

"COLAGENOSSES E APARELHO DIGESTIVO" *

ENNIO BARCELLOS FERREIRA **

O conceito de colagenoses, introduzido em patologia por Klemperer, Pollack e Baehr (Klemperer, 1952), permitiu a interpretação de inúmeros quadros mórbitos que, afetando difusamente o tecido conjuntivo, apresentavam um caráter sistêmico de extraordinário polimorfismo clínico.

Contando com universal e entusiástica aceitação, os limites dêste grupo nosológico ampliaram-se extraordinariamente, com a inclusão de enfermidades as mais diversas: doença sérica tromboangeite obliterante, púrpura/anafilactoide, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome de Marfan, hipertensão maligna, úlcera péptica, enterite regional, colite ulcerosa, etc. A pouco e pouco, entretanto, foram dissipando-se as dúvidas, estabelecendo-se a concordância e limitando-se o número das colagenoses, segundo um critério mais restrito (Tarnopolsky, 1964).

As doenças do colágeno caracterizam-se pelas seguintes particularidades: localização no tecido conjuntivo e a universalidade dêste tecido de origem mesenquimática, justifica a proteiforme exteriorização clínica; alterações inflamatórias e distrófico-degenerativas que têm como máxima e típica expressão, a necrose fibrinóide; manifestações múltiplas e graves, com acometimento específico e predominante, segundo a colagenose, de um determinado setor do organismo; evolução através de surtos agudos, intercalados com períodos de acalmia, às vezes espontâneos. São na atualidade, consideradas, por sua patogenia, como doenças autoimunes (Mackay e Burnet, 1965) e em relação à febre reumática, ao menos a cardite teria sua perpetuidade vinculada a êste mecanismo.

Praticamente, há concordância entre os autores, na distribuição das colagenoses em dois grupos (Barcellos Ferreira, E., 1965).

Colagenoses	{	Enfermidades reumáticas	{	Febre reumática	
				Artrite reumatóide (poliartrite crônica evolutiva)	
	{	Enfermidades parareumáticas	{	Lupus eritematoso disseminado	
				Poliarterite nodosa	
				{	Grupo esclerodérmico
				{	Grupo esclerodérmico

* Trabalho da 2.ª Clínica Médica (Serviço do Prof. Alvaro Barcellos Ferreira) da Faculdade de Medicina da UFRGS.

** Professor Adjunto e Docente Livre de Clínica Médica.

Nos últimos anos, as collagenoses vêm apresentando um aumento real ou aparente, em sua incidência. Em recente revisão que efetuamos na 37.^a Enfermaria da Santa Casa (2.^a Clínica Médica da F. M. da UFRGS — Serviço do Prof. Alvaro Barcellos Ferreira), foram constatados 214 casos de doenças difusas do colágeno, entre 2370 enfermos hospitalizados (quadro n.º 1). Correspondendo a 9% entre tôdas as enfermidades, tal incidência constitui um fato alarmante, pela morbidade e mortalidade das mesenquimopatias. Neste total de casos (214), predominou nitidamente, por sua frequência, a febre reumática (111 pacientes — 51%). A artrite reumatóide participou com, praticamente, uma quarta parte dos casos (55 ou seja 26%). Seguiu-se por ordem de frequência, o lupus eritematoso disseminado com 25 casos (12%), situando-se após, a esclerose sistêmica progressiva (14 casos — 6,6%), a poliarterite nodosa (6 enfermos — 3,1%) e, em mínima proporção, a dermatomiosite (2 pacientes — 0,9%) e a calcinose universal idiopática (1 caso — 0,4%). Resumindo, verificamos quanto à incidência das distintas mesenquimopatias, um franco predomínio do grupo das chamadas enfermidades reumáticas do colágeno que alcançaram um percentual de 77 (Barcellos Ferreira, E., 1966 — Barcellos Ferreira E. e Barcellos Ferreira, A., 1965).

São de fácil reconhecimento, quando sua exteriorização se faz através das formas clínicas chamadas "clássicas ou comuns", em que são manifestações salientes:

— na F.R.: poliarterite aguda migratória, cardite, eritemas, nódulos subcutâneos e coréia.

