentivo à pesquisa científica.

Estamos certos que a partir deste trabalho, que avaliou dados demográficos, epidemiológicos, diagnósticos e prognósticos, novos estudos surgirão, com um número de pacientes mais amplo (muito possivelmente um estudo multicêntrico, em conjunto com outros serviços de dermatologia e reumatologia da região); endereçados no sentido de sanar as dúvidas e preencher as lacunas deixadas pelo presente trabalho. Assim como pretendemos ampliar nossas análises, verificando dados como gravidade de dano e atividade, e também avaliar o perfil de tratamento e as taxas de remissão das crianças e juvenis com EL no Distrito Federal e entorno.

6 CONCLUSÕES

Nosso estudo surge da necessidade tangível de caracterizar o perfil demográfico e clínico dos pacientes com esclerodermia localizada juvenil acompanhados em um serviço de referência dermatológico no Distrito Federal. Não há dados consoantes a este tema registrados com relação a pacientes infanto-juvenis em nosso país. Portanto, eis a relevância do trabalho realizado.

Embora a esclerodermia localizada em placas tenha sido o segundo subtipo de EL mais frequentemente registrado em nossa amostra— a qual revela na sua forma superficial um prognóstico melhor--- também se verificou que a maioria dos pacientes avaliados se enquadra no subtipo linear, surgindo em média precocemente e mostrando um longo tempo de evolução até que se consiga um diagnóstico preciso e a terapêutica necessária seja instaurada, advindo então riscos significativos de morbidade funcional e cosmiátrica.

Observamos, adicionalmente, uma elevada prevalência de sintomas e sinais de localização extra-cutânea associados à esclerodermia localizada juvenil, principalmente sintomas articulares, mas também verificamos a presença de sintomas neurológicos e oftalmológicos na amostra estudada, o que não pode deixar de ser valorizado. Portanto, nosso trabalho vem ao encontro das mais recentes conclusões publicadas na literatura mundial de que a esclerodermia localizada juvenil não é exclusivamente uma enfermidade limitada à pele.

Como podemos constatar, os sintomas e sinais articulares se mostraram claramente associados estatisticamente às formas linear e mista. De fato, averiguamos que a hemiatrofia de membros pode limitar substancialmente a função motora. Tais sintomas articulares podem requerer, além do tratamento sistêmico imunossupressor, intervenção tanto fisioterápica como cirúrgica, com fins de reabilitação.

Verificamos, similarmente, associação entre sintomas/sinais neurológicos e as formas lineares da doença; entretanto, em relação aos sintomas oftalmológicos, não observamos associação com nenhuma forma clínica de esclerodermia localizada.

Quanto à hemiatrofia crânio-facial, esta pode, com efeito, impactar as funções neurológica e visual, requerendo exames e cuidados médico-odontológicos direcionados à triagem e à reabilitação deste envolvimento nas crianças e jovens

afetados; assim como pode requerer abordagem cirúrgica plástico-reconstrutora após se alcançar a estabilidade do quadro clínico.

De forma relevante, observamos que alguns pacientes com o subtipo linear de membros apresentaram sintomas neurológicos, assim como um paciente com a variante circunscrita manifestou sintomas oculares. Tais dados, conforme discutimos no capítulo prévio, podem sugerir que o envolvimento extra-cutâneo na esclerodermia localizada juvenil possa acontecer remotamente ao local afetado pela lesão de pele – e que inclusive possa antever ao acometimento cutâneo.

Não há consenso nas publicações a respeito da primordialidade em se proceder à triagem com exames neurológicos de imagem ou oftalmológicos periódicos em formas de esclerodermia localizada juvenil extra-faciais, no caso de pacientes assintomáticos; a despeito de tais avaliações serem mandatórias em indivíduos apresentando sinais ou sintomas relacionados aos sistemas neurológico e ocular, mesmo que inespecíficos.

Nesta hora, faz-se imperativo, realizar um alerta à comunidade médica em geral, seja para os colegas generalistas, seja para os especialistas que tratam crianças, como pediatras, reumatologistas, oftalmologistas e também neurologistas pediátricos, no que concerne ao diagnóstico diferencial de artropatias e convulsões inexplicadas; outrossim de cefaleia, principalmente do tipo migrânea, de difícil caracterização, muitas vezes acompanhadas de aura, assim como nos casos de déficit visual inexplicado e inflamação de anexos oculares crônica e recidivante, a fim de que incluam a esclerodermia localizada em suas hipóteses diagnósticas.

