

Bosentana no tratamento de úlceras de extremidades refratárias na esclerose sistêmica

Henrique de Ataíde Mariz¹, Marcelo José Uchôa Corrêa¹, Cristiane Kayser²

RESUMO

Introdução: Acometimento vascular é uma manifestação central da esclerose sistêmica (ES) e pode levar a complicações como úlceras, gangrena ou amputação de extremidades. Bosentana é um medicamento antagonista dos receptores da endotelina utilizado na prevenção de úlceras digitais na ES. **Objetivo:** Avaliar a eficácia de bosentana em úlceras de extremidades recorrentes e refratárias em pacientes com ES. **Pacientes e métodos:** Realizamos estudo aberto e observacional em três pacientes com diagnóstico de ES provenientes do Ambulatório de ES da UNIFESP com idades de 31, 58 e 61 anos. Todas apresentavam uma ou mais úlceras de extremidades ativas que não haviam respondido ao tratamento convencional: paciente P1 com uma úlcera digital; P2 com três úlceras em membro inferior direito; e P3 com úlcera em dígito, perna, e calcanhar direitos e maléolo esquerdo. Bosentana foi administrado na dose de 62,5 mg VO duas vezes ao dia por quatro semanas, seguido por 125 mg duas vezes ao dia por mais quatro ou oito semanas. As pacientes foram avaliadas quanto ao número e ao diâmetro das úlceras em três momentos: no início deste estudo, após quatro semanas e após oito semanas. A paciente mais grave foi também avaliada após 12 semanas. **Resultados:** Após tratamento com bosentana, todas apresentaram cicatrização ou diminuição no diâmetro das úlceras. Nenhuma paciente apresentou surgimento de novas úlceras. **Conclusão:** O tratamento com bosentana se mostrou eficaz na prevenção do surgimento de novas úlceras em curto prazo e na cicatrização de úlceras de extremidades em três pacientes com ES. Sugere-se assim, que a droga possa ser uma opção terapêutica nos pacientes com acometimento vascular grave.

Palavras-chave: esclerose sistêmica, fenômeno de Raynaud, úlceras isquêmicas, endotelina, bosentana.

INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença reumática autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada clinicamente por acometimento vascular da pequena e microcirculação e deposição excessiva de colágeno na pele e órgãos internos, afetando particularmente o trato gastrointestinal, pulmão, coração e os rins.¹ Envolvimento vascular é uma manifestação precoce e representa um evento central na patogênese da doença.² Anormalidades funcionais e alterações estruturais dos vasos sanguíneos, incluindo alterações no controle do tônus vascular, lesão e disfunção endotelial, proliferação intimal de pequenas artérias e arteríolas, além de diminuição do lúmen dos vasos, podem ser clinicamente expressas de várias formas, como o fenômeno de Raynaud, isquemia digital, crise renal esclerodérmica e hipertensão pulmonar.²⁻⁴

O fenômeno de Raynaud é a manifestação mais frequente da ES. Caracteriza-se por episódios transitórios de vasoconstrição de extremidades, geralmente após contato com o frio ou com estresse emocional, que desencadeiam alterações típicas de coloração de mãos e/ou pés. Devido às anormalidades vasculares presentes na ES, os episódios de fenômeno de Raynaud costumam ser mais graves nesses indivíduos e podem levar a complicações importantes, como úlceras isquêmicas em dedos e membros inferiores. Na maioria das vezes, as úlceras são recorrentes, extremamente dolorosas e incapacitantes, e podem evoluir para infecção secundária, gangrena e até amputação de extremidades.⁵ Vários tratamentos são sugeridos para a prevenção ou a cicatrização de úlceras isquêmicas secundárias à ES, mas a maior parte deles mostra-se pouco eficaz.⁶⁻⁷ O tratamento das úlceras isquêmicas em pacientes com ES envolve medidas

Recebido em 14/10/2008. Aprovado, após revisão, em 28/02/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse. Disciplina de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

1. Pós-graduandos da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP

2. Médica Associada, responsável pelo Ambulatório de Esclerose Sistêmica da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP

