

Esclerose Sistêmica

Systemic Sclerosis

Seleção de artigos e comentários feitos por integrantes do GEPRO
(Grupo de Esclerose Sistêmica do Projeto Pronuclear) da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Percival D. Sampaio-Barros⁽¹⁾, Ana Beatriz Cordeiro de Azevedo⁽²⁾ e Eutília Andrade Medeiros Freire⁽³⁾

Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al: *Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: A comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants*. (Esclerose sistêmica em 3 grupos étnicos norte-americanos: Uma comparação de fatores clínicos, sócio-demográficos, sorológicos e imunogenéticos). *Semin Arthritis Rheum* 30: 332-46, 2001. GENISOS Study Group – Universidades do Texas em Houston, San Antonio e Galveston – EUA.

Com a finalidade de determinar se os fatores étnicos poderiam influenciar a apresentação clínica, sorológica e imunogenética da esclerose sistêmica (ES), foram comparados 79 pacientes brancos, 54 hispânicos e 28 afro-americanos do Estado do Texas que apresentavam ES de início recente (< 5 anos). Os hispânicos e afro-americanos apresentaram maior prevalência de ES difusa, alterações de pigmentação da pele, úlceras isquêmicas digitais e hipertensão pulmonar (em especial, os afro-americanos), asso-

ciado ao menor nível social, enquanto os pacientes brancos tiveram mais telangiectasias e hipotireoidismo. Quanto aos auto-anticorpos, os brancos apresentaram mais o anticentrômero e os afro-americanos o anti-U1-RNP e o U3-RNP /fibrilarina. O HLA-DQB1*0301 esteve significativamente associado à ES nos três grupos étnicos, enquanto o HLA-DRB1*11 esteve correlacionado com o anti-topoisomerase I e os HLA-DRB1*01, DRB1*04 e DQB1*0501 com o anticentrômero.

Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Roberts-Thomson P: *Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study*. (Risco de câncer na esclerose sistêmica: um estudo coorte populacional). *Ann Rheum Dis* 62: 728-31, 2003. Estudo multicêntrico sul-australiano.

Os autores avaliaram 441 pacientes com esclerose sistêmica registrados no *South Australian Scleroderma Registry* entre 1993 e 2000, e compararam a prevalência de neoplasia neste grupo com a da população residente na mesma região. Foram observados 90 casos de câncer entre os pacientes com ES, sendo 47 após inclusão no *Scleroderma Registry*. O risco

relativo de ocorrência de câncer na ES foi de 1.99, sendo 2.73 na ES difusa e 1.85 na ES limitada; dentre os sítios específicos, houve maior prevalência de neoplasia de pulmão (RR 5.9).

O artigo é acompanhado de um editorial (Pearson JE, Silman AJ: *Risk of cancer in patients with scleroderma*. *Ann Rheum Dis* 62: 697-9, 2003), onde os autores fazem

1. Assistente-Doutor da Disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Orientador do Projeto Pronuclear da SBR.

2. Médica Assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

3. Professora Assistente do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Endereço para correspondência: Dr. Percival D. Sampaio-Barros. Disciplina de Reumatologia, Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP). Barão Geraldo, Campinas, SP CEP 13081-970. E-mail: psbarros@fcm.unicamp.br

uma revisão dos estudos epidemiológicos que avaliaram o risco de neoplasia na ES. Embora a maioria dos estudos revele risco aumentado de neoplasia, especialmente pul-

monar, os autores não julgam ser necessária qualquer mudança nos critérios de avaliação e seguimento do acometimento visceral na doença.

Medsker TA Jr, Lucas M, Wildy KS, Baker C. *D-penicillamine in systemic sclerosis? Yes!* (D-penicilamina na esclerose sistêmica? Sim!). *Scand J Rheumatol* 30: 192-4, 2001. Universidade de Pittsburgh (EUA).