— na A.R.: poliarterite crônica simétrica, atrofia muscular, áreas cutâneas acrômicas e nódulos reumatóides.

— no L.E.D.: eritema em vespertílio, manifestações músculo-articulares, polioserose, nefropatia e cardite.

— na P.N.: estado febril caquetisante, manifestações músculo-articulares, vasculopatia generalizada com nódulos sub-cutâneos perivasculares, polineurite, insuficiência renal com hipertensão nefrótica e dispnéia asmatiforme.

— na E.S.P.: fenômeno de Raynaud, esclerose cutânea, fácies de múmia, mão em garra, úlceras tróficas, esofagopatia e fibrose pulmonar intersticial.

— na D.: eritema heliotrópico, miosite, alopecia, miocardite, hepatoesplenomegalia.

— na C.U.I.: miosite, com nódulos sub-cutâneos calcáreos fistulizados e ulcerados, hepatoesplenomegalia.

Surgem dificuldades para sua identificação, frente às formas clínicas designadas como:

— particulares, em que se destaca, no quadro mórbido, a sintomatologia decorrente de uma determinada visceropatia, como por exemplo, a forma coréica e a cardíaca (infantil) na F.R.; a síndrome de Felty (esplenomegalia com leucopenia) na A.R.; a síndrome de Dugherty (nefropatia com intensas manifestações clínicas) no L.E.D.; formas anodulares (de frequência elevada) e pulmonares na P.N.; formas edematosas na E.S.P. e a poiquilodermia na D.

— atípicas, em que a collagenose se inicia com sintomas sugestivos de outra enfermidade; em particular no L.E.D., são frequentes os começos como uma púrpura trombocitopênica idiopática, uma anemia hemolítica autoimune, um quadro septicêmico, etc.

— mistas ou imbricadas, em que há associação ou coexistência de duas enfermidades do colágeno, bem caracterizadas (L.E.D. e P.N., F.R. e P.N. etc.).

— transicionais, em que a doença se manifesta, inicialmente, como uma determinada collagenose e no curso de sua evolução adquire típicos elementos de outra (A.R. e L.E.D.).

— indiferenciadas, em que os sintomas de mais de uma das collagenoses se entrelaçam e confundem, impedindo uma segura individualização.

As manifestações digestivas das distintas collagenoses que segundo Haubrich (1965) atingiram no Henry Ford Hospital, em estatística de Couris, a incidência de 5,8% (entre 342 enfermos) e que para Siurala (1965) em 71 pacientes elevaram-se à cifra de 50% (incluindo a coexistência de síndrome de má absor-

ção em 7 doentes), costumam ser discretas e benignas nas formas clássicas, intensas e graves nas formas particulares e atípicas. Podem ser precoces e, até mesmo, preceder as manifestações características da collagenose, traduzir-se no curso de sua evolução ou constituir o ato final que encerra o trágico drama vivido em alguns meses ou vários anos pelo collagenopata. Suas exteriorizações, dentro de grande variabilidade, fazem-se através de uma:

— síndrome dolorosa, conseqüente a lesões vasculares (arterite apendicular, cística, hepática, mesentérica, etc.), à irritação de plexos nervosos ou a um processo de periviscerite; sua gradação é variável indo desde as simples enteralgias até às crises dolorosas intensas que simulam uma apendicite, colecistite, etc.

— síndrome dispéptica, com sintomas gastrointestinais as mais das vezes inespecíficos e representados por náuseas, vômitos, plenitude gástrica, diarreia ou constipação, etc.

— síndrome icterícia, em que ocorre uma icterícia hepática, predominantemente do tipo hépatocelular, por hepatite alérgica ou autoimune.

— síndrome hemorrágica, conseqüente à ulceração e enfartes do tracto digestivo e que muitas vezes se constituem, por sua copiosidade, em causa de morte.

— síndrome peritoneal, determinada por reações inflamatórias, localizadas ou difusas, da serosa peritoneal e responsável pela instalação de quadros de abdômens agudos médicos; havendo perfurações viscerais manifesta-se a bem característica síndrome de perfuração de víscera ôca.

