

ESCLEROSE SISTÊMICA

 <https://doi.org/10.56238/sevned2024.028-008>

Gabriela Cortines Blanc

Ensino superior completo

Formação: Universidade Unigranrio Barra

Bruna Lima Eiras de Araújo

Ensino superior completo

Formação: Universidade Unigranrio Barra

RESUMO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença de tecido conectivo, rara, de etiologia desconhecida, manifestações clínicas heterogêneas e evolução crônica, frequentemente progressiva.^{1,6} É caracterizada por alterações inflamatórias, fibróticas e atróficas.⁶ O início da doença é mais comum na faixa etária dos 30 aos 50 anos, sendo mais prevalente nas mulheres. A ES foi relatada em todas as áreas geográficas e em todas as raças, mas já foi observado que a raça negra tem maior chance de desenvolvê-la.^{1,4}

A ES pode comprometer o tecido conjuntivo de vários órgãos como da pele, pulmão, coração, trato gastrointestinal, renal e musculoesquelético.⁸ Além disso, é classificada em dois subtipos, a forma difusa e a limitada, e é a extensão do espessamento da pele que diferencia esses dois. Em 10% dos pacientes, a pele é normal, não ocorre espessamento e é denominado esclerodermia sine esclero.⁴

Por ser então uma doença que afeta múltiplos sistemas, impõe limitações no indivíduo acometido e afeta a sua qualidade de vida. O diagnóstico adequado é muito importante, visto que as manifestações podem ser variadas e com alguns possíveis diagnósticos diferenciais.⁴

Palavras-chave: Esclerose. Tecido conjuntivo. Doença.

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, rara e de causa desconhecida. A sua prevalência é maior entre o sexo feminino, cerca de 3-14 vezes mais do que em homens, e é mais comum na faixa etária reprodutiva, declinando depois da menopausa (sugerindo a influência dos hormônios sexuais). É uma patologia que pode-se apresentar em todas as idades, mas seu início ocorre mais na faixa dos 30 aos 50 anos, tanto na forma cutânea limitada como na difusa. Além disso, pode afetar todas as raças, apesar de ser mais elevado nos negros. Já foi observado que esse grupo tem mais chance de evoluir para forma cutâneadifusa, associada ao acometimento intersticial pulmonar, caracterizando um prognóstico pior.^{1,2}

Sua distribuição é mundial, variando a incidência de acordo com os países. Nos Estados Unidos foi estimado 19 a 75 casos para cada 100mil habitantes, enquanto que na Inglaterra, Japão e Austrália as taxas foram mais baixas. A Inglaterra que teve a porcentagem mais similar, cerca de 1 paciente para cada mil habitantes.^{1,3} De acordo com algumas análises, foi observado que variações genéticas regionais e exposições ambientais, podem influenciar as taxas de prevalência e incidência.³

Não existe dado publicado sobre a predominância da esclerose sistêmica na população brasileira,^{1,3} mas um determinado estudo analisou a incidência dessa doença na cidade de Campo Grande, capital do estado do Mato Grosso do Sul. Foram atendidos 166 pacientes com ES nos ambulatório e serviços de reumatologia da cidade, dentre esses 89 residiam no município, apenas 10 eram casos novos e 79 já haviam sido diagnosticados previamente. Dessa forma a prevalência em 2014 nessa região do Brasil, foi de 105,6 por milhão de habitantes. E ademais, é curioso que dentre esses 89 pacientes, 86 eram mulheres, e 58 eram da cor branca, 20 parda, 8 negra e 3 amarela.³

Já foi observado uma contribuição genética para a suscetibilidade à doença, pois 1,6% dos pacientes com ES têm um parente em primeiro grau com ES, observando dessa forma uma prevalência mais alta que na população geral. É maior também o risco de outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide.¹

2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A esclerose sistêmica é uma doença de etiologia desconhecida com provável causa multifatorial, incluindo fatores ambientais e genéticos.² Alguns possíveis fatores envolvidos na patogênese dessa doença são: solventes (ex:benzeno), óleo tóxico e sílica, drogas, reconstrução mamária com prótese de silicone, vírus (retrovírus, parvovírus humano B19 e citomegalovírus) e genética. Acredita-se que alguns vírus tem a mesma sequência da proteína topoisomerase 1, que é alvo da ES.^{1,4}

A fisiopatologia da esclerose sistêmica pode ser explicada através de três aspectos importantes: a disfunção vascular, ativação imune e de fibroblastos, com produção excessiva de colágeno.^{1,5} A heterogeneidade nas características clínicas dos pacientes com ES é provavelmente um reflexo das contribuições variáveis de cada um desses fatores patogênicos.

