

Estudo Piloto sobre a Eficácia do Losartan no Tratamento do Fenômeno de Raynaud (FRy) e Correlação com Alterações na Microcirculação em Pacientes com Esclerose Sistêmica (ES)

Pilot Study on Losartan Efficacy in the Treatment of Raynaud's Phenomenon (RP) and Correlation with Microcirculation Alterations in Patients with Systemic Sclerosis (SSc)

Cristiane Kayser⁽¹⁾, Marla Francisca dos Santos⁽²⁾, Luís Eduardo C. Andrade⁽³⁾

RESUMO

Objetivos: Avaliar a eficácia do losartan no tratamento do fenômeno de Raynaud (FRy) em pacientes com FRy secundário à esclerose sistêmica (ES). Avaliamos também as anormalidades bioquímicas da microcirculação, através de dosagem da laticemia de polpa digital associada a um estímulo frio (LPD-EF) e às anormalidades anatômicas da microcirculação, através da capilaroscopia periungueal (CPU), antes e após a intervenção terapêutica, buscando possíveis correlações com a ação do losartan no nível microvascular. **Métodos:** Trata-se de um estudo aberto em que foram selecionados consecutivamente dez pacientes com diagnóstico de ES e FRy presentes na seleção. Sete pacientes receberam losartan 50 mg/dia e três, 100 mg/dia VO por quatro semanas. Os pacientes foram avaliados quanto à eficácia da droga, através de questionários aplicados no dia 0 e ao término das semanas 1, 2, 3, e 4. Capilaroscopia periungueal e o teste da LPD-EF foram realizados no início e ao final do estudo. **Resultados:** Observamos melhora significativa na escala de gravidade do FRy ao analisarmos as semanas 0 a 4 ($p=0,048$). Em relação à escala visual analógica da dor, ao número de ataques de FRy por dia e à duração estimada dos ataques, observamos queda nos parâmetros analisados entre as semanas 0 a 4, mas tal diminuição não alcançou diferença significativa. Não houve diferença significativa em relação aos parâmetros analisados pela CPU e aos valores de Δ LPD entre as semanas 0 e 4. **Conclusões:** O losartan parece apresentar benefício terapêutico discreto ou moderado em pacientes com FRy secundário à ES, não modificando os parâmetros morfológicos ou bioquímicos da microcirculação.

Palavras-chave: esclerose sistêmica, fenômeno de Raynaud, capilaroscopia periungueal, lactato, losartan.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the efficacy of losartan for the treatment of Raynaud's phenomenon (RP) secondary to systemic sclerosis. We also evaluated the biochemical abnormalities of the microcirculation using the cold stimulus-fingertip lacticemia test (CS-FTL), and the morphological alterations of the microcirculation, by nailfold capillaroscopy, before and after treatment as well as possible correlations with losartan action at the microvascular level. **Methods:** In this open study we selected ten patients with systemic sclerosis diagnosis and Raynaud's phenomenon present on the selection. Seven patients received losartan 50 mg once a day and three received 100 mg once a day for four weeks. Patients were evaluated for drug efficacy by standard questionnaire on day 0 and at the end of weeks 1, 2, 3, and 4. Nailfold capillaroscopy and the CS-FTL test were performed at baseline and at the end of treatment. **Results:** There was a reduction in the RP severity scale between weeks 0 and 4 ($p=0.048$). There was a reduction on pain visual analogic scale, number of RP episodes/day, and the duration of the RP episodes between the weeks 0 and 4, but this reduction did not reach statistical significance. Additionally there was no statistically significant change in nailfold capillaroscopy parameters and Δ FTL values between weeks 0 and 4. **Conclusion:** Losartan seems to have modest to moderate clinical benefit in RP secondary to SSc and induced no detectable modification in biochemical or morphological microcirculation parameters.

Keywords: systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, nailfold capillaroscopy, lactate, losartan.

Disciplina de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Recebido em 07/07/2005. Aprovado, após revisão, em 27/11/2005.

1. Médica Doutora Associada da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP.
2. Pós-Graduada da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP.
3. Professor Adjunto – Livre Docente, Disciplina de Reumatologia da UNIFESP.