Em razão das comprovadas propriedades antifibróticas da penicilamina, os autores postularam que, mesmo em baixas doses (destacando a dose diária de 125 mg em dias alternados, utilizada em um estudo multicêntrico norte-americano, publicado em 1999), a penicilamina contribui

favoravelmente para a história natural do acometimento cutâneo na ES. Como argumentos, destacam alguns estudos abertos que mostram recorrência do acometimento difuso da pele após a descontinuidade da penicilamina e melhora do espessamento cutâneo após reinício do tratamento.

Furst DE, Clements PJ: *D-penicillamine is not an effective treatment in systemic sclerosis*. (D-penicilamina não é um tratamento eficaz na esclerose sistêmica). *Scand J Rheumatol* 30: 189-91, 2001. Universidade da Califórnia em Los Angeles (UCLA).

Neste artigo, a validade do uso da penicilamina no tratamento da esclerose sistêmica foi discutida através da “medicina baseada em evidências”. Considerando que os estudos abertos são invariavelmente afetados por critérios de seleção, seus resultados devem ser analisados com cautela. No entanto, um estudo multicêntrico norte-americano, duplo-cego e randomizado, demonstrou que

“altas” doses (750 a 1000 mg/dia) de penicilamina, além de associadas a maior toxicidade, não foram mais eficazes que “baixas” doses (125 mg, em dias alternados). A partir destas observações, os autores ponderaram ser improvável que uma dose tão “baixa” quanto 125 mg em dias alternados possa ter qualquer efeito benéfico na esclerose sistêmica.

White B, Moore W, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA: *Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis*. (Ciclofosfamida está associada à melhora na função pulmonar e na sobrevida em pacientes esclerodérmicos com alveolite). *Ann Intern Med* 132:947-54, 2000. Universidade Johns Hopkins, Baltimore, EUA.

Este estudo da Universidade Johns Hopkins avaliou retrospectivamente o seguimento de 69 pacientes com diagnóstico de ES, acompanhados no período 1991-1998, que apresentaram alveolite diagnosticada por lavado bronco-alveolar. Destes, 39 pacientes receberam tratamento com ciclofosfamida, por via oral ou endovenosa, enquanto 30 pacientes não utilizaram drogas imunossupressoras. Após seguimento médio de 16 meses, os pacientes tratados com ciclofosfamida apresentaram uma melhora estatisticamente

significativa da CVF e da DLCO, bem como uma melhor sobrevida (89% contra 71%, $p = 0.01$)

Comentários: Atualmente, o imunossupressor mais estudado e utilizado para o tratamento da doença intersticial pulmonar na esclerose sistêmica é a ciclofosfamida.

Em 1990, Silver e colaboradores relataram um retardo na queda da capacidade vital (CV) e da difusão de monóxido de carbono (DLCO) em pacientes com ES e alveolite fibrosante que usaram ciclofosfamida (*Silver RM et al. Am*

J Med 88: 470-6, 1990.). Em 1993, o mesmo grupo publicou um estudo mostrando 14 pacientes com alveolite fibrosante associada à ES que, tratados com ciclofosfamida associada a prednisona em baixas doses (10mg/dia), evoluíram com melhora significativa da dispnéia e da CV (*Silver RM et al. J Rheumatol* 20: 838-44, 1993).

Desde então, outros estudos abertos, destinados a avaliar a eficácia da ciclofosfamida para o tratamento da doença intersticial pulmonar na ES, foram publicados (*Akesson A et al. Arthritis Rheum* 37: 729-35, 1994; *Várai G et al. J Rheumatol* 25: 1325-9, 1998; *Marques Neto et al. Rev Bras Reumatol* 39: 91-7, 1999; *Pakas I et al. J Rheumatol* 29: 298-304, 2002; *Giacomelli R et al. J Rheumatol* 29: 731-6, 2002; *Griffiths B et al. J Rheumatol* 29: 2371-8, 2002; *Mittal G et al. J Rheumatol* 30: 1121-2, 2003; *Calguneri M et al. Clin Rheumatol* 22: 289-94, 2003).