O alerta também não poderia deixar de ser endereçado aos colegas dermatologistas que avaliam tanto esporadicamente, quanto frequentemente crianças e adolescentes. Comprovamos, infelizmente, que muito tempo leva entre a primeira manifestação cutânea da doença e seu correto diagnóstico. Em nossa amostra, mais de 2 anos em média. Por inúmeros problemas e questões logísticas do sistema de saúde brasileiro e distrital, seja público, seja privado, os pacientes enfrentam uma longa demora até conseguirem o devido atendimento especializado dermatológico. Portanto, não podemos deixar de suspeitar de esclerodermia localizada frente a lesões cutâneas sugestivas, sobretudo na presença de sinais inflamatórios (incipientes), a fim de que não percamos a hora-chave de iniciar o devido tratamento.

Ademais, encontramos uma elevada prevalência de deformidades inestéticas, causando desconforto psicológico a estas crianças e jovens em processo de formação de sua personalidade. Tais deformidades foram associadas estatisticamente à forma linear da doença. Este dado é pertinente, pois há pobre caracterização na literatura sobre esta associação.

Embora o tempo médio entre o surgimento de sintomas da doença e a realização do diagnóstico tenha sido considerado longo---mais de 2 anos---, surpreendentemente não foi encontrada associação estatística entre este atraso diagnóstico e a capacidade funcional e estética dos indivíduos.

Destacamos, ainda, que a esclerodermia localizada juvenil com manifestações extracutâneas parece representar um novo subtipo dentro da doença. Embora o comprometimento orgânico seja mais leve do que na esclerodermia sistêmica, e geralmente não ameaçador à vida, as evidências nos últimos anos indicam que a esclerodermia localizada juvenil com tais manifestações e a esclerodermia sistêmica juvenil sejam dois fins em um mesmo espectro contínuo da enfermidade⁸⁸.

A esclerodermia localizada não é fatal realmente – na grande maioria dos casos -- mas constatamos como é frequente a debilitação física e emocional dos pacientes afetados, em tão precoce idade. Tais manifestações e sequelas provavelmente lhes acompanharão por boa parte da vida adulta.

Por fim, devemos acrescentar que novos estudos, com um *n* mais amplo e delineamento mais preciso, precisam ser encorajados, a fim de que sejam preenchidas as lacunas deixadas pelo presente trabalho —principalmente relacionadas a dados como severidade de dano, atividade e remissão da doença, e suas relações com o tratamento e prognóstico---, a fim de que novas fronteiras no cuidado e assistência de nossos pacientes sejam alcançadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hawk A, English III JC. Localized and Systemic Scleroderma. *Seminars In Cutaneous Medicine and Surgery*. 2001;20 (1):27-37.
2. Duarte AA. *Colagenoses e a Dermatologia*. 2012; 2º ed. Rio de Janeiro: DiLivros.
3. Pusey WA: *The History of Dermatology*. 1933. Baltimore. MD, C.C. Thomas.
4. Zancanaro PCQ, Isaac AR, Garcia LT, Costa IMC. Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(2): 161-72.
5. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol*. 2006;155:1013-20.
6. Mitchell H, Bolster MB, LeRoy EC: *Scleroderma and related conditions*. *Med Clin North Am*. 1997; 81:129-149.
7. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER: *Guidelines of care for scleroderma and sclerodermoid disorders*. *J Am Acad Dermatol*. 1996;135:609-614.
8. Careta MF, Romiti R. Esclerodermia localizada: espectro clínico e atualização terapêutica. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(1): 61-72.
9. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64: 217-28.
10. Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P *et al*. Localized Escleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases *European Journal of Dermatology*. 2003; 13(2): 171-6.
11. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 2012; 3rd Edition. Rio de Janeiro: Elsevier.
12. Vasquez R, Sendejo C, Jacobe H. Morphea and other localized forms of scleroderma. *Curr Opin Rheumatologic*. 2012; 24(6): 685-693.
13. Kalus A. *Rheumatologic Skin Disease*. *Med Clin N Am*. 2015; 99(6):1287-1303.
14. Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):576-595.

