

Bloqueio do receptor de leucotrieno CysLT1 em pacientes com fenômeno de Raynaud – evidência capilaroscópica do papel do leucotrieno

Mario Newton Leitão de Azevedo¹, Edda Maria T. Bernardini², Elizabeth F. Salles², Felipe Heinzmann³, Frederico Marcondes³, Tatiana Mello³, Blanca Elena Rios Gomes²

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ação do medicamento inibidor do receptor de leucotrieno CysLT1 (montelucaste) nas alterações vasculares das mãos em pacientes com fenômeno de Raynaud. **Métodos:** Foram selecionadas pacientes com fenômeno de Raynaud secundário à doença inflamatória do tecido conjuntivo, excluindo tabagismo, hipertensão arterial e *diabetes mellitus*. As pacientes mantiveram a medicação prévia e iniciaram o uso de montelucaste 10 mg/dia por 60 dias. Foi realizada capilaroscopia periungueal dos dedos das mãos antes do uso da medicação e após 30 e 60 dias. A análise estatística foi feita por meio de porcentagem, média, desvio-padrão e teste exato de Fisher, com intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Foram estudadas cinco pacientes mulheres, brancas, com fenômeno de Raynaud secundário a doenças do tecido conjuntivo, das quais três apresentavam esclerodermia e duas apresentavam doença mista do tecido conjuntivo. A média de idade foi de $42,4 \pm 12,4$ anos, e a média de tempo de doença foi de $9,6 \pm 4,8$ anos. As pacientes estavam em uso de até 20 mg/dia de prednisona (pacientes com doença mista do tecido conjuntivo), nifedipina, pentoxifilina. As medicações foram mantidas. Após o uso de inibidor de receptor de leucotrieno por dois meses, o controle com capilaroscopia ungueal demonstrou diminuição do edema e da palidez e normalização do número, tamanho e distribuição dos capilares. **Conclusão:** O uso do montelucaste modificou as alterações capilares observadas na capilaroscopia periungueal de pacientes com fenômeno de Raynaud.

Palavras-chave: doença de Raynaud, antagonistas de leucotrienos, terapêutica, leucotrienos.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Em uma observação episódica sobre o uso de inibidor de receptor de leucotrieno CysLT1 (montelucaste) em uma paciente com asma brônquica secundária ao uso de aspirina e com fenômeno de Raynaud trifásico, observou-se o desaparecimento da doença respiratória e dos sinais e sintomas vasculares e a normalização dos achados capilaroscópicos do leito ungueal das mãos.¹

No fenômeno de Raynaud sobressai a anormalidade de regulação vascular, em que se observa espasmo de microcirculação, edema e infiltração celular.²⁻⁴ Várias substâncias

participam, direta ou indiretamente, do processo de vasoconstrição – os leucotrienos, com participação ativa, agem por meio de receptores e também aderindo às células endoteliais, e são potentes broncoconstritores e vasoconstritores.⁵

Estabeleceu-se, então, um projeto de pesquisa sobre o uso de montelucaste em pacientes com doença inflamatória do tecido conjuntivo e fenômeno de Raynaud de difícil controle, com exame de capilaroscopia antes e depois do uso da medicação. O objetivo do projeto foi avaliar se o uso de inibidor de leucotrieno, em pacientes com fenômeno de Raynaud, é capaz de modificar a característica anormal do campo capilaroscópico do leito ungueal.

Recebido em 22/02/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Comitê de Ética: HUCFF-UFRJ, nº 032/99.

Serviço de Reumatologia do Hospital Clementino Fraga Filho e Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro – HUCFF/UFRJ.

1. Professor-Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

2. Professora-Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRJ

3. Médico, Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – HUCFF/UFRJ

Correspondência para: Mario Newton Leitão de Azevedo. Av. Lineu de Paula Machado, 850/604 – Lagoa. CEP: 22470-040. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Email: mnazevedo@uol.com.br

O estudo foi realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro – HUCFF-UFRJ, de forma aberta, observacional, não randomizada, prospectiva, em um grupo reduzido de pacientes com fenômeno de Raynaud trifásico e com doença inflamatória sistêmica de origem imunológica. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF-UFRJ. Os pacientes fizeram uso de um comprimido de montelucaste (10 mg) por dia durante dois meses. Essa droga é utilizada no tratamento de asma brônquica e apresenta baixo índice de efeitos colaterais. Os pacientes foram instruídos acerca da medicação e orientados a procurar os pesquisadores, caso necessário. Todos assinaram termo de consentimento esclarecido e encontravam-se em uso de medicamentos para controle das doenças básicas, que não foram suspensos. O requisito essencial para participar da pesquisa era diagnóstico de doença inflamatória do tecido conjuntivo, tratamento por mais de um ano e fenômeno de Raynaud com crises repetidas, de difícil controle.