A vasculopatia tem muita importância na clínica da esclerose sistêmica, e a sua origem se dá pela lesão e ativação das células endoteliais, por fatores desconhecidos. O fenômeno de Raynaud é um exemplo de uma manifestação precoce, que é caracterizada por uma resposta alterada do fluxo sanguíneo provocada pelo frio.^{1,5}

Com o endotélio lesado, ocorre uma desregulação de substâncias vasodilatadoras (como óxido nítrico e prostaciclina) e vasoconstritoras (endotelina-1). O aumento da endotelina sérica estimula a síntese de colágenos, aumenta a adesão leucocitária ao endotélio, promove migração e proliferação de células musculares lisas para a camada íntima dos vasos, ativando os fibroblastos. Esse processo leva a síntese de moléculas da matriz extracelular, levando à fibrose com perda de elasticidade e redução do lúmen vascular, causando hipoxemia e necrose tecidual. O aumento do óxido nítrico por sua vez, ajuda a manter o tônus muscular, visto que contrabalança a ação da endotelina-1.⁴ Dessa maneira, ocorre uma expressão maior da molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1) e de outras.^{1,4}

Nos microvasos são observados um aumento da permeabilidade e da diapedese dos leucócitos, ativação da cascata de coagulação e fibrinolítica, bem como a agregação plaquetária. Essa por sua vez estimula a liberação de serotonina de grânulos plaquetários (como tromboxano). Além disso, o processo de vasculopatia afeta também os grandes vasos em vários órgãos, resultando na redução do fluxo sanguíneo e isquemia tecidual.¹

Um outro fator é o envolvimento do sistema imune tanto humoral quanto celular, em que os mediadores fazem o elo entre a vasculopatia e a fibrose tecidual. Nos estágios iniciais da doença as células T, monócitos e macrófagos ativados acumulam-se nas lesões da pele, pulmões e outros órgãos afetados. Esses por sua vez mostram uma resposta imune polarizada TH2, e secretam IL-4 e IL-13, essas citocinas induzem a produção de TGF- β , promovem a síntese do colágeno e outras respostas pró-fibrose.^{1,4} Aproximadamente 95% dos pacientes com esclerose sistêmica tem autoanticorpos circulantes contra um ou mais antígenos, esses incluem anticentrômero, antitopoisomerase I, antifibrilarina, anti-PM-Scl, ou anti-RNA polimerase I ou III. Apesar dos anticorpos antitopoisomerase-I não serem muito sensíveis, são altamente específicos para ES (98-100%) e estão relacionados a um maior risco de doença pulmonar intersticial e lesão cutânea.⁶

O último processo é o mais marcante pelo intenso depósito de colágeno, fibronectina e glicosaminoglicanos nos tecidos envolvidos.⁴ Os fibroblastos são células mesenquimais responsáveis por manter a integridade funcional e estrutural do tecido conectivo. Com a produção de TGF- β ,

esses se proliferam, migram e secretam colágenos, matriz extracelular, fatores de crescimento e citocinas, além de se diferenciam em miofibroblastos. Os fibroblastos na ES exibem um fenótipo anormalmente ativado em cultura e têm uma velocidade aumentada de transcrição genética de colágeno, tendo dessa forma grandes quantidades dessa substância.^{1,4}

3 QUADRO CLÍNICO

A esclerose sistêmica tem duas formas de apresentação, a cutânea limitada e a cutânea difusa. A forma limitada é marcada por uma evolução mais lenta, caracterizada pelo o espessamento cutâneo restrito às extremidades dos membros e face, e é tipicamente associada à presença de anticorpo anticentrômero.^{4,8} A hipertensão arterial pulmonar é uma complicação esperada. Já a forma difusa, o espessamento ocorre precocemente e se estende à região proximal dos membros, tronco e abdome. A fibrose pulmonar e a crise renal esclerodérmica são mais frequentes nesse caso e os anticorpos predominantes são o anti-Sc170 e o anti-RNA polimerase III.⁸ Uma minoria apresenta sinais e sintomas típicos da ES, porém sem o envolvimento cutâneo, e é classificada como *sine scleroderma*.⁸

O quadro clínico vai ser dividido de acordo com a classificação do acometimento da doença, e as principais manifestações são:

Cutâneas: o início da doença está associada as primeiras fases do envolvimento cutâneo, marcado por edema (*puffy fingers*) representando inflamação gerada e por regiões endurecidas (após a regressão do edema), podendo haver prurido intenso. A fibrose caracteriza-se pelo espessamento da pele, sendo a marca que mais distingue a esclerose sistêmica de outras patologias do tecido conectivo.^{1,8} Normalmente esse processo se