15. Browning, JC. Pediatric morphea. *Dermatol Clin* 2013; 31: 229-237.
16. Silva, CAA. Doenças reumáticas na criança e no adolescente. 2010; 2ª ed. São Paulo: Manole.
17. Bulur I, Erdoğan HK, Karapınar T, Saracoglu ZN. Morphea in Middle Anatolia, Turkey: a 5-year single-center experience. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(4):334-338.
18. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol*.1997;24:73-80.
19. Clarke JT, Werth VP. Rheumatic manifestations of skin disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22:78–84.
20. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):385–96.
21. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stucker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*.2012;67(6):1157–62.
22. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006;45(5):614–20.
23. Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):491-512.
24. Aranegui B, Jiménez-Reyes J. Morphea in Childhood: An Update. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(4):312-322.
25. Norberg A, Levins P. Morphea: Evaluation, Management and Medical Implications of a Common Benign Skin Disorder. *Proceedings of UCLA Healthcare*. 2014 ;18.
26. Zulian F. Systemic Sclerosis and Localized Scleroderma in Childhood. *Rheum Dis Clin N Am*. 2008;(34):239–255.

27. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baidam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res.* 2010;62:213-8.
28. Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:257-630.
29. Weibel L, Laguda B, Atherton D, Harper JI. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. *Br J Dermatol.* 2011;165:1308-13.
30. Piram M, McCuaig CC, Saint-Cyr C, Marcoux D, Hatami A, Haddad E, et al. Short- and long-term outcome of linear morphoea in children. *Br J Dermatol.* 2013;169:1265-71.
31. Zulian F, Vallongo C, de Oliveira SKF, Punaro MG, Ros J, Mazur-Zielinska H, et al. Congenital localized scleroderma. *J pediatr* 2006; 149:248-51.
32. Macedo PA, Shinjo SK, Goldenstein-Schainberg C. Esclerodermia juvenil. *Acta Reumatol Port.* 2008; 33:289-297.
33. Mansour M, Liy Wong C, Zulian F, et al. Natural history and extracutaneous involvement of congenital morphea: Multicenter retrospective cohort study and literature review. *Pediatr Dermatol.* 2018; 00:1–8.
34. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:2873-81.
35. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol* 2009;145:545-50.
36. Lee HJ, Kim MY, Ha SJ, Kim JW. Two cases of morphea associated with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Derm Venereol* 2002;82:58-9.
37. Dervis E, Acbay O, Barut G, Karaoglu A, Ersoy L. Association of vitiligo, morphea, and Hashimoto's thyroiditis. *Int J Dermatol* 2004;43:236-7.
38. Vancheeswaran R, Black CM, David J, Hasson N, Harper J, Atherton D, et al. Childhood-onset scleroderma: is it diferente from adult-onset disease? *Arthritis Rheum* 1996;9:1041-9.
39. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? *Br J Dermatol* 2007; 157: 1189.

40. Tomasini, C. Cordoniform morphea: a clinicopathologic study of two cases presenting with the rope sign. *J Cutan Pathol* 2016; 43:613–622.
41. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:006-13.
42. Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, Pálincás A, Höger P, Moll M, Nemkova D, Weibel L, Laczkovszki M, Clements P, Torok KS. Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):961-977.
43. Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):757-781.
44. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc*. 1995; 70: 1068-76.
45. Weibel L, Harper JI. Linear morphoea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol* 2008;159:176.
46. Tuffanelli DL. Localized scleroderma. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17:27-33.32.
47. Jablonska S, Blaszczyk M. Long-lasting follow-up favours a close relationship between progressive facial hemiatrophy and scleroderma en coup de sabre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:403-4.
48. Chiang KL, Chang KP, Wong TT, Hsu TR. Linear scleroderma "en coup de sabre":40. initial presentation as intractable partial seizures in a child. *Pediatr Neonatol*. 2009;50:294-8.
49. Parry CH. Collections from unpublished papers. London: Underwood; 1825. p.178.
50. Romberg MH. Trophoneurosen. In: Romberg MH. *Klinische ergebnisse*. Berlin:47. Forstner; 1946. p.75-81.
51. Jappe U, Hölzle E, Ring J. Parry Romberg syndrome. Review and new observations based on a case with unusual features. *Hautarzt*. 1996;47:599-603.
52. Jablonska S, Blaszczyk M, Rosinska D. Progressive facial hemiatrophy and scleroderma en coup de sabre: clinical presentation and course as related to the onset in early childhood and young adults. *Arch Argent Dermatol*. 1998;48:125-8.