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

não medicamentosas, como curativos e mudança de hábitos (parar de fumar, evitar exposição ao frio etc), tratamento de infecções locais e uso de analgésicos para o controle da dor.⁸ Drogas vasoativas, como os bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina), inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil) e, principalmente, os análogos da prostaciclina sob forma endovenosa (epoprostenol, alprostadil e iloprost) têm se mostrado eficazes em uma parcela dos pacientes.⁸⁻¹⁰ Os análogos da prostaciclina parecem ser os medicamentos mais eficazes, mas ainda são difíceis de se obter e têm a desvantagem da administração endovenosa e da necessidade de internação. Análogos da prostaciclina com preparação oral não se mostraram eficazes para o tratamento do fenômeno de Raynaud.^{4,11}

Apesar de ser multifatorial, mais recentemente a endotelina-1 (ET₁) tem sido citada como um fator importante na patogênese da ES.¹² A ET₁ é um potente vasoconstritor produzido, principalmente, pelas células endoteliais, cujas concentrações séricas encontram-se aumentadas em pacientes com ES.¹²⁻¹⁴ Ativa-se ao se ligar aos seus receptores (ET_A e ET_B), expressos, sobretudo, por células endoteliais, musculares lisas e fibroblastos. Além da potente ação vasoconstritora, a ET₁ estimula a proliferação de fibroblastos e de células musculares lisas.¹⁴ Bosentana é um antagonista oral duplo dos receptores da endotelina utilizado no tratamento da hipertensão pulmonar idiopática e secundária a doenças reumáticas autoimunes, incluindo-se a ES.¹⁵ Mais recentemente, estudos mostraram que a droga pode também ser benéfica para o tratamento de pacientes com úlceras isquêmicas secundárias à ES.^{5,16-18} Dois estudos multicêntricos, duplo-cegos e placebo-controlados (RAPIDS-1 e RAPIDS-2) foram realizados com um grande número de pacientes para avaliar a eficácia

de bosentana no tratamento e na prevenção do surgimento de úlceras isquêmicas agudas em pacientes com ES.^{5,16} O estudo RAPIDS-1 mostrou que bosentana foi eficaz na prevenção de novas úlceras digitais (em média 48% a menos em relação ao placebo). Não foi demonstrado que bosentana reduziu o período de cicatrização de úlceras ativas (*endpoint* secundário). O RAPIDS-2 foi um estudo envolvendo maior número de pacientes e que veio a confirmar os achados do RAPIDS-1 em relação à prevenção de novas úlceras.

Dada a escassez de estudos sobre essa modalidade terapêutica em nosso meio, realizamos um estudo aberto, observacional, para avaliação da eficácia de bosentana em um pequeno grupo de pacientes com ES e úlceras recorrentes, refratárias aos tratamentos convencionais.

PACIENTES E MÉTODOS

Três pacientes provenientes do Ambulatório de Esclerose Sistêmica da Disciplina de Reumatologia do Hospital São Paulo (UNIFESP) com diagnóstico de ES, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR),¹⁹ foram incluídas na pesquisa. Todas as pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP. Todas apresentavam queixa de fenômeno de Raynaud importante, úlceras recorrentes e uma ou mais úlceras de extremidades ativas, que não haviam respondido a tratamento com drogas convencionais.

As características clínicas e demográficas das três pacientes encontram-se descritas na Tabela 1. A paciente P1 apresentava

Tabela 1

Características clínicas e demográficas dos pacientes tratados com bosentana

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Idade (anos)	31	58	61
Sexo	F	F	F
Tempo de diagnóstico	9 anos	12 anos	6 anos
Forma da doença (limitada/difusa)	Difusa	Difusa	Limitada
Número de úlceras ativas no início do tratamento	1	3	4
Pesquisa de anticorpos antinúcleo (FAN)	Nuclear pontilhado grosso 1/320	Nuclear pontilhado fino 1/320	Nuclear centromérico 1/1280
Anti-Scl 70	Negativo	Positivo	Negativo
Capilaroscopia periungueal	Padrão SD	Padrão SD	Padrão SD
Escore cutâneo de Rodnan	19	33	17
Outras medicações utilizadas para o FRy durante o tratamento	Nifedipina Captopril	Nifedipina e Losartana	AAS