Os pacientes foram avaliados por capilaroscopia periungueal dos dedos das mãos para a caracterização das alterações capilares encontradas no fenômeno de Raynaud. Os exames foram realizados por dois observadores, com intervalos de 30 dias. Os critérios de melhora pela capilaroscopia foram: diminuição das alterações da forma e da função capilar por meio da avaliação da diminuição da vasoespasticidade reconhecida pela alteração dos ramos capilares; aumento do número de alças por campo estudado; e regressão de edema, forma, coloração do campo, distribuição e tamanho dos capilares.³

Foram incluídas no estudo, de acordo com a ordem de chegada para a consulta médica, pacientes do gênero feminino com fenômeno de Raynaud de difícil controle, independente da doença básica, do tempo de doença e dos medicamentos em uso. Foram excluídas as pacientes tabagistas, com hipertensão arterial e *diabetes mellitus*. Com relação à terapia, manteve-se a prescrição médica em uso. As pacientes foram encaminhadas para realização de capilaroscopia periungueal, com os cuidados necessários, e novos exames foram marcados para 30 e 60 dias. Iniciou-se o uso de inibidor de montelucaste, 10 mg/dia, além da medicação já em uso. O tempo total de uso da medicação foi de 60 dias, devido à observação inicial do uso do inibidor do receptor de leucotrieno e da melhora na paciente com asma e síndrome vascular. Os resultados foram avaliados levando-se em conta somente a modificação da morfologia dos capilares ao exame capilaroscópico após o uso do inibidor de ação de leucotrieno, e não sendo considerados a evolução clínica, o diagnóstico, o tempo de doença, as medicações em uso e os exames laboratoriais. A análise estatística foi realizada por meio do cálculo da média, desvio-padrão, porcentagem e do teste exato de Fisher. Considerou-se intervalo de confiança de 95%, e significância estatística quando $P < 0,05$.

O exame capilaroscópico foi realizado por dois pesquisadores em aparelho de capilaroscopia periungueal, Wild M3C, em temperatura ambiente de 25 °C. Foram avaliadas cinco pacientes, brancas, com média de idade de $42,4 \pm 12,4$ anos, tempo de doença $9,6 \pm 4,8$ anos, com fenômeno de Raynaud secundário a esclerodermia sistêmica³ e doença mista do tecido conjuntivo.² As pacientes faziam uso de medicação

Tabela 1

Modificação das alterações capilaroscópicas do leito ungueal das mãos antes e depois do uso do inibidor de montelucaste em pacientes com fenômeno de Raynaud (n = 5)

Leito ungueal	Antes do montelucaste			Depois do montelucaste		
	Presença	Ausência	P	Presença	Ausência	P
Palidez	77,3% (4)	22,7% (1)	0,009	22,7% (0)	77,3% (5)	0,009
Edema	100% (5)	0% (0)	0,001	0% (0)	100% (5)	0,001
Capilares	Normal	Anormal	P	Normal	Alterado	P
Número	22,7% (2)	77,3% (3)	0,009	100% (5)	0% (0)	0,001
Tamanho	22,7% (2)	77,3% (3)	0,009	77,3% (3)	22,7% (2)	0,009
Forma	44,4% (2)	55,6% (3)	0,5	55,6% (3)	44,4% (2)	0,5
Distribuição	44,4% (2)	55,6% (3)	0,5	100% (5)	0% (0)	0,009

Teste exato de Fisher. Intervalo de confiança de 95%. Significância estatística $P < 0,05$.

vasodilatadora e anti-inflamatória com doses de prednisona de até 20 mg/dia (pacientes com doença mista do tecido conjuntivo), nifedipina até 30 mg/dia e pentoxifilina até 1.200 mg/dia. Nenhuma paciente fazia uso de aspirina ou de medicamento anticoagulante. Todas as pacientes fizeram uso de um comprimido diário de montelucaste durante 60 dias.