53. Lehmann TJA. The Parry-Romberg syndrome of progressive facial hemiatrophy and linear scleroderma en coup de sabre. Mistaken diagnosis or overlapping conditions? *J Rheumatol.* 1992;19:844-5.
54. Orozco-Covarrubias L, Guzmán-Meza A, Ridaura-Sanz C et al. Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:361–366.
55. Parodi PC, Riberti C, Draganic Stinco D, Patrone P, Stinco G. Squamous cell carcinoma arising in a patient with long standing pansclerotic morphea. *Br J Dermatol* 2001;144:417-9.
56. Wollina U, Buslau M, Weyers W. Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol* 2002;19:151-4.
57. Padilha-Goncalves A. Classificação didática das formas clínicas da esclerodermia. *An Bras Dermatol.*1993;68:346-350.
58. Maragh SH, Davis MDP, Bruce AJ, Nelson AM. Disabling pansclerotic morphea: clinical presentation in two adults. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:S115–9.
59. Sugiura K, Muro Y, Tomita Y. A case of a childhood linear scleroderma with limb asymmetry. *Mod Rheumatol.* 2004;14:254-6.
60. Martini G, Murray KJ, Howell KJ, Harper J, Atherton D, Woo P, Zulian F, Black CM. Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1178-82.
61. Uziel Y, Krafchik BR, Silverman ED, Thorner PS, Laxer RM. Localized scleroderma in childhood: a report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23:328-40.
62. Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, Finkel TH, Yan AC, Akin E, Cron RQ. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol.* 2006;33:609-14.
63. Sampaio C, Visentin MT, Howell K, Woo P, Harper J. Morphoea. In: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p.2020-9. v. 2.
64. Holland KE, Steffes B, Nocton JJ, Schwabe MJ, Jacobson RD, Drolet BA. Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics* 2006;117:132-6.
65. Emery H. Pediatric scleroderma. *Semin Cutan Med Surg.*1998;17:41-47.

66. Lis-Święty A, Janicka I, Skrzypek-Salamon A, Brzezińska-Wcisło L. A systematic review of tools for determining activity of localized scleroderma in paediatric and adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan;31(1):30-37.
67. Hunzelmann N, Scharffetter Kochanek K, Hager C, Krieg T. Management of localized scleroderma. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17:34-40.
68. Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1316-9.
69. Nezafati KA, Cayce RL, Susa JS et al. 14-MHz Ultrasonography as an outcome measure in morphea (localized scleroderma). *Arch Dermatol* 2011; 147: 1112–1115.
70. Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreño L. Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 942–948.
71. Cosnes A, Anglade M-C, Revuz J, Radier C. Thirteen-megahertz ultrasound probe: its role in diagnosing localized scleroderma. *Br J Dermatol* 2003; 148: 724–729.
72. Buense R, Duarte IAG, Bouer M. Localized scleroderma: assessment of the therapeutic response to phototherapy. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 63 – 69.
73. Li SC, Liebling MS, Haines KA, Weiss JE, Prann A. Initial evaluation of an ultrasound measure for assessing the activity of skin lesions in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 735–742.
74. Aberer E, Neumann R, Stanek G. Is localised scleroderma a *Borrelia* infection? *Lancet*. 1985;11:278.
75. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:925–941.
76. Hashkes PJ. 50 years in the journal of pediatrics: Scleroderma in childhood. *The Journal of Pediatrics* 2016; 169: 5.
77. Zulian F, Martini G, Vallongo C et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1998–2006.
78. Zulian F, Vallongo C, Patrizi A et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:1151–6.