Endereço para correspondência: Cristiane Kayser, Rua Botucatu, 740, 3º andar, São Paulo, CEP 04023-062, SP, Brasil, e-mail: criskayser@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença reumática auto-imune caracterizada clinicamente por acometimento vascular e fibrose da pele e de órgãos internos. O fenômeno de Raynaud (FRy) é a manifestação mais precoce e freqüente da ES, ocorrendo como primeira manifestação em 70% dos pacientes e em até 95% dos casos ao longo da evolução da doença⁽¹⁾. Caracteriza-se por episódios isquêmicos transitórios de extremidades, geralmente após contato com o frio ou estresse emocional, que desencadeiam alterações típicas de coloração de mãos e/ou pés. As alterações de coloração ocorrem classicamente em três fases sucessivas: palidez, seguida por cianose e rubor.

O FRy é dividido em primário, evento isolado e benigno, e secundário, quando está associado a alguma condição ou doença subjacente^(2,3). O FRy secundário às doenças do espectro da ES costuma ser mais grave e de tratamento mais difícil se comparado com o FRy primário. Quando expostos a um estímulo frio, os pacientes com ES costumam apresentar um vasoespasmó mais intenso, com um aumento abrupto do tônus vascular, diminuição acentuada do fluxo sanguíneo e até um possível fechamento das artérias digitais⁽⁴⁾. Além do vasoespasmó, alterações estruturais vasculares caracterizadas por proliferação miointimal de pequenas artérias e arteríolas e edema endotelial levam por si só a uma diminuição do lúmen dos vasos e a um estado de isquemia crônica, o que contribui para o agravamento dos episódios de FRy^(5,6). Com a evolução da doença e conseqüentemente da microangiopatia periférica, muitos dos pacientes desenvolvem úlceras digitais recorrentes. Essas úlceras costumam ser extremamente dolorosas e cicatrizam lentamente, geralmente acarretando cicatrizes nas polpas digitais; em casos mais graves, podem levar à gangrena e até à amputação de extremidades^(7,8).

Vários tratamentos são sugeridos para o FRy e para as úlceras isquêmicas secundárias à ES, mas a maior parte deles mostra-se pouco eficaz. Tratamento tópico local, simpatectomia, uso de vasodilatadores orais (como os bloqueadores de canal de cálcio e agentes simpatolíticos), costumam melhorar temporariamente apenas uma parcela dos pacientes^(9,12). Devido às escassas opções terapêuticas comprovadamente eficazes para o tratamento do FRy secundário à ES, o advento de uma nova alternativa é potencialmente bem-vindo.

O losartan é uma droga anti-hipertensiva, inibidora dos receptores AT¹ da angiotensina II, sendo que seu uso vem sendo sugerido por alguns autores como opção terapêutica

no tratamento do FRy. Um único estudo testou a eficácia do losartan em pacientes com FRy primário e secundário à ES. No grupo de pacientes com ES, o losartan levou a uma diminuição da freqüência e gravidade dos ataques, mas tal diminuição não alcançou significância estatística⁽¹³⁾. Dada a exigüidade de estudos sobre essa modalidade terapêutica, realizamos um estudo aberto, piloto, para análise da eficácia do losartan via oral (VO) por quatro semanas em um grupo de pacientes com FRy secundário à ES. Avaliamos também as anormalidades bioquímicas da microcirculação através de dosagem da LPD-EF^(14,15), e as anormalidades anatômicas da microcirculação características da ES^(16,17), avaliadas através da capilaroscopia periungueal (CPU), antes e após a intervenção terapêutica e as suas possíveis correlações com a ação do losartan ao nível microvascular.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados consecutivamente dez pacientes oriundos do Ambulatório de Doenças do Espectro da Esclerose Sistêmica do HSP-UNIFESP com diagnóstico de ES segundo os critérios de classificação do *American College of Rheumatology (ACR)*⁽¹⁸⁾ e FRy presente na seleção, com no mínimo dois episódios/dia, com ou sem presença de úlceras digitais. Todos os pacientes deveriam ter maioria e ter assinado o termo ético de consentimento livre e esclarecido, previamente aprovado pelo comitê de ética de nossa instituição.

Foram excluídos os seguintes pacientes: 1) tabagistas; 2) pacientes em uso imprescindível de vasodilatadores ou outras drogas anti-hipertensivas, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes; 3) portadores de vasculopatia periférica grave e 4) pacientes que realizaram simpatectomia nos últimos 12 meses.

Todos os pacientes receberam losartan 50 mg ou 100 mg/dia VO por quatro semanas, sendo que os sete primeiros pacientes selecionados receberam a dose de 50 mg/dia e os três últimos, 100 mg/dia.