Verifica-se, assim, que, se as manifestações digestivas das collagenoses não alcançam, por sua freqüência, a expressão dos quadros músculo-esqueléticos, cárdio-vasculares e cutâneos, revestem-se de extraordinária importância por suas exteriorizações — que trazem, muitas vezes, problemas diagnósticos de difícil interpretação — e por suas conseqüências — pois podem ser as responsáveis, em muitos casos, pelo êxito letal.

Consideraremos, a seguir, as mani-

festações digestivas em cada uma das doenças do colágeno.

FEBRE REUMÁTICA

Os sintomas relacionados com o aparelho digestivo na F.R., foram por nós (Barcellos Ferreira, E., 1962) verificados em 15% dos enfermos e atribuídos à vascularite reumática e à participação da serosa peritoneal, no processo flogístico sistêmico, com periviscerite. Observamos, então, no quadro clínico desta collagenose: náuseas, vômitos, pêsso epigástrico, dores abdominais e distúrbios do trânsito intestinal com predominância dos fenômenos diarréicos.

A ocorrência das manifestações digestivas é bem mais freqüente na fase aguda da F.R., em que são intensas e generalizadas as reações inflamatórias. É nesta enfermidade que mais comumente se verificam as crises dolorosas agudas pseudoapendiculares da síndrome peritoneal pois as lesões desta serosa vão desde a simples congestão até a exsudação serofibrinosa, hemorrágica e, mesmo, purulenta (Villamil e Mancini, 1959). Ao exame histopatológico, constata-se congestão vascular com infiltrados linfoplasmocitários na túnica média e na adventícia, encontrando-se um tecido conjuntivo de tipo edematoso, com focos de degeneração fibrinóide e nódulos de Aschoff.

Pode haver a inflamação aguda do fígado, e nós a encontramos numa incidência de 7%, ocasionando a insuficiência hepatocítica com a instalação de icterícia do tipo hepático-hiperbilirrubinemia com B.D. inferior a 70% da B.T., colesterolemia total normal ou ligeiramente diminuída, redução do colesterol esterificado, fosfatase alcalina em seus níveis habituais, transaminase glutâmico purúvica aumentada, provas de labilidade coloidal das proteínas plasmáticas (Hanger, timol e Kunkel) positivas, aumento da precipitação do Argirol, positividade do teste de Wuani, aumento das taxas de ferro sérico, colinoesterase diminuída, hipoprotrombinemia, bilirrubinúria e urobilinúria (Barcellos Ferreira, E. 1962, Barcellos Ferreira, E., 1966A e Barcellos Ferreira, E., 1967).

A comprovação laboratorial da F.R.,

faz-se, em particular, pela determinação das mucoproteínas (acima de 4 mgs de tirosina ou 100 mgs%), proteinograma (aumento excessivo da fração alfa 2 nos surtos agudos e da gamaglobulina na fase crônica), proteína C. reativa (3 pesquisas negativas, nas 2 primeiras semanas, praticamente excluem o diagnóstico da colagenose, exceto na coréia reumática) e antiestreptolisina 0 (aumento persistente, acima de 400 unidades Todd, após a 2.^a semana de exteriorização dos sintomas).

ARTRITE REUMATÓIDE

A participação do aparelho digestivo no quadro clínico da A.R. é bastante inexpressiva, restringindo-se a sintomatologia, quase que exclusivamente, à anorexia e constipação (Barcellos Ferreira, E., 1959).

Tratando-se, no entanto, de enfermidade crônica e consumptiva assiste-se, com relativa frequência, à ocorrência de síndromes carenciais várias que podem estar relacionadas com a própria A.R. — embora faltem alterações específicas inquestionáveis da colagenose ao nível do tracto digestivo — ser, puramente, a tradução de deficiências nutritivas de origem alimentar ou, ainda para alguns, depender de causas iatrogênicas.