uma úlcera digital na mão direita (A); a paciente P2 apresentava três úlceras na perna direita (A, B, C); a paciente P3 apresentava úlcera em dígito (A), perna (B), e calcanhar direitos (C) e maléolo esquerdo (D) (Tabela 2). A paciente P1, de 31 anos, apresentava diagnóstico de ES forma cutânea difusa em superposição com lúpus eritematoso sistêmico há nove anos e tinha úlcera extremamente dolorosa há aproximadamente oito semanas no terceiro dígito da mão direita. A paciente já havia sofrido amputação prévia do quarto dígito esquerdo e perda importante de substância no segundo dígito direito por úlcera. Vinha em uso de: nifedipina 20 mg de 8/8h e captopril 12,5 mg de 12/12h. A paciente P2, 58 anos de idade, com diagnóstico de ES forma cutânea difusa há 12 anos, apresentava três úlceras na perna direita (região pré-tibial e maleolar) há aproximadamente um ano. Durante esse período, havia feito uso de: nifedipina 20 mg 8/8h, losartana 100 mg/dia, diltiazem 30 mg 8/8h, pentoxifilina 400 mg 12/12h, tramadol 50 mg 8/8h, xilocaína endovenosa, além de cuidados locais (curativos em ambulatório de úlceras), sem melhora do quadro. Mantinha uso de nifedipina 20 mg de 8/8h no início deste estudo. A paciente P3, 61 anos de idade, com diagnóstico de ES forma limitada há 6 anos, apresentava úlcera em região lateral da perna direita e região de maléolo esquerdo há aproximadamente um ano e úlcera no segundo dígito e calcanhar direitos há cerca de seis semanas. Havia feito uso de: captopril 50 mg 8/8h, nifedipina 20 mg 6/6h, tramadol 50 mg 8/8h e AAS 100 mg/d, além de cursos de antibióticos para infecção associada, também sem melhora do quadro. Não tolerou o uso de captopril ou nifedipina devido a quadro de hipotensão.

TRATAMENTO E PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

Bosentana (gentilmente fornecido pela Actelion Pharmaceuticals do Brasil) foi administrado na dose de 62,5 mg VO duas

vezes/dia por quatro semanas, seguido por 125 mg duas vezes/dia por mais quatro ou oito semanas. Os outros medicamentos em uso pelas pacientes foram mantidos.

As pacientes foram avaliadas pelo mesmo pesquisador quanto ao número e ao diâmetro (em milímetros) das úlceras em três momentos: no início do tratamento com bosentana, após quatro semanas e após oito semanas. A paciente P3, que apresentava acometimento mais grave (presença de quatro úlceras), foi avaliada também após 12 semanas. Em cada avaliação, as pacientes foram questionadas quanto à gravidade do fenômeno de Raynaud na última semana com uma escala visual analógica de gravidade (gradação de 0 a 10, em que 0 equivale à ausência de episódios de fenômeno de Raynaud e 10 aos piores episódios já experimentados pelo doente), e quanto à intensidade dolorosa do fenômeno de Raynaud com a escala visual analógica da dor (gradação de 0 a 10, em que 0 equivale a nenhuma dor e 10 à dor extrema).

Durante o estudo, foi realizada dosagem das transaminases, antes e com quatro e oito semanas de tratamento, para monitorar o surgimento de hepatite medicamentosa.

RESULTADOS

Após tratamento com bosentana, todas tiveram cicatrização ou diminuição no diâmetro das úlceras (Tabela 2). As pacientes P1 e P2 apresentaram cicatrização completa das úlceras e a paciente P3, cicatrização das duas úlceras menores e diminuição importante do diâmetro das úlceras maiores (Figura 1). Nenhuma paciente apresentou surgimento de novas úlceras, ou alteração nos níveis de transaminases antes e após tratamento. Depois de oito semanas de tratamento, observou-se um comportamento heterogêneo em relação às escalas visuais analógicas de gravidade do fenômeno de Raynaud e intensidade da dor (Figura 2). A paciente P3 apresentou melhora importante

Tabela 2

Evolução do diâmetro (milímetros) das úlceras após o tratamento com bosentana nos pacientes com esclerose sistêmica

Tempo	Úlceras							
	P1	P2			P3			
	A	A	B	C	A	B	C	D
Dia 0	9 x 7	15 x 8	10 x 5	21 x 14	9 x 4	45 x 30	15 x 15	10 x 10
Semana 4	8 x 8	*	*	15 x 12	*	40 x 28	15 x 21	15 x 10
Semana 8	*	*	*	*	*	40 x 25	17 x 20	12 x 12
Semana 12	—	—	—	—	*	20 x 17	3 x 2	*

* Úlceras que cicatrizaram inteiramente.