AValiação DA EFicácia DA DroGA

Avaliação do FRy. Os pacientes foram avaliados no dia 0 (início de administração da droga) e ao término das semanas 1, 2, 3, e 4. Os episódios de FRy foram definidos como ataques de palidez, seguidos de cianose de extremidades, não sendo necessária a presença de rubor para a definição do quadro. Em cada avaliação, os pacientes foram questionados quanto ao número de eventos vasoespásticos por dia na última semana e quanto à duração média dos

ataques. Foram questionados também quanto à gravidade do FRy na última semana com uma escala visual analógica de gravidade (graduação de 0 a 10, onde 0 equivale a ausência de episódios de FRy, e 10, aos piores episódios já experimentados pelo doente), e quanto à intensidade dolorosa do FRy com a escala visual analógica da dor com graduação de 0 a 10, onde 0 equivale a nenhuma dor, e 10, a dor extrema.

Avaliação do número de úlceras. A presença de úlceras isquêmicas de extremidades foi contabilizada no início da semana 0 e ao final da semana 4.

ANÁLISE DA MICROCIRCULAÇÃO

Capilaroscopia periungueal (CPU) foi realizada na seleção dos doentes e ao término do estudo. Resumidamente, todos os dez dígitos de ambas as mãos foram analisados utilizando-se um estereomicroscópio SZ40 (Olympus) com câmera de captação de imagens acoplada. Foram utilizados os seguintes parâmetros para avaliação da CPU:

- 1) número de alças por mm;
- 2) número de capilares ectasiados, que correspondem a alças alargadas em todos os seus três ramos – aferente, transição e eferente, correspondendo a cerca de quatro vezes maior que o normal; e número de megacapilares, que correspondem a alças extremamente alargadas com calibre dez vezes maior que as alças adjacentes normais^(16,17);
- 3) escore de depleção capilar: para quantificar o grau de desvascularização, seguimos a escala de Lee *et al*⁽¹⁹⁾ que define como área de depleção a ausência de dois ou mais capilares sucessivos, permitindo quantificar este parâmetro numa escala de 0 a 3 conforme a extensão das lesões: 0 – nenhuma área de depleção; 1 – uma ou duas áreas de depleção descontínuas; 2 – mais de duas áreas de depleção descontínuas; 3 – áreas extensas e confluentes de desvascularização.

Para análise dos diversos parâmetros, seguiu-se a seguinte sistemática: o número de capilares/mm e o grau de depleção foram compilados como a média obtida nos dedos analisados. Os capilares ectasiados e megacapilares foram analisados em conjunto, sendo que a média obtida no número de megacapilares foi multiplicada por dois e somada à média de capilares ectasiados obtida.

Teste de dosagem da lacticemia de polpa digital associada a estímulo frio (LPD-EF) é uma metodologia bem estabelecida em nosso laboratório para avaliação das repercussões bioquímicas do fenômeno de Raynaud^(14,15). O teste LPD-EF foi realizado na seleção dos doentes e ao

término do estudo. É dividido em quatro etapas: Etapa 1: repouso por 30 minutos em ambiente à temperatura de $24 \pm 1^\circ\text{C}$; Etapa 2: dosagem da lacticemia de polpa digital (LPD); faz-se a punção na polpa digital do quarto dedo da mão esquerda com lanceta acoplada ao aparelho *Softclix* (Boehringer Mannheim, Alemanha), colhendo-se a primeira gota de sangue (sem efetuar ordenha local) diretamente sobre a região demarcada em uma tira para dosagem do lactato (BM-Lactate, Boehringer Mannheim, Alemanha). A leitura é realizada imediatamente, inserindo-se a tira no espectrofotômetro de reflexão *Accusport* (Boehringer Mannheim, Alemanha); Etapa 3: estímulo frio (EF) através de imersão das mãos em água a 10°C por 60 segundos (UNITEMP 116, Fanem, Brasil), realizada logo após a leitura da LPD; Etapa 4: monitoração de LPD, realizada no décimo minuto no mesmo dedo selecionado inicialmente, como descrito acima. Por motivos éticos, o teste da LPD-EF não foi realizado em pacientes com presença de úlceras digitais ativas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A fim de melhor evidenciar as alterações dinâmicas da LPD em função do EF, utilizou-se a variação percentual das medidas de LPD pós-EF em relação à LPD pré-EF, denominada de ΔLPD , onde:

$$\Delta\text{LPD} = \frac{\text{lacticemia pós-EF} - \text{lacticemia pré-EF} \times 100}{\text{lacticemia pré-EF}}$$

Definimos como melhora clínica do FRy, nos quatro itens avaliados, quando houve uma queda da variável em questão de pelo menos 20% em relação ao observado na semana inicial.