Para Siurala (1965), as alterações morfológicas no intestino delgado, com concomitante má absorção intestinal, são de particular interesse e, em todos os seus casos, constatou na mucosa, grande número de linfócitos e plasmócitos que constituem o sítio de produção de anticorpos. Considera, então, que a ocorrência destas células representaria o primeiro sinal de uma resposta imunológica da mucosa gastrointestinal.

A hépatomegalia, embora com mínima ou nula expressão clínico-humoral, tem frequência geralmente elevada na A. R. juvenil ou enfermidade de Still, forma clínica em que a artrite inicial pode ser mono ou oligoarticular. É, contudo, habitual nesta eventualidade, a verificação de alterações histológicas inespecíficas, representadas por infiltrados linfo-plasmocitários e por vezes, fibrose dos espaços porta. Mais significativa é a verificação de amiloidose

que, muitas vezes apresenta-se com caráter generalizado, sendo a A.R., atualmente, considerada como a principal causa de amiloidose secundária.

É, igualmente, comum a ~~hepatomegalia~~ ^{hepatomegalia}, nas chamadas formas ~~malignas~~ ^{malignas} ou artrite reumatóide generalizada. Acompanhando-se de manifestações cardíacas, pulmonares renais e outras lesões viscerais, tem prognóstico grave, pois o óbito ocorre em poucos meses.

A icterícia, por hepatite autoimune, é excepcional.

Laboratorialmente utilizam-se, para confirmação diagnóstica, as reações sorológicas que visam identificar no sangue dos enfermos, um anticorpo circulante, o chamado fator reumatóide. Assim, o teste do latex polistirene dá uma positividade em torno de 85%, sendo a porcentagem bem menor nas formas recentes e nas juvenis. A reação de Waaler-Rose, de técnica bastante mais difícil, equivale-se, em sensibilidade, com o latex e é índice da enfermidade quando seu resultado expressa títulos diferenciais superiores a 16. O proteinograma, por sua vez evidencia hipergamaglobulinemia.

LUPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO

As manifestações digestivas do L.E. D., que observamos em 45% dos nossos lúpicos (Barcellos Ferreira, E., 1965 A) — cifra praticamente coincidente com a referida por Houli e Rezek (1965) —, caracterizam-se, como os demais sintomas da colagenose, pela grande variabilidade em sua exteriorização.

Revestindo-se de gravidade, em alguns casos, pela ocorrência de hemorragias digestivas copiosas ou repetidas (11% de nossos enfermos) — e a verificação de uma hemorragia digestiva, particularmente em pessoas do sexo feminino, sem história de enfermidade gastroenterológica prévia e sem base orgânica justificativa deve, sempre, induzir à investigação do L.E.D. — resumem-se na maioria das vezes, a sintomas dispépticos banais.

Quadros tradutores da síndrome dolorosa e peritoneal são relativamente frequentes, manifestando-se, então, por cólicas biliares e apendiculares, perihepati-

te e periesplenite, enfartes intestinais com possíveis perfurações, etc. Como, entretanto, costumam incidir em plena vigência dos sintomas lúpicos, torna-se mais fácil sua identificação e vinculação nosológica.

A hépatomegalia esteve presente na quarta parte de nossos casos, acompanhando-se de icterícia leve, do tipo parenquimatoso, em somente 11% dos doentes.

Menção especial deve aqui ser feita à hepatite lúpóide que Mackay e Burnet (1965) definem como uma hepatite crônica ativa acompanhada pela positividade das células LE e, ocasionalmente, por sintomas dúbios de L.E.D. (artralgias, exantema, nefropatia, anemia hemolítica, etc.). Parece representar um traço de união entre a hepatite crônica ativa e o L.E.D.: alguns casos se comportam sempre como hepatite progressiva evoluindo para a cirrose postnecrótica, enquanto que outros apresentam tantas manifestações gerais que se tornam indistinguíveis do L.E.D. típico.

Por fim, têm sido mencionados casos de pancreatite aguda com hiperamilasemia que são, entretanto, excepcionais e vinculados à arteriolite pancreática e, também, à corticoterapia.

O diagnóstico laboratorial fundamenta-se, particularmente, na constatação de: leucopenia, disproteinemia, positividade das células LE e do fator antinuclear pesquisado pela imunofluorescência e pela intradermoreação com leucócitos homólogos.