DISCUSSÃO

Para a avaliação capilaroscópica do fenômeno de Raynaud, é de extrema importância a caracterização da espasticidade dos capilares por meio de parâmetros como palidez e edema do campo, forma, número e distribuição dos capilares. Sobressai a presença de edema, provocado pelo extravasamento líquido do leito periungueal, que, associado ao espasmo capilar, provoca palidez. No grupo estudado encontra-se um dado importante: significativa presença de palidez do campo capilaroscópico, demonstrando que, apesar da diversidade de doenças, esse parâmetro é quase uma constante, observado em cerca de 80% da amostra. A morfologia capilar está alterada, mas sem diferenças significativas com relação a forma, número, tamanho e distribuição dos vasos, e secundária à dinâmica do processo fisiopatogênico. Com relação aos ramos, observam-se anormalidades mais pronunciadas no tocante à forma e à coloração coloração do ramo aferente. Na amostra estudada, essas alterações capilaroscópicas caracterizam uma alteração funcional dos vasos sanguíneos.

A anormalidade vascular é uma característica dentre os vários processos envolvidos para o desenvolvimento do fenômeno de Raynaud, com alterações na estrutura e na função vascular. Essas alterações provocam lesões capilares e ativam os mastócitos, por meio de macrófagos e células T que, em conjunto com a heparina, comprometem as células endoteliais, causando proliferação do endotélio, edema e instabilidade vascular.^{2,6} Em mais de 50% dos soros das pacientes com esclerodermia e fenômeno de Raynaud foi encontrada atividade citotóxica endotelial circulante. Um dos principais fatores para o desenvolvimento desse processo é a presença de leucotrieno LTB₄ ligado à proteína de baixo peso molecular.⁷ Dentre as ações patogênicas dos leucotrienos, ressalta-se a potente ação vasoconstritora e broncoconstritora, com estimulação da citotoxicidade endotelial e efeito mitogênico.⁸

Para a intervenção na via dos leucotrienos encontram-se em uso, atualmente, os antagonistas de receptores celulares de leucotrienos, que são eficientes para o bloqueio da constrição brônquica induzida especificamente pelos leucotrienos, e diminuem, após 48 horas, o número de basófilos e linfócitos no lavado broncoalveolar, assim como a concentração de histamina, mas sem ação sobre eosinófilos e macrófagos.^{9,10} Com base

nessas evidências, levantou-se a hipótese de que esse tipo de substância poderia influenciar benéficamente sobre o processo de instabilidade vascular encontrado no fenômeno de Raynaud.

Os resultados do monitoramento capilaroscópico (Tabela 1) demonstraram que o uso do inibidor de receptor de leucotrieno foi significativamente eficiente na diminuição da palidez do campo observado, o que pode ser explicado por melhor fluxo capilar, diminuição da espasticidade e redução do edema. Observou-se também a normalização significativa de número, tamanho e distribuição dos capilares no leito ungueal sem, no entanto, influenciar significativamente na forma. O início das melhoras ocorreu antes de 30 dias de uso da medicação em estudo. No tocante às doenças básicas, não se evidenciou diferença entre as mesmas, nem o desenvolvimento de efeitos colaterais.

Em conclusão, o uso de inibidor de receptor de leucotrieno foi capaz de modificar as características capilaroscópicas do leito ungueal de pacientes com fenômeno de Raynaud, e esse achado caracteriza a participação desse prostanoide na fisiopatogenia da síndrome. Por outro lado, como pode haver presença de fenômeno de Raynaud em outros órgãos, existe a possibilidade da melhoria clínica de forma sistêmica, havendo necessidade, porém, de estudos futuros direcionados e randomizados.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Azevedo MNL, Bernardini E, Tuma MF. Inibidor do receptor de leucotrieno sobre as alças capilares no fenômeno de Raynaud – Avaliação capilaroscópica. *Rev Bras Reumatol* 2000; 40(Supl 1):S39.
2. Kahaleh MB. Vascular disease in scleroderma. Endothelial T lymphocyte-fibroblast interactions. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(1):53–7.
3. Claman HN. Mast cells and fibrosis. The relevance to scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(1):141–8.
4. Contatore FP, Corrado A, Covelli M, Lapadula G. Morphologic study of microcirculation in connective tissue disease. *Ann Ital Med Int* 2000; 15(4):273–81.
5. Drazen JM. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors in management of asthma. *Pharmacotherapy* 1997; 17(1 Pt 2):22S–30S.
6. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(1):11–30.
7. Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121(9):684–97.
8. Sampson AP. The leukotrienes: mediators of chronic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(9):995–1004.
9. Sampson AP, Holgate ST. Modifiers of leukotrienes in treatment of asthma. London: Martin Dunitz; 1999, p.34–49.
10. Kalliner M. Mast cells mediators and asthma. In: Herzog H. *Perruchoud progress in respiration research asthma and bronchial hyperreactivity*. S. Karger, Brussels, Switserzland; 1985, p.72–81.