Utilizamos o modelo de análise de variância para medidas repetidas a fim de comparar as médias dos escores de gravidade, escores de dor (escala visual analógica da dor) e número de ataques por dia ao longo das quatro semanas. Adotamos a estrutura de covariância auto-regressiva de ordem 1 (*Littell*). Para a análise da duração média dos ataques de FRy ao longo das semanas, utilizamos o teste não paramétrico de *Friedman*. Para a comparação dos valores de ΔLPD e das variáveis avaliadas pela CPU nas duas semanas consideradas, foi utilizado o teste t-pareado. Adotamos o nível de significância de 5% para a conclusão de todos os testes realizados.

TABELA 1
 AVALIAÇÃO SUBJETIVA LONGITUDINAL DO FENÔMENO DE RAYNAUD NAS NOVE PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA
 EM USO DE LOSARTAN (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO)

Parâmetros	Semana 0	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	p
Escala de gravidade	7,33 ± 1,87	7,88 ± 1,25	6,71 ± 1,80	6,00 ± 2,27	4,89 ± 2,47	<0,05
Escala visual analógica da dor	4,67 ± 3,87	4,13 ± 3,87	3,57 ± 3,55	3,38 ± 3,07	3,22 ± 3,27	NS*
Número de ataques/dia	5,56 ± 3,37	6,19 ± 2,74	5,64 ± 3,25	4,28 ± 3,92	3,32 ± 3,28	NS*
Duração dos ataques (minutos)	24,44 ± 29,94	30,81 ± 40,23	18,29 ± 19,34	22,88 ± 39,78	21,61 ± 37,51	NS*

*NS: Não significante

RESULTADOS

Foram estudadas dez pacientes com ES com média de idade de 43,1 anos (19-55 anos); todas (100%) eram do sexo feminino. Quatro pacientes tinham diagnóstico de ES forma difusa e seis, forma limitada. O tempo médio de doença foi de 7,3 anos, variando de 1 a 23 anos.

Apenas uma das pacientes selecionadas apresentava úlcera isquêmica digital no início do estudo. Esta paciente apresentava uma úlcera com 0,5 cm de diâmetro no quarto dígito da mão esquerda e FRy intenso. Na segunda semana do estudo, a mesma evoluiu com piora da úlcera e posterior amputação da polpa digital afetada, sendo, portanto, retirada do estudo. Os dados mostrados a seguir são referentes às nove pacientes que permaneceram no estudo.

Duas pacientes que não apresentavam úlceras digitais no início do estudo vieram a desenvolver uma pequena úlcera (menos de 0,5 cm de diâmetro) ao final do estudo (semana 4). Estas pacientes não foram submetidas à dosagem da LPD-EF na semana 4.

AVALIAÇÃO DO FENÔMENO DE RAYNAUD

Conforme os dados da Tabela 1, observou-se melhora significativa na escala de gravidade do FRy ao se analisar as semanas 0 a 4 (p=0,048). Já em relação à escala visual analógica da dor, ao número de ataques de FRy por dia e à duração estimada dos ataques, não houve diferença significativa entre as avaliações das semanas 0 a 4. Apesar disso, ao final do estudo observamos queda nos valores das quatro variáveis analisadas (Figura 1).

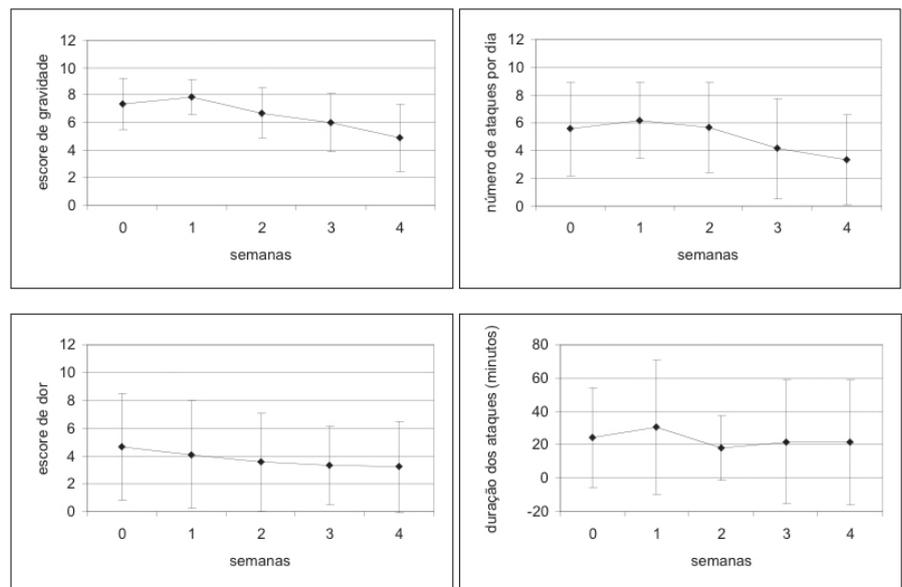


Figura 1 – Evolução dos parâmetros utilizados para avaliação do fenômeno de Raynaud entre as semanas 0 e 4. As linhas representam a média e as barras superiores e inferiores, o intervalo de confiança de 95%