79. Martini G, Fadanelli G, Agazzi A, et al. Disease course and long-term outcome of juvenile localized scleroderma: Experience from a single pediatric rheumatology Centre and literature review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(7):727-734.
80. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, Haines KA, Punaro MG, O'Neil KM. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*. 2010;37:175-81.
81. Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0,1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emoliente-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:181-7.
82. Campione E, Paternò EJ, Diluvio L, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Localized morphea treated with imiquimod 5% and dermoscopic assessment of effectiveness. *J Dermatolog Treat*. 2009;20:10-3.
83. Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol*. 2007;157:615-8.
84. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Torok KS, Medsger TA. Development and initial validation of the localized scleroderma skin damage index and physician global assessment of disease damage: a proof-of-concept study. *Rheumatology* 2009; 49: 373–381.
85. Kelsey CE, Torok KS. The localized scleroderma cutaneous assessment tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 214–220.
86. Flores-Alvarado DE, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo M, Espinoza LR. Linear scleroderma en coup de sabre and brain calcification: is there a pathogenic relationship? *J Rheumatol* 2003;30:193-5.
87. Zulian F, Cuffaro G, Sperotto F. Scleroderma in children: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:643–650.
88. Zulian F. New developments in localized scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20:601–607.
89. Li SC, Andrews T, Chen M, et al. Extracutaneous involvement is common in juvenile localized scleroderma and associated with a higher level of perceived disease impact [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(suppl 10).
90. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism

provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;57(2):203–12.

91. Khan MA, Shaw L, Eleftheriou D, et al. Radiologic improvement after early medical intervention in localised facial morphea. *Pediatr Dermatol* 2016;33(2):95–8.

92. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol* 2010;37(1):175–81.

93. Pequet MS, Holland KE, Zhao S, et al. Risk factors for morphea disease severity: a retrospective review of 114 paediatric patients. *Br J Dermatol* 2014;170(4):895–900.

94. Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1151–6.

95. Saxton-Daniels S, Jacobe HT. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol* 2010;146(9):1044–5.

96. Wu EY, Li SC, Torok KS, et al. A28: description of the juvenile localized scleroderma subgroup of the CARRA registry. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:S43–4.

97. Lis-Święty A, Brzezińska-Wcisło L, Arasiewicz H). Neurological abnormalities in localized scleroderma of the face and head: a case series study for evaluation of imaging findings and clinical course *Int J Neurosci*. 2017;127(9):835-839.

98. Kaya M, Sel Yilmaz C, Kurtaran H, et al. Chronologic presentation of a severe case of progressive hemifacial atrophy (Parry-Romberg syndrome) with the loss of an eye. *Case Rep Otolaryngol* 2014;2014:703017.

99. Strauss RM, Bhushan M, Goodfield MJ. Good response of linear scleroderma in a child to ciclosporin. *Br J Dermatol*. 2004;150:790-2.

100. Kister I, Inglese M, Laxer R, et al. Neurologic manifestations of localized scleroderma. A case report and literature review. *Neurology* 2008;71:1538–45.

101. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A, Revuz J. Internal involvement in localized scleroderma. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73:241-5.

102. De P, Lloyd HJ, Rashid AM, Anstey AV. Morphea presenting shortly after the onset of Schmidt's syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:168-9.

103. Baildam EM, Ennis H, Foster HE, Shaw L, Chieng AS, Kelly J, Herrick AL, Richards HL. Influence of childhood scleroderma on physical function and quality of life. *J Rheumatol* 2011; 38:167–173.

104. Orzechowski NM, Davis DM, Mason TG 3rd, Crowson CS, Reed AM. Health-related quality of life in children and adolescents with juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009;48:670–672.

105. Das S, Bernstein I, Jacobe H. Correlates of self-reported quality of life in adults and children with morphea. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:904–910.

106. Palmero ML, Uziel Y, Laxer RM, Forrest CR, Pope E. En coup de sabre scleroderma and Parry–Romberg syndrome in adolescents: surgical options and patient-related outcomes. *J Rheumatol* 2010; 37:2174–2179.

107. Sautereau N, Daumas A, Truillet R, Jouve E, Magalon J, Veran J, Casanova D, Frances Y, Magalon G, Granel B. Efficacy of autologous microfat graft on facial handicap in systemic sclerosis patients. *Plastic Reconstr Surg Global Open* 2016; 4:660.