Um estudo retrospectivo, publicado em 1994 por Steen e colaboradores, demonstrou que o grupo de pacientes com ES e fibrose pulmonar tratado com ciclofosfamida havia evoluído com melhora significativa da capacidade vital forçada (CVF) ao longo do tempo. A queda da CVF obser-

vada no grupo ciclofosfamida foi significativamente maior que a observada nos grupos tratados com corticosteróide isoladamente, penicilamina e outros imunossuppressores (*Steen V et al. Arthritis Rheum* 37: 1290-6, 1994).

Embora ainda não tenham sido publicados estudos placebo-controlados, a literatura disponível suporta o uso da ciclofosfamida no tratamento da doença intersticial pulmonar na ES. Muitas são as dúvidas sobre quando iniciar o tratamento, qual a melhor forma de administração (VO ou EV), a validade da associação com o uso de corticosteróides (e em quais doses), por quanto tempo tratar e quais os melhores parâmetros para monitorizar a resposta terapêutica. Em média, os vários estudos publicados utilizaram a ciclofosfamida (por via oral ou endovenosa), muitas vezes associada a baixas doses de prednisona, por período de 6 a 24 meses.

Encontram-se em andamento dois estudos prospectivos multicêntricos destinados à avaliação do uso da ciclofosfamida para o tratamento da doença intersticial pulmonar associada à ES, sendo um estudo com a droga por via oral nos EUA e outro com a droga por via endovenosa na Grã-Bretanha.

Denton CP, Black CM: *Pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. (Hipertensão pulmonar na esclerose sistêmica). *Rheum Dis Clin North Am* 29: 335-50, 2003. Revisão do Royal Free Hospital, Londres.

Até recentemente, as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da HP associada à ES limitavam-se às intervenções com objetivo exclusivo de controle dos sintomas, pois nenhum tratamento havia se mostrado capaz de alterar o curso evolutivo da HP na ES. Atualmente, estão em desenvolvimento estudos avaliando novos agentes farmacológicos, como os análogos da prostaciclina e os antagonistas dos receptores da endotelina, que visam não só estabelecer o melhor controle

dos sintomas relacionados à HP, mas também atuar como modificadores desta manifestação da ES. Os principais objetivos destes estudos são aumentar a tolerância aos exercícios, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prolongar a sua sobrevida. Os resultados iniciais destas pesquisas representam boas perspectivas para o futuro. No entanto, a utilização destas drogas nos dias de hoje ainda é restrita, especialmente nos países em desenvolvimento, em razão de seu alto custo.

Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al: *Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease*. ("Epoprostenol endovenoso contínuo no tratamento da hipertensão pulmonar nas doenças do espectro da esclerodermia"). *Ann. Intern. Med.* 132: 425-34, 2000. Estudo norte-americano multicêntrico (17 centros).

Um grupo de 111 pacientes com ES e hipertensão pulmonar (HP) moderada a grave foi randomizado para receber somente tratamento convencional ou tratamento

convencional associado ao uso do epoprostenol em infusão endovenosa contínua por 12 semanas. Houve melhora no grupo epoprostenol com relação à tolerância ao exercício

(teste da caminhada de 6 minutos; $p < 0.001$) e hemodinâmica cardiopulmonar (variação na medida da pressão pulmonar arterial média e da resistência vascular pulmonar); somente pacientes do grupo epoprostenol melhoraram a classe funcional da dispnéia. Houve 4 mortes no grupo de epoprostenol e 5 no grupo de tratamento de convencional (p não significativo). Os efeitos colaterais do epoprostenol foram dor na mandíbula, náuseas e anorexia; no

entanto, os principais problemas estiveram relacionados com o sistema de infusão endovenosa contínua da droga, como sepse, celulite local, hemorragia e pneumotórax.

Em verdade, o epoprostenol tem se mostrado eficiente no tratamento da HP na ES, mas o seu alto custo (em média US\$ 10.000/mês) e as complicações potenciais associadas à manutenção do sistema de infusão endovenosa contínua dificultam sobremaneira seu uso em países como o Brasil.