Ao final do estudo (semana 4), 78% (7/9) das pacientes apresentaram queda maior que 20% na escala de gravidade do FRy e queda maior que 30% no número de ataques por dia. Seis (67%) pacientes apresentaram também melhora maior que 30% na escala visual analógica de dor e cinco (56%) apresentaram tal melhora também na duração estimada dos ataques de FRy (Tabela 2).

TABELA 2

FREQÜÊNCIA DE PACIENTES QUE OBTIVERAM MELHORA MAIOR QUE 20, 30 E 50% NOS PARÂMETROS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO DO FENÔMENO DE RAYNAUD ENTRE AS SEMANAS 0 E 4

Parâmetros utilizados para avaliação do fenômeno de Raynaud				
% de melhora	Escala de gravidade	Escala visual analógica da dor	Número de ataques/dia	Duração dos ataques
> 20%	7/9 (78%)	6/9 (67%)	7/9 (78%)	5/9 (56%)
> 30%	5/9 (56%)	6/9 (67%)	7/9 (78%)	5/9 (56%)
> 50%	3/9 (33%)	3/9 (33%)	5/9 (56%)	4/9 (44%)

Devido ao número pequeno de pacientes avaliadas, não foi possível realizar comparação entre aquelas que receberam 50 e 100 mg/dia da droga. Entretanto, as três pacientes que receberam 100 mg/dia da droga apresentaram queda mais acentuada entre as semanas 0 e 4 nos quatro parâmetros utilizados para avaliação do FRy em comparação com as seis pacientes que receberam 50 mg/dia da droga (Tabela 3).

TABELA 3

PORCENTAGEM DE QUEDA NOS PARÂMETROS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO DO FENÔMENO DE RAYNAUD ENTRE AS SEMANAS 0 E 4 NAS PACIENTES QUE RECEBERAM 50 MG/DIA E 100 MG/DIA DE LOSARTAN (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO)

Parâmetros utilizados para avaliação do fenômeno de Raynaud				
Dose do losartan	Escala de gravidade	Escala visual analógica da dor	Número de ataques/dia	Duração dos ataques
100 mg/dia (n=3)	-43 ± 18%	-59 ± 27%	-70 ± 21%	-56 ± 30%
50 mg/dia (n=6)	-20 ± 57%	-18 ± 60%	-29 ± 7%	14 ± 81%

Com relação ao desenvolvimento de úlceras digitais, das duas que desenvolveram úlceras, uma estava em uso de 100 mg/dia e a outra em uso de 50 mg/dia da droga.

ANÁLISE DA MICROCIRCULAÇÃO

Em relação aos parâmetros analisados pela CPU, não houve diferença significativa no número de alças/mm ($p=0,310$), número de capilares ectasiados ($p=0,278$) ou no grau de deleção ($p=0,282$) avaliados entre as semanas 0 e 4 (Tabela 4). Também não houve diferença significativa ($p=0,791$) entre os valores de Δ LPD nas semanas 0 e 4 nos sete pacientes avaliados (Tabela 4).

TABELA 4

PARÂMETROS AVALIADOS NA CAPILAROSCOPIA PERIUNQUEAL E VALORES DE Δ LPD NAS SEMANAS 0 E 4 (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO)

	Capilaroscopia periungueal			Δ LPD
	Número de alças/mm	Capilares ectasiados	Grau de deleção	
Semana 0	7,42 ± 2,38	4,50 ± 3,63	1,71 ± 1,11	0,04 ± 0,18%
Semana 4	7,13 ± 1,90	3,76 ± 2,39	1,78 ± 1,07	0,07 ± 0,33%
p	0,310	0,278	0,282	0,791