108. Magalon J, Daumas A, Veran J, Magalon G, Rossi P, Granel B, Sabatier F. Autologous adipose tissue-derived cells: are we talking about adipose derived stem cells, stromal vascular fraction, or Coleman fat grafting? *Cell Transplant* 2015; 24:2667–2668.

109. Baildam EM, Ennis H, Foster HE, Shaw L, Chieng AS, Kelly J, Herrick AL, Richards HL. Influence of childhood scleroderma on physical function and quality of life. *J Rheumatol.* 2011; 38:167-73.

110. Johnson W, Jacobe H. Morphea in adults and children cohort II: patients with morphea experience delay in diagnosis and large variation in treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):881-9.

111. Hawley DP, Baildam EM, Amin TS, et al. Access to care for children and Young people diagnosed with localized scleroderma or juvenile SSc in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1235–9.

112. Agresti A. *An Introduction to Categorical Data Analysis* 2007; 2nd Edition, New York: John Wiley & Sons.

113. Monteiro JMP, Esperança P, Fernandes G et al. Sociedade Internacional de Cefaleias. *Classificação Internacional de Cefaleias* 3ª ed. versão beta. Tradução Portuguesa. Sinapse 2014; 14(2).

114. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Clinical features of childhood localized scleroderma in an incidence cohort. *Rheumatology* 2011;50:1865-186.
115. Beltramelli M, Vercellesi P, Frasin A, Gelmetti C, Corona F. Localized Severe Scleroderma: A Retrospective Study of 26 Pediatric Patients. *Pediatric Dermatology* 2010; 27 (5):476–480.
116. Mertens JS, Seyger MM, Kievit W, Hoppenreijns EP, Jansen TL, van de Kerkhof PC, et al. Disease recurrence in localized scleroderma: a retrospective analysis of 344 patients with paediatric or adult-onset disease. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):722–8.
117. Polcari I, Moon A, Mathes EF, Gilmore ES, Paller AS. Headaches as a presenting Symptom of linear Morphea en Coupe de Sabre. *Pediatrics* 2014; 134(6):e1715-1719.
118. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):335–347.
119. De Somer L, Morren MA, Muller PC, Despontin K, Jansen K, Lagae L, Wouters C. Overlap between linear scleroderma, progressive facial hemiatrophy and immune-inflammatory encephalitis in a paediatric cohort. *Eur J Pediatr.* 2015;174(9):1247-54.
120. Menascu S, Padeh S, Hoffman C, Ben-Zeev B. Parry-Romberg syndrome presenting as status migrainosus. *Pediatr Neurol.* 2009;40 (4):321–323.
121. Tolkachjov SN, Patel NG, Tollefson MM. Progressive hemifacial atrophy: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10:39.
122. Chiu YE, Vora S, Kwon EK, Maheshwari M. A significant proportion of children with morphea en coup de sabre and Parry-Romberg syndrome have neuroimaging findings. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(6):738-48.
123. Rosario C, Garelick D, Greenberg G, Chapman J, Shoenfeld Y, Langevitz P. Plaque morphea with neurological involvement— an extraordinary uncommon presentation. *Clin Rheumatol* 2015; 34:597–601.
124. Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins GC, Vittadello F, Alpigiani MG, Alessio M, Paradisi M, Woo P, Zulian F. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1311–1314.
125. Foeldvari I. New Developments in Juvenile Systemic and Localized Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am.* 2013; 39: 905–920.

126. Vierra E, Cunningham BB. Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18:210-25.

127. Lis-Święty A, Skrzypek-Salamon A, Ranosz-Janicka I, Brzezińska-Wcisło L. Localized scleroderma: clinical and epidemiological features with emphasis on adulthood versus childhood onset disease differences. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1595-1603.

128. Aberastury A. (Org.). *Adolescência*. 1983; 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas.

129. Outeiral J. O. *Adolescer: estudos sobre adolescência*. 1994. Porto Alegre: Artes Médicas.

130. Kroft EB, de Jong EM, Evers AW. Psychological distress in patients with morphea and eosinophilic fasciitis. *Archives of Dermatology* 2009;145:1017–1022.