Launay D, Hachulla E, Hatron P-Y, et al: *Aerosolized iloprost in CREST syndrome related pulmonary hypertension*. (Iloprost aerosol no tratamento da hipertensão pulmonar em pacientes com síndrome CREST). *J Rheumatol* 28: 2252-6, 2001. Hospital Claude Huriez e Hospital Albert Calmette, Lille - França.

Trata-se de um estudo piloto para a avaliação do uso do iloprost em aerosol (dose total: 100mg/dia, dividida em 6 inalações) em 5 pacientes com ES limitada (forma CREST) com HP grave. No início do tratamento foram realizados cateterismo cardíaco direito, avaliação da classe funcional da dispnéia (NYHA), da tolerância aos exercícios (teste de caminhada de 6 minutos) e o ecodopplercardiograma. Estes três últimos foram repetidos no fim do primeiro mês de tratamento e a partir daí a cada seis meses (a média do tempo de acompanhamento foi de 13 meses, variando de 6 a 24 meses). Foram observadas melhoras na classe

funcional da dispnéia (em todos os pacientes), no teste de caminhada de 6 minutos ($p = 0.06$) e na média da pressão arterial sistólica pulmonar (PSAP) ($p = 0.06$). A melhora no estado clínico e hemodinâmico foi mantida nos dois pacientes que fizeram tratamento por dois anos. Não foram observados efeitos adversos significativos, nem houve necessidade de aumentar a dose diária do iloprost.

O iloprost, na forma de aerosol, representa uma alternativa potencial no tratamento da HP na ES. Está em andamento um estudo mais extenso, com maior número de pacientes, para avaliar sua eficácia nos pacientes com ES e HP.

Simoneau G, Barst RJ, Galie N, et al: *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. (Infusão subcutânea contínua do treprostinil, um análogo da prostaciclina, em pacientes com hipertensão pulmonar: um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado). *Am J Respir Crit Care Med* 165:800-4, 2002. Estudo internacional multicêntrico (40 centros).

Os autores analisaram a infusão subcutânea contínua de treprostinil, comparada com placebo, em 470 pacientes com HP primária ou secundária a doenças do tecido conjuntivo ou congênitas, por 12 semanas. Houve melhora significativa na tolerância ao exercício no grupo treprostinil ($p = 0.006$), bem como nos índices de dispnéia, nos sinais e sintomas de HP e na hemodinâmica cardiopulmonar. As melhoras observadas foram dose-dependentes e independentes da etiologia da HP.

O treprostinil, um análogo sintético da prostaciclina, administrado por infusão subcutânea contínua (com bomba de infusão, do tamanho de um telefone celular grande), foi aprovado pelo FDA norte-americano para tratamento da HP classe funcional II a IV, incluindo casos de HP na ES. Seus principais inconvenientes, além do alto custo, estão relacionados com dor e inflamação no sítio de infusão contínua.

Matsukawa Y, Saito O, Aoki M, et al: *Long-term administration of beraprost, an oral prostacyclin analogue, improves pulmonary diffusion capacity in patients with systemic sclerosis*. (Tratamento por longo prazo com beraprost, um análogo oral da prostaciclina, melhora a capacidade de difusão pulmonar em pacientes com esclerose sistêmica). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 67: 45-9, 2002. Universidade Nihon, Tóquio – Japão.

Trata-se de um estudo piloto para a avaliação do efeito do beraprost sódico, por via oral, durante 12 meses, no tratamento de 17 pacientes com ES com valores de difusão de CO inferiores a 95% do esperado. Os pacientes foram submetidos à prova de função pulmonar com difusão de CO no início e após 12 meses de tratamento. Doze pacientes completaram um ano de tratamento, sendo que 10 apresentaram melhora na difusão de CO (de $66.6 \pm 11.9\%$ para $87.7 \pm 23.2\%$; $p < 0.004$); a capacidade pulmonar total (CPT), a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado (VEF) permaneceram inalterados após um ano de tratamento.