DISCUSSÃO

O tratamento do FRy ainda permanece um desafio nos pacientes com ES. No presente estudo, a melhora clínica do FRy obtida com o uso do losartan foi discreta, sendo que houve melhora estatisticamente significativa apenas no escore de gravidade da dor. Chama atenção também o fato de duas pacientes terem desenvolvido úlceras digitais e de uma ter apresentado piora da úlcera ao longo do estudo. Esta observação sugere que um potencial benefício do losartan seria limitado e não suficiente para manejar crises vasoespásticas graves. Ao final de quatro semanas, também não observamos mudança nos valores da lactícemia de polpa digital sob estímulo frio. Este é um teste bastante sensível, utilizado para avaliar o componente bioquímico da microcirculação e que mostra alterações conspícuas e frequentes em pacientes com ES. Tampouco foram observadas mudanças morfológicas na microangiopatia característica da ES, avaliada pela CPU. Esta observação não é inesperada, uma vez que as alterações anatômicas da

microcirculação configuraram-se lentamente e dificilmente seriam alteradas durante um curto espaço de tempo como o do presente estudo.

Entre os parâmetros estudados, observamos uma queda principalmente nos escores de gravidade e no número de ataques de FRy por dia em 78% das pacientes. Embora este tenha sido um estudo aberto, esta melhora foi maior do que a melhora esperada com uso de placebo que costuma ser de 20%⁽²⁰⁾.

Apesar do pequeno número de pacientes avaliadas, as três pacientes que receberam 100 mg/dia de losartan apresentaram queda mais acentuada nos parâmetros utilizados para avaliação do FRy. Ao delinear a metodologia do estudo, optamos inicialmente pelo uso de 50 mg/dia de losartan. Como esse foi um estudo aberto, após a inclusão de sete pacientes, percebemos que a resposta terapêutica foi aquém da esperada e, por isso, optamos por aumentar a dose utilizada pelas três últimas pacientes que entraram no estudo.

Devemos salientar que este estudo, por ser um estudo-piloto, apresenta várias limitações: é um estudo aberto, sem grupo placebo e com número pequeno de pacientes. Entretanto, acreditamos que cumpriu sua função precípua, ou seja, a de sinalizar a adequação de se prosseguir nesta linha de pesquisa. Os dados ora apresentados sugerem ser apropriado um estudo duplo-cego, explorando múltiplas dosagens do losartan, controlado com placebo e por um período mais longo com a finalidade de confirmar e dimensionar um possível efeito terapêutico do losartan, principalmente na dose de 100 mg/dia, no FRy secundário à ES.

As drogas mais utilizadas para o tratamento do FRy são os bloqueadores de canais de cálcio, principalmente a nifedipina. Vários ensaios clínicos demonstram eficácia moderada da droga no tratamento do FRy secundário à ES, com diminuição na gravidade e frequência dos ataques⁽¹¹⁾. Entretanto, uma parcela considerável dos pacientes não responde à droga e há uma taxa elevada de descontinuação da mesma por efeitos colaterais (taquicardia, tonturas, edema de membros inferiores, cefaléia, hipotensão ortostática e “flushing”). Outro efeito colateral da nifedipina em pacientes com ES é o relaxamento da pressão do esfíncter esofágico inferior, que pode levar a piora dos sintomas de refluxo esofágico naqueles com acometimento esofágico.

Drogas mais recentes, como os análogos da prostaciclina e a bosentana, têm se mostrado promissoras para o tratamento de FRy resistente e de úlceras isquêmicas. A eficácia do uso endovenoso do iloprost (análogo da prostaglandina I₂) sobre o fenômeno de Raynaud tem sido demonstrada em

vários estudos controlados⁽²¹⁾. No entanto, seu uso sob forma parenteral e seu alto custo são desvantagens óbvias desse fármaco. A bosentana, droga antagonista do receptor da endotelina, recentemente aprovada para uso na hipertensão pulmonar primária e associada às colagenoses, também tem se mostrado eficaz no tratamento do FRy e na prevenção de úlceras isquêmicas na ES^(22,23). Entretanto, este medicamento possui custo elevado e encontra-se ainda pouco disponível em nosso meio. Outra droga que vem sendo sugerida como uma alternativa para o tratamento de FRy resistente é o inibidor da 5-fosfodiesterase, sildenafil, cujo fator limitante para uso em nosso meio também é seu alto custo⁽²⁴⁾. Assim, estudos com novas drogas, mais ou tão eficazes e de menor custo, tornam-se necessários como alternativa para o tratamento desta manifestação tão debilitante para os pacientes com ES.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), principalmente o captopril, também têm sido objeto de estudos em pacientes com FRy^(10,25). Evidências de eficácia dessas drogas, porém, são controversas, parecendo ser pouco eficazes no tratamento do FRy secundário à ES.