POLIARTERITE NODOSA

Os sintomas decorrentes do tubo digestivo enriquecem sobremodo o quadro clínico da poliarterite nodosa e ultrapassam, em muito, por sua frequência — que para Spigel supera aos 60% — as collagenoses anteriormente citadas.

Drake e col. (1965), ressaltando a constatação de trombozes mesentéricas em 16 de 21 poliarteríticos autopsiados, estabelecem três modalidades de exteriorização da conjuntivopatia em sua localização abdominal:

— de tipo agudo: com início súbito, evolução rápida e prognóstico reservado, manifestando-se como perfuração de úl-

cera gastrointestinal, hemorragia intra-abdominal, hematemese ou melena, enfarte mesentérico ou esplênico, apendicite ou colescistite agudas e mais raramente, pancreatite aguda.

— de tipo subagudo: com início mais atenuado, evolução mais prolongada e prognóstico mais favorável, traduzindo-se principalmente pelo comprometimento hepato-esplênico; instala-se, assim, uma hepatomegalia assintomática ou acompanhada de um quadro clínico de hepatite com icterícia ou uma esplenomegalia sem deformação e, habitualmente, dolorosa em consequência da periesplenite.

— de tipo crônico: com início insidioso, evolução arrastada e prognóstico benigno, caracterizando-se por sintomas dispépticos e dolorosos que, embora atenuados são, praticamente, constantes.

Os elementos laboratoriais da P. N. são inconstantes e de relativa expressividade, salientando-se a leucocitose com eosinofilia, a disproteinemia e a existência de uma crioglobulina que migra com a gamaglobulina (Barcellos Ferreira, E., 1963).

ESCLEROSE SISTÊMICA PROGRESSIVA

As alterações do aparelho digestivo na E.S.P. ocupam posição de realce e de grande interesse, por sua elevada frequência — 55% de casos sintomáticos nos enfermos que observamos (Barcellos Ferreira, E., 1961) — por sua profunda repercussão e, ainda pela ampla extensão que podem atingir as lesões esclerodérmicas.

A esclerostomia é um dos elementos que caracterizam a fácies esclerodérmica: endurecimento e atrofia dos lábios que se afinam e adelgaçam, dificultando o fechamento perfeito da boca e limitando sua abertura, determinando o pregueamento da pele na região orbicular e o aparecimento de fissuras periorais. Nas gengivas, instala-se uma gengivite atrófica, deixando os dentes descobertos. A microglossia, resultante da esclerose e atrofia da língua, pode determinar disartria. A participação do orofaringe pode induzir a distúrbios da deglutição, mais ou menos graves.

A esofagopatia esclerodérmica, des-

crita inicialmente por Ehrmann, em 1903, incide em 10 a 30% dos casos. Mazzei e D'Alotto (1958) ressaltam a existência do esôfago curto adquirido ou braquiesôfago esclerodérmico: a retração fazendo-se no sentido longitudinal encurta o esôfago, havendo ascensão do cárdia para a cavidade torácica, por enfraquecimento da região hiatal. Resultam, os transtornos funcionais, da esclerose parietal que, destruindo as fibras musculares e lesando os plexos nervosos, perturba a contratilidade do órgão. A sintomatologia esofageana caracteriza-se por (Barcellos Ferreira, E., 1962 A):

— disfagia, progressiva, intermitente no início, contínua em períodos mais avançados, quando pode apresentar carácter doloroso; pode ser permanente ou relacionada a determinados alimentos (sólidos). O decúbito também influencia a disfagia que se intensifica na posição horizontal.

— retro-esternalgia — com frequência existe dor retro-esternal, por vezes acompanhada de pirose. Esta sintomatologia está na dependência de um processo de esofagite com ou sem ulceração.

— plenitude — produzida pela estase dos alimentos, em consequência do esvaziamento retardado pela rigidez do esôfago.

— regurgitação e vômitos — de carácter alimentar, sendo no entanto, de observação pouco habitual.