131. Takeda A, Akimoto M, Hayashi K, et al. Surgical management of breast deformity in a young patient with localized scleroderma: a case report and literature review. *Aesthet Surg J*. 2013;33(5):691-7

132. Chkadua TZ. Elimination of deformation of right side of face and auricle in the patients with hemiatrophy. *Clinical-psychological aspects. Stomatologija (Mosk)*. 2010;89(4):41-6.

133. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR et al. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000; 136:91–5.

134. Blaszczyk M, Krolicki L, Krasu M, Glinska O, Jablonska S. Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol*. 2003;30:1997---2004.

APÊNDICES

APÊNDICE A: TCLE



Universidade de Brasília

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto “**Avaliação do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes juvenis diagnosticados com esclerodermia localizada (ou morfeia) no ambulatório de Dermatopediatria do HUB nos últimos 10 anos**”, que será realizada sob coordenação e orientação do Profa. Dra. ~~Izelda~~ Maria Carvalho Costa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

O objetivo desta pesquisa é: avaliar aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais dos pacientes diagnosticados com esclerodermia localizada no serviço de saúde do DF, além avaliar o intervalo do início dos sintomas até o diagnóstico e sua repercussão sobre a capacidade funcional e a estética.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação será através do preenchimento do questionário “Folha de Evolução – Esclerodermia Localizada Juvenil” e da análise do seu prontuário médico do HUB na data combinada da sua consulta ambulatorial com um tempo estimado para sua realização: 30 minutos. Informamos que o(a) Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no setor da saúde, podendo, inclusive, ser publicados posteriormente em revistas científicas. Os roteiros respondidos ficarão sob a guarda do coordenador da pesquisa.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa. Caso o(a) senhor(a) tenha alguma dúvida sobre a pesquisa, estamos à disposição para quaisquer esclarecimentos

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura

Brasília, ___ de _____ de _____

Mais informações:

Ambulatório de Dermatologia - HUB - Telefone (61) 3448 5352

~~Izelda~~ Maria Carvalho Costa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – Telefone ~~(061) 3107~~ 1918

APÊNDICE B: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA



SERVIÇO DE DERMATOLOGIA / REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA

FOLHA DE EVOLUÇÃO ESCLERODERMIA LOCALIZADA JUVENIL						
Nome:			Registro:			
Data:			Idade:			
Data do diagnóstico:			Início dos sintomas:			
Forma:						
<input type="checkbox"/> Placas ou circunscrita => <input type="checkbox"/> Superficial <input type="checkbox"/> Profunda						
<input type="checkbox"/> Linear <input type="checkbox"/> Golpe de sabre <input type="checkbox"/> Hemiatrofia facial progressiva (Parry-Romberg)						
<input type="checkbox"/> Generalizada <input type="checkbox"/> Panesclerótica						
Área acometida:						
<input type="checkbox"/> Couro cabeludo <input type="checkbox"/> face <input type="checkbox"/> cervical <input type="checkbox"/> tórax <input type="checkbox"/> abdome <input type="checkbox"/> dorso						
<input type="checkbox"/> Nádegas <input type="checkbox"/> MSD <input type="checkbox"/> MSE <input type="checkbox"/> MID <input type="checkbox"/> MIE						
<input type="checkbox"/> Outras áreas:						
Outras manifestações:						
<input type="checkbox"/> Contratura articular			<input type="checkbox"/> Anel lilás; localização:			
<input type="checkbox"/> Acometimento SNC						
<input type="checkbox"/> FAN: título			padrão		<input type="checkbox"/> Fator reumatoide	
<input type="checkbox"/> Anticorpos						
Medicamentos sistêmicos:						
<input type="checkbox"/> Metotrexate:		Início:	Término:	<input type="checkbox"/> Ac fólico:		
Efeito colateral:						
<input type="checkbox"/> Prednisona:		Início:	Término:	<input type="checkbox"/> CaCo3/ vit D3:		
Efeito colateral:						
Outros medicamentos sistêmicos:						
<input type="checkbox"/> Tópicos: <input type="checkbox"/> Tacrolimus <input type="checkbox"/> Corticoide						
<input type="checkbox"/> Fototerapia: Início:		Término:		No de sessões:		
Evolução:						
Data:			Laboratório:			
Hb	Ht	GL	urea	eos	lipf	plaq
Glic	CKt	ur	cr	VHS	PCR	ca
Alb	TGO	TGP	ggt	Fal	TSH	T4I
Outros:						
Exame físico: Peso: Kg, Estatura: cm						
Pele:						
Articulações:						
Neurológico:						
Outros:						
Hipótese diagnóstica:						
Conduta:						