O primeiro estudo com o losartan para o tratamento do FRy foi publicado em 1997 por Pancera *et al*⁽²⁶⁾, onde os autores demonstraram melhora significativa dos eventos vasoespásticos em pacientes com FRy primário. A angiotensina II liga-se a dois subtipos de receptores: o AT₁ e o AT₂. O losartan, primeiro inibidor dos receptores AT₁ da angiotensina II, promove completo bloqueio dos receptores AT₁, exercendo ação anti-hipertensiva por esse mecanismo. Os antagonistas da angiotensina II têm como vantagem o excelente perfil de tolerabilidade e não provocam tosse como os inibidores da enzima conversora⁽²⁷⁾. Os antagonistas da angiotensina II também possuem sabida ação antiproliferativa da musculatura cardíaca e vasculatura lisa, podendo ter efeito adicional modificador da doença em pacientes com ES. A eficácia do losartan no tratamento do FRy foi estudada por Dziadzio *et al*⁽¹³⁾, em um estudo aberto com duração de 12 semanas, em que o losartan (utilizado na dose de 50 mg/dia) foi comparado com a nifedipina (dose de 40 mg/dia) em um grupo de 25 pacientes com FRy primário e 27 com FRy secundário à ES⁽¹³⁾. Ao se analisar os pacientes como um todo, houve diminuição na frequência dos ataques no grupo do losartan e houve melhora da gravidade dos episódios nos dois grupos (losartan e nifedipina), porém com resultados mais significativos no grupo que recebeu losartan. Ao se analisar os pacientes com ES separadamente, o losartan levou a uma diminuição moderada da frequência e gravidade dos ataques de FRy,

que, entretanto, não alcançou significância estatística. Não houve melhora desses parâmetros no grupo de pacientes com ES que recebeu nifedipina. Nosso estudo mostrou resultados semelhantes corroborando os resultados obtidos por Dziadzio *et al*⁽¹³⁾ em pacientes com ES.

Medidas objetivas e reprodutíveis de avaliação da microcirculação são necessárias para avaliação de eficácia de drogas no tratamento do FRy. Apesar de os diferentes testes relatados na literatura proverem informações importantes sobre a hemodinâmica e fisiologia do FRy, todos têm mostrado resultados limitados em estudos terapêuticos. Testes como pletismografia, fluxometria por laser Doppler⁽²⁸⁾, termografia⁽²⁹⁾ e termometria cutânea⁽³⁰⁾ são utilizados, porém geralmente com grande heterogeneidade dos resultados e baixa reprodutibilidade. O teste da LPD-EF, utilizado no presente estudo, foi originalmente adaptado em nosso Serviço para avaliação quantitativa de um componente bioquímico da microcirculação associado a um estímulo frio. O aumento da laticemia, quando excluídas outras causas que possam ocasionar a sua elevação, é um indicador de hipóxia tecidual. Nos pacientes com ES, a LPD em condições basais encontra-se aumentada em comparação a indivíduos saudáveis. Após um estímulo frio, a LPD apresenta queda significativa na maioria dos indivíduos normais e elevação na maioria dos pacientes com ES, caracterizando um comportamento dinâmico oposto da LPD frente a um

estímulo frio em saudáveis e pacientes com ES^(14,15). Apesar do número limitado de doentes avaliados, não observamos mudança significativa neste parâmetro após intervenção terapêutica. Vale ressaltar que em estudo ainda não publicado, observamos que este parâmetro registrou acentuada melhora em pacientes com FRy primário ao longo de uma exposição aguda à nifedipina⁽³¹⁾.

A capilaroscopia periungueal permite uma análise de um componente morfológico da microcirculação. A ausência de modificação da microangiopatia observada à CPU ao final do estudo é compatível com a hipótese de que esse exame avalia um componente mais estático da microcirculação, sofrendo alterações discretas ao longo do tempo em pacientes com doença já bem estabelecida. Acreditamos, portanto, que um período de quatro semanas seja curto para avaliar possíveis alterações que possam ocorrer na morfologia capilar secundárias a intervenções terapêuticas.

Em conclusão, o presente estudo piloto sugere que o losartan pode apresentar benefício terapêutico para pacientes com FRy secundário à ES. Esse efeito terapêutico parece ser de magnitude discreta ou moderada, claramente não se aplicando a casos com isquemia digital grave. Estudos controlados estão indicados para confirmação e dimensionamento do valor do losartan como opção terapêutica para o FRy secundário à ES.