O beraprost sódico, por ser o primeiro análogo da prostaciclina por via oral, representa uma opção terapêutica interessante na ES. Um recente estudo multicêntrico norte-americano, que avaliou pacientes com HP moderada a grave por 12 meses, utilizando a dose de 120mg, 4 vezes/dia, sugeriu que os efeitos benéficos ocorriam durante as fases iniciais (3 e 6 meses) do tratamento com beraprost em pacientes com classe funcional II ou III da OMS, mas que este efeito benéfico se atenuaria com o tempo (Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al: *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. *J Am Coll Cardiol* 18: 2119-25, 2003).

Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al: *Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study*. (Efeitos do bosentan, um antagonista dos receptores da endotelina, em pacientes com hipertensão pulmonar: um estudo com seguimento de 1 ano). *Chest* 124: 247-54, 2003. Estudo internacional multicêntrico.

Os autores descrevem a segurança e a eficácia da administração do bosentan, um antagonista dos receptores A e B da endotelina, no tratamento em longo prazo de 29 dos 32 pacientes participantes de um estudo anterior, destinado à avaliação da administração desta droga por 12 semanas na HP (primária ou associada à ES). O primeiro estudo (uso do bosentan por 12 semanas) revelou melhora na tolerância ao exercício ($p = 0.021$) e na hemodinâmica (índice cardíaco, $p < 0.0001$, e resistência vascular pulmonar, $p = 0.0002$). A extensão aberta do protocolo utilizou as doses de 62.5 mg duas vezes/dia por 4 semanas, seguido por 125 mg duas vezes/dia, a partir do segundo mês, por 1 ano. A avaliação do uso do bosentan em longo prazo revelou manutenção da melhora da tolerância aos exercícios, da classe funcional da dispnéia e dos parâmetros hemodinâmicos. Nenhum paciente morreu ou necessitou de transplante. Deve-se ter especial atenção à função hepática durante o uso desta droga.

O bosentan também parece ter efeito benéfico sobre a cicatrização e diminuição da recidiva de úlceras isquêmicas agudas na ES. Atualmente, está em fase de conclusão o estudo inicial (RAPIDS-1) e em fase inicial um estudo multicêntrico internacional (RAPIDS-2) avaliando sua eficácia em longo prazo nas úlceras isquêmicas agudas na ES. A comprovação da eficácia do bosentan no tratamento das úlceras isquêmicas agudas com certeza ampliará o uso desta nova classe de drogas vasoativas na ES.

Outros antagonistas dos receptores da endotelina também estão sendo estudados no tratamento da HP, como o sitaxsentan, um antagonista do receptor A da endotelina, que apresentou resultados satisfatórios no estudo inicial de curto prazo em 20 pacientes (Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al. *Chest* 121: 1860-8, 2002.).

The assessment of the patient with systemic sclerosis. (Avaliação do paciente com esclerose sistêmica). Clin Exp Rheumatol 21 (Suplemento 29): S1-S56, 2003.

Em fevereiro de 2002, um grupo de especialistas europeus, participantes do Grupo Europeu de Estudo da Esclerodermia, reuniu-se na Itália com um grupo de especialistas norte-americanos, participantes do Scleroderma Clinical Trials Consortium, a fim de discutir e estabelecer um núcleo básico de variáveis para a avaliação e o seguimento dos pacientes com esclerose sistêmica. Os participantes foram subdivididos em subcomissões, encarregadas de propor uma lista de variáveis clínicas e laboratoriais que considerassem úteis na investigação de cada aspecto da ES, que posteriormente foram ratificados, após intensa discussão em reunião plenária com todos os participantes.

Acometimento Cutâneo

Pele:

- Escore Cutâneo Total, pela técnica de Rodnan modificado (avalia 17 sítios anatômicos, graduados de 0 a 3, com escore máximo 51): é o método de avaliação de escore cutâneo mais utilizado no mundo, apresenta boa acurácia (baixa variabilidade inter-observador) e reprodutibilidade (baixa variabilidade intra-observador).