As modificações da esclerose sistêmica progressiva no estômago e intestino não apresentam a mesma significação clínica encontrada nas porções iniciais do tracto digestivo. Relacionam-se, intimamente, com a diminuição da peristaltese e se manifestam por sintomas dispépticos: plenitude gástrica, eructações, pirose e, algumas vezes mesmo, dores post prandiais.

As lesões intestinais podem determinar síndromes de má absorção. Predominam no duodeno e nas primeiras porções do jejuno. A sintomatologia é constituída por epigastralgia, dor periumbelical, meteorismo e vômitos.

Quando o grosso intestino é atingido pela esclerose, costuma haver períodos de constipação intercalados com surtos diarréicos.

Não são de observação corrente as

alterações das glândulas anexas do aparelho digestivo. Citam-se tumefacção parotídeana, fibrose hepática e pancreática, hepatoesplenomegalia, varizes esofageanas e episódios de hematemese.

A serosa peritoneal, como a pleura e o pericárdio, é, praticamente, tocada em todos os casos de escleroedema. Constituem-se, então, ascites mais ou menos volumosas, que se reabsorvem em prazo variável.

Nas outras formas clínicas de esclerose sistêmica progressiva pode, também, participar o peritônio, originando-se bridas e aderências capazes de determinar quadros abdominais obstrutivos.

O elemento laboratorial mais característico é a disproteinemia. Indiscutível é, entretanto, a biópsia de pele e altamente ilustrativa a investigação radiológica do tubo digestivo que pode revelar:

1 — No esôfago

- a) atonia por diminuição da peristaltese
- b) dilatação do esôfago
- c) relêvo mucoso mal definido
- d) estenose do esôfago no 1/3 inferior
- e) regurgitação do conteúdo gástrico
- f) esofagite e/ou imagem de úlcera
- g) esôfago curto adquirido ou braquiesôfago esclerodérmico
- h) obliteração do esôfago acima do cárdia, simulando imagem de carcinoma.

2 — No estômago e intestino

Constituem a atonia e a dilatação, a tradução radiológica de seu comprometimento.

DERMATOMIOSITE

Nesta collagenose, os sintomas digestivos decorrem da lesão das tunicas musculares do tubo digestivo e da vascularite com sua consequente deficiência de irrigação.

Podem então, ocorrer disfagia e regurgitação pelo comprometimento dos músculos faríngeos e esofágicos, ou rela-

xamento esfinteriano com incontinência fecal pela participação do esfíncter anal. Necroses parietais e ulcerações, com possíveis perfurações e hemorragias, são determinadas pela oclusão vascular. Sintomas dispépticos e diarreia sanguinolenta, devidas a ulcerações da mucosa, podem ser observados.

É comum a constatação de hepatomegalia, as mais das vezes discreta, de consistência mole e levemente dolorosa.

Um destaque deve ser feito à coexistência de dermatomiosite e neoplasias. Referem os autores que aproximadamente 15% dos casos de dermatomiosite são expoentes de câncer, sendo que 5% tem neoplasias gastrointestinais. Implica tal conhecimento, na busca sistemática de um câncer oculto, incluindo o digestivo, nos casos de dermatomiosite que se iniciam em idades mais avançadas, pois a extirpação do tumor que geralmente é inicial, pequeno e localizado, traz resultados favoráveis a ambos os processos.

Entre os exames complementares, em que é decisiva a biópsia muscular, salientam-se a disproteinemia, a elevação da TGO, a creatinúria e as características alterações eletromiográficas.

CALCINOSE UNIVERSAL IDIOPÁTICA

É uma entidade extremamente rara, em sua forma idiopática — a calcinose secundária, com frequência é uma complicação da esclerose sistêmica progressiva e da dermatomiosite — pois quando publicamos um caso desta enfermidade (Barcellos Ferreira, E., 1963 A) haviam sido referidas na literatura nacional, unicamente 8 observações.

As manifestações relacionadas com o aparelho digestivo que observamos foram sintomas dispépticos e hepatomegalia.

Como transtornos humorais encontramos disproteinemia, transaminase oxaloacética e mucoproteínas elevadas.