REFERÊNCIAS

1. Seibold JR, Smith EA, Leroy C, Steen VD: Systemic sclerosis. In: Klippel JH, Dieppe PA: Rheumatology, London, Mosby-year book Europe limited, 1994.
2. Ho M, Belch JFF: Raynaud's phenomenon: state of the art 1998. *Scand J Rheumatol* 27: 319-22, 1998.
3. LeRoy EC, Medsger JrTA: Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheum* 10: 485-8, 1992.
4. Kurki TS, Piirainen HI, Kurki PT: Non-invasive monitoring of finger arterial pressure in patients with Raynaud's phenomenon: effects of exposure to cold. *Br J Anaesth* 65: 558-63, 1990.
5. Kahaleh MB: Vascular disease in scleroderma: endothelial T lymphocyte-fibroblast interactions. *Rheum Dis Clin North Am* 16: 53-73, 1990.
6. Dabich L, Bookstein JJ, Zweifler A, Zarafonitis CJD: Digital arteries in patients with scleroderma. *Arch Intern Med* 130: 708-14, 1972.
7. Gahhos F, Ariyan S, Frazier WH, Cuono CB: Management of scleroderma finger ulcers. *J Hand Surg [Am]* 9: 320-27, 1984.
8. Milburn PB, Singer JZ, Milburn MA: Treatment of scleroderma skin ulcers with a hydrocolloid membrane. *J Am Acad Dermatol* 21: 200-4, 1989.
9. Hummers LK, Wigley FM: Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 29: 293-313, 2003.
10. Rustin MH, Almond NE, Beacham JA, *et al*: The effect of captopril on cutaneous blood flow in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* 117: 751-8, 1987.
11. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE: Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 44: 1841-7, 2001.
12. Wigley FM: Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 347: 1001-8, 2002.
13. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, *et al*: Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 42: 2646-55, 1999.
14. Pucinelli MLC, Fontenelle SMA, Andrade LEC: Determination of fingertip lacticemia before and after cold stimulus in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 29: 1401-3, 2002.
15. Kayser C, Pucinelli MLC, Fontenelle SMA, Andrade LEC: Cold stimulus-fingertip lacticemia: standardization of the test in normal volunteers and diagnostic application for systemic sclerosis. *Microvasc Research* 70: 84-9, 2005.
16. Maricq HR: Widefield capillary microscopy. Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 24: 1159-65, 1981.
17. Andrade LEC, Gabriel A, Assad RL, Ferrari AJL, Atra E: Panoramic

- Nailfold Capillaroscopy: a New Reading Method and Normal Range. *Semin Arthritis Rheum* 20: 21-31, 1990.
18. Masi AT, Rodnan GP, Medsger Jr TA, *et al*: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23: 581-90, 1980.
 19. Lee P, Leung F, Alderdice C, Armstrong SK: Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol* 10: 930-38, 1983.
 20. Black CM, Halkier-Sorensen L, Belch JJ, *et al*: Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison study. *Br J Rheumatol* 37: 952-60, 1998.
 21. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, *et al*: Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 19: 503-8, 2001.
 22. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Nardi N, *et al*: Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 43: 1454-6, 2004.
 23. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, *et al*: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 50: 3985-93, 2004.
 24. Gore J, Silver R: Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 64: 1387, 2005.
 25. Challenor VF: Angiotensin converting enzyme inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Drugs* 48: 864-7, 1994.
 26. Pancera P, Sansone S, Secchi S, Covi G, Lechi A: The effects of thromboxane A2 inhibition (picotamide) and angiotensin II receptor blockade (losartan) in primary Raynaud's phenomenon. *J Intern Med* 242: 373-6, 1997.
 27. Hernandez-Hernandez R, Sosa-Canache B, Velasco M, Armas-Hernandez MJ, Armas-Padilla MC, Cammarata R: Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 16: S93-9, 2002.
 28. Kristensen JK, Petersen LJ: Measurement of cutaneous blood flow by the 133Xenon washout method. Clinical applications in dermatology. *Acta Physiol Scand* 143(S603): 67-73, 1992.
 29. O'Reilly D, Taylor L, El-Hadidy K, *et al*: Measurement of cold challenge responses in primary Raynaud's phenomenon associated with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 51: 1193-6, 1992.
 30. Liedl DM, Liedl DA, Schabauer AM, *et al*: Effects of ice water immersion on digital temperatures and cutaneous blood flow. *J Vasc Technology* 20: 243-46, 1996.
 31. Fontenele SMA: Avaliação do efeito vasodilatador agudo da nifedipina em pacientes com fenômeno de Raynaud, através do teste de laticemia de polpa digital-estímulo frio. "Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de Mestre em Medicina". São Paulo, 2000.