Figura 1. Úlcera digital da mão direita da paciente P1 antes do tratamento com bosentana (A) e depois de quatro semanas (B). Úlcera na perna direita da paciente P3 antes do tratamento com bosentana (C) e depois de 12 semanas (D).

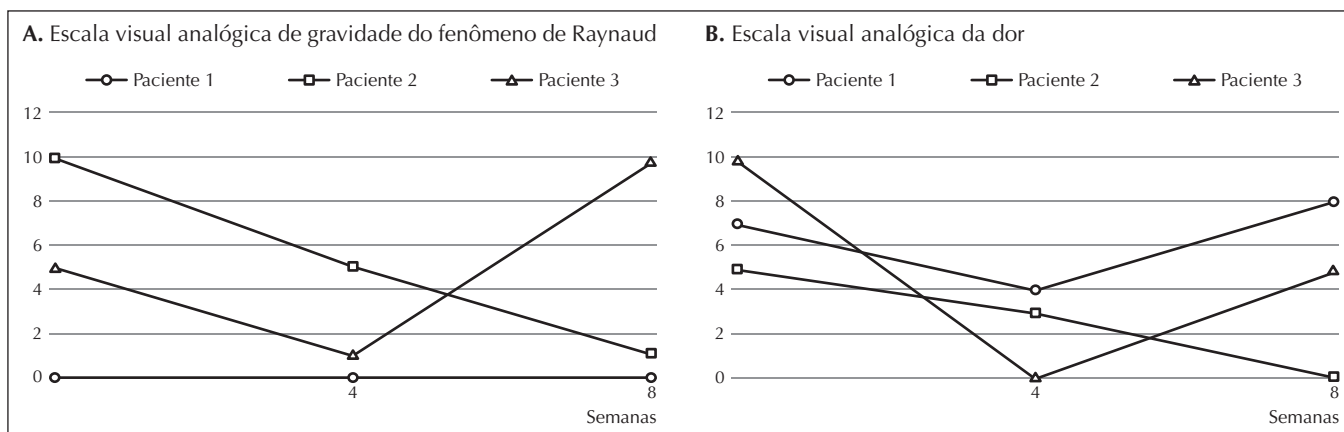


Figura 2. Evolução da escala visual analógica de gravidade (A) do fenômeno de Raynaud e escala visual analógica de dor (B) durante o acompanhamento nas três pacientes.

da intensidade da dor e da gravidade do fenômeno de Raynaud seguida por nova piora, em função de uma cianose no segundo pododáctilo direito, sem ulceração.

DISCUSSÃO

Úlceras isquêmicas representam uma manifestação grave e extremamente incapacitante que acometem até 50% dos pacientes com ES.²⁰ No presente estudo, observamos uma melhora importante e rápida cicatrização de úlceras isquêmicas nas três pacientes com ES que fizeram uso de bosentana por oito ou 12 semanas. Ressaltamos que todas as pacientes apresentavam vasculopatia periférica importante, sendo que a paciente P1 apresentava amputação prévia de um dedo e as pacientes P2 e P3 apresentavam úlceras nas pernas há aproximadamente um ano, não responsivas a tratamento com bloqueadores de canal de cálcio, usualmente utilizados como droga de primeira escolha em nosso serviço. Devido à sua característica isquêmica, as úlceras secundárias à ES costumam ser também extremamente dolorosas. Observamos uma melhora significativa na escala visual analógica da dor em duas das três pacientes avaliadas.