Residente/Acadêmico

Preceptor

ANEXOS

ANEXO A: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes juvenis diagnosticados com esclerodermia localizada (ou morfeia) no ambulatório de Dermatopediatria do HUB nos últimos 10 anos

Pesquisador: izelda maria carvalho costa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58314716.9.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.708.462

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, retrospectivo e quantitativo sobre aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes com diagnóstico de esclerodermia localizada estabelecida na infância e adolescência. O grupo amostral utilizado será formado de pacientes diagnosticados no ambulatório de dermatopediatria do Hospital Universitário de Brasília nos últimos 10 anos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes infanto-juvenis diagnosticados com esclerodermia localizada juvenil no serviço de saúde do DF e avaliar o intervalo do início dos sintomas até o diagnóstico e sua repercussão sobre a capacidade funcional e a estética dos indivíduos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A metodologia aplicada não oferecerá riscos aos voluntários da pesquisa e por se tratar de uma patologia rara e cujo diagnóstico precoce é muito importante para o prognóstico. E, considerando que será objeto de análise dos pesquisadores demonstrar a importância do diagnóstico precoce

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA



Continuação do Parecer: 1.708.462

na morfeia e de realçar características clínicas e laboratoriais como pistas de diagnóstico, pode-se afirmar que os pesquisadores poderão contribuir com melhor entendimento da morfeia, fornecendo informações adicionais sobre diagnóstico e prognóstico, o que poderá desenvolver terapias adequadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante pelos aspectos relativos ao objeto de estudo da pesquisa e por envolver acadêmicos de medicina da Universidade de Brasília (UnB). No âmbito do projeto, no que se refere às ciências médicas, os estudantes terão a chance de aprofundar os conhecimentos sobre epidemiologia, métodos de pesquisa, estatística e aspectos clínicos e laboratoriais da esclerodermia localizada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto encontra-se bem instruído com TCLE adequado, critérios de inclusão e exclusão, riscos e benefícios bem estabelecidos..

Recomendações:

Atualizar o cronograma de execução do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que o projeto encontra-se bem instruído e de acordo com as normas 466/2012 do CNS e sistema CEP/Conep o parecer, salvo melhor juízo do colegiado, é pela aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB. Após apresentação do parecer do Relator(a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado por unanimidade, com a recomendação de atualização do cronograma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA



Continuação do Parecer: 1.708.462

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_704960.pdf	26/07/2016 17:52:22		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	26/07/2016 17:52:12	izelda maria carvalho costa	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	07/06/2016 21:28:36	izelda maria carvalho costa	Aceito
Outros	carta_de_encaminhamento.pdf	07/06/2016 21:27:28	izelda maria carvalho costa	Aceito
Outros	termo_de_responsabilidade.pdf	07/06/2016 21:26:17	izelda maria carvalho costa	Aceito
Outros	termo_de_ciencia.pdf	06/06/2016 22:28:44	izelda maria carvalho costa	Aceito
Outros	termo_de_concordancia.pdf	06/06/2016 22:27:57	izelda maria carvalho costa	Aceito
Outros	curriculo_renata.pdf	06/06/2016 22:15:04	izelda maria carvalho costa	Aceito
Outros	curriculo_luciano.pdf	06/06/2016 22:14:41	izelda maria carvalho costa	Aceito
Outros	curriculo_julio.pdf	06/06/2016 22:13:48	izelda maria carvalho costa	Aceito
Outros	curriculo_izelda.pdf	06/06/2016 22:13:34	izelda maria carvalho costa	Aceito
Outros	curriculo_amanda.pdf	06/06/2016 22:13:16	izelda maria carvalho costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	06/06/2016 22:11:50	izelda maria carvalho costa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	26/04/2016 19:06:34	izelda maria carvalho costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 01 de Setembro de 2016

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br