— x —

O tratamento é, naturalmente, o básico das collagenoses, ou seja a corticote-

rapia — excetuando as síndromes hemorrágicas e as formas ulcerosas — complementada pela medicação sintomática ou corretiva de possíveis transtornos hemodinâmicos, hidroeletrólíticos, etc. e por processos cirúrgicos, quando precisamente indicados.

Em suma, as manifestações digestivas que podem sobressair no quadro clínico das mesenquimopatias, equivaler-se às outras manifestações ou manter-se em plano secundário, exigem, sempre, um perfeito conhecimento para que sejam reconhecidas, interpretadas e corrigidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1959): "Estudo clínico da febre reumática". Anais da Fac. Medicina da UFRGS, 19:163.
- 2 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1961): "Esclerose sistêmica progressiva. Estudo clínico" — Tese da Fac. Med. da UFRGS.
- 3 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1962): "Febre reumática. Quadro clínico". Rev. AMRIGS, 6 ((4): 128.
- 4 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1962 A): "Esclerose sistêmica progressiva". Rev. AMRIGS, VI (1): 3.
- 5 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1963): "Síndrome humoral das collagenoses". Prensa Medica Argentina, 50 (16): 991.
- 6 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1963 A): "Calcinose universal idiopática" — Rev. AMRIGS, 7 (2): 89.
- 7 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1965): "Colagenoses" — Rev. Científica CASL, XXVII (n.º especial): 105.
- 8 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1965 A): "Aspectos clínicos do lupus eritematoso disseminado" — Anais da Fac. Med. da UFRGS: 51.
- 9 — BARCELLOS FERREIRA, E. e BARCELLOS FERREIRA, A. (1965): "Manifestaciones cardiovasculares en las collagenosis". — Prensa Medica Argentina, 52 (40): 2582.

- 10 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1966): "Manifestaciones musculoesqueleticas de las collagenosis. Revisión de 214 casos". — Prensa Medica Argentina, 53(26): 1411.
- 11 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1966 A): "La reacción de Jirgl y el test de Wuani (latex) en el diagnóstico diferencial de las ictericias". — Prensa Medica Argentina, 53(36): 1943.
- 12 — BARCELLOS FERREIRA, E. (1967): "La prueba del Argirol en el diagnóstico diferencial de las ictericias. Técnica y resultados". — Anais do IX Congresso Argentino de Gastroenterologia, Mar Del Plata.
- 13 — DRAKE, A. M., Le Feber, E. J. e Patterson, M. (1965): "Collagen disease primarily affecting the gastrointestinal tract". — Am. Journ. Digestive Diseases, 9(12): 872.
- 14 — HAUBRICH, W. S. (1965): "Collagen diseases affecting the digestive system". — em Gastroenterology — Bockus — Ed. W. B. Saunders — 2.^a ed.
- 15 — HOULI, J e REZEK, J. (1965): "Digestive and articular manifestations of collagen diseases. A Study of 55 patients". — Annals of the rheumatic diseases, 24 (1): 52.
- 16 — KLEMPERER, P. (1952): "Seminar on diseases of collagen". — Indiana Association of Pathologists. Transcript by Indiana State Board of Health.
- 17 — MACKAY, I. R. e BURNET, F. M. (1965): "Enfermedades por autoinmunidad". — Ed. Noguer, Madrid.
- 18 — MAZZEI, E. S. e D'ALOTTO, V. (1958): "Las esofagopatias de la esclerodermia. El esofago corto adquirido esclerodermico ou braquiesofago esclerodermico". — Prensa Medica Argentina, 45(1):12.
- 19 — SIURALA, M. e col. (1965): "Digestive tract in collagen diseases". — Acta Medica Scandinavica, 178 (1):13.
- 20 — TARNOPOLSKY, S. (1964): "Reumatismo y collagenopatias". — Ed. Universitaria, B. Aires.
- 21 — VILLAMIL, M. F. e MANCINI, R. E. (1959): "Tejido conectivo y enfermedades del colageno". — Ed. Lopez e Etchegoyen. B. Aires.