Com base nos resultados dos estudos RAPIDS-1 e RAPIDS-2, o uso de bosentana consiste em uma terapia aprovada na Europa para redução do número de novas úlceras em pacientes com ES. Além disso, Peña-Lefebvre *et al.*¹⁸ publicaram recentemente um estudo prospectivo que avaliou a eficácia e tolerabilidade de bosentana em longo prazo em pacientes com ES. Houve uma diminuição significativa no número de novas úlceras e uma tendência à diminuição no número de úlceras cicatrizadas. No entanto, muitas questões em relação ao papel do medicamento no tratamento de úlceras isquêmicas ainda precisam ser esclarecidas, como quais pacientes que devem ser tratados e em que momento. Como os estudos RAPIDS-1 e RAPIDS-2 mostraram que o tratamento com bosentana é mais preventivo do que curativo, um questionamento que surge é se a droga deveria ser utilizada em pacientes com vasculopatia antes de se tornarem refratários, visando assim à diminuição de

complicações graves como gangrena e amputação de extremidades. Devemos lembrar também que o medicamento tem custo elevado e deve ser indicado apenas em casos selecionados.

Além do componente vascular, fibrose da derme, pele seca e atrófica, microtraumas e contraturas articulares são fatores associados à presença de úlceras, principalmente as úlceras digitais.⁶ A eles se atribui a pequena resposta que algumas úlceras apresentam frente a terapias com vasodilatadores⁸ e foram também apontados por Korn *et al.* como um dos possíveis fatores que justificariam os resultados negativos obtidos em relação à cicatrização de úlceras digitais no estudo RAPIDS-1.⁵ O fato de as duas pacientes com úlceras em membros inferiores terem apresentado cicatrização relativamente rápida nos leva a supor que tais úlceras apresentem um predomínio maior do componente vascular ou sofram uma influência menor de fatores como traumas locais, apresentando, com isso, uma resposta mais satisfatória a um potente vasodilatador como bosentana. Um outro fator que pode ter influenciado na resposta positiva obtida em nosso estudo é que as úlceras apresentavam-se claramente ativas no momento do início do estudo e úlceras cicatrizadas ou parcialmente cicatrizadas não foram incluídas na avaliação. Estudos com um número maior de pacientes apresentando esse tipo de úlceras são necessários para comprovar tal hipótese.

O presente estudo tem algumas limitações, como o pequeno número de pacientes avaliados e o fato de ser um estudo não controlado e de curta duração. Além disso, deve ser visto mais como um estudo descritivo. Entretanto, a ES é uma doença rara e extremamente desabilitante, e a presente observação de uma clara diminuição no diâmetro ou cicatrização das úlceras nos pacientes avaliados mostra-se relevante.

Em conclusão, o tratamento com o antagonista do receptor da endotelina, bosentana, se mostrou eficaz na prevenção do surgimento de novas úlceras em curto prazo e na cicatrização de úlceras de extremidades em três pacientes com ES de nosso serviço. Sugere-se, assim, que a droga possa ser uma opção terapêutica nos pacientes com acometimento vascular grave.

REFERÊNCIAS*REFERENCES*

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. LeRoy EC. Systemic sclerosis: a vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-94.
3. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:275-91.
4. Riemekasten G, Sunderkötter C. Vasoactive therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006;45(S3):49-51.
5. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E *et al.* Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-93.
6. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:293-313.
7. Desai R, Korn JH. Diagnosis and management of Raynaud phenomenon. *J Musculoskel Med* 2003;20:124-135.
8. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:125-8.
9. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG *et al.* Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ* 1989;298:561-4.
10. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112:2894-5.
11. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M *et al.* Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1998;41:670-7.
12. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:1190-9.
13. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyachi T, Goto K *et al.* The human endothelin family: three structurally and

- pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2863-7.
14. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991;34:978-83.
 15. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
 16. Seibold JR, Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayer MD, Kramer F *et al.* Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2006;65(S2):90.
 17. Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, Stingl G, Karlhofer F. Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology* 2006;45(S3):45-8.
 18. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez RS, Valero Expósito M, Carmona L, Gámir Gámir ML, Beltrán Gutiérrez J *et al.* Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2008;47:464-466.
 19. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
 20. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G *et al.* Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(2):139-53.