Acometimento Musculoesquelético

Articulações:

- DAS-28: avalia 28 articulações, quanto à presença de artrite; é de uso comum nos ensaios de artrite reumatóide.

Tendões:

- Crepitação tendínea: altamente específico para ES difusa, geralmente precoce e ativa; considerado de mau prognóstico, é comumente associada a manifestações viscerais graves.

Músculos:

- Fraqueza muscular proximal e dosagem de CPK sérica: avaliam função e integridade muscular.

Acometimento Vascular

Fenômeno de Raynaud:

- Quando presente, avaliar a frequência, duração, gravidade e escore da condição do Raynaud (combina o número e a duração dos ataques com a escala visual analógica da gravidade do ataque).

Úlceras Digitais:

- Quando presente(s), avaliar a frequência, tamanho, gravidade, número de dedos envolvidos e escore (escala visual analógica em cada dedo envolvido).

Acometimento Gastrointestinal

Esôfago:

- Disfagia: evidencia lentidão progressiva da motilidade esofágica, predominantemente distal;

- Queimação retroesternal: está associada ao refluxo gastroesofágico e esofagite;

- Esofagograma baritado: pode evidenciar distúrbio de motilidade em significativo número de pacientes clinicamente assintomáticos.

Estômago:

- Empachamento pós-prandial e vômitos: constituem evidências de disfunção da motilidade gástrica.

Intestino Delgado:

- Perda de peso: sugere síndrome de má absorção;

- Diarréia e/ou Constipação Intestinal: são evidências de disfunção da motilidade intestinal;

- Distensão intestinal: está associada à pseudo-obstrução intestinal.

Intestino Grosso:

- Distensão intestinal: associa-se à pseudo-obstrução intestinal;

- Constipação: sugere inércia colônica.

Acometimento Pulmonar

Doença Pulmonar Intersticial:

- Dispnéia: avaliar a classe funcional da NYHA (New York Heart Association);

- Teste de Função Pulmonar: observar a CVF e a DLCO, que serão consideradas alteradas quando o resultado for < 80% do valor esperado;

- Radiografia de Tórax: sugere fibrose quando há infiltrado intersticial em bases pulmonares.

Hipertensão Pulmonar:

- Dispnéia: avaliar a classe funcional da NYHA (New York Heart Association);

- Teste de função Pulmonar: sugere alteração na circulação pulmonar quando houver diminuição isolada da difusão CO e/ou a relação CVF/DLCO for > 1.4;

- Ecodopplercardiograma: pressão arterial sistólica pulmonar (PSAP) > 30mmHg é sugestivo de HP.

Acometimento cardíaco

Clínica:

- Dispnéia: avaliar a classe funcional da NYHA;

- Palpitações: está associada com distúrbios do ritmo cardíaco;
- Dor torácica: sugere “Raynaud cardíaco”;
- Edema de membros inferiores/ingurgitamento de jugulares/hepatomegalia: indicam insuficiência cardíaca.

ECG:

- Frequência cardíaca;
- Distúrbios de condução;
- Distúrbios de ritmo.

Ecocardiograma:

- Fração de ejeção;
- Derrame pericárdico;
- Hipertensão pulmonar.

Acometimento renal

Marcadores preditivos de crise renal esclerodérmica:

- Pressão arterial: hipertensão arterial de início súbito;

- Creatinina sérica: elevações rápidas;
- Urina tipo I: hematuria e proteinúria.

Pode-se notar que vários exames ficaram de fora deste núcleo de variáveis (como marcadores de ativação endotelial, capilaroscopia periungueal, manometria esofágica, cintilografia de esvaziamento esofágico, exames contrastados intestinais, tomografia computadorizada de alta resolução de tórax, lavado bronco-alveolar, cateterismo cardíaco, auto-anticorpos, dentre outros). Embora cada um deles tenha sua importância na investigação do paciente esclerodérmico, estes não estão disponíveis em todos os serviços de Reumatologia, e por esta razão não foram incluídos no núcleo mínimo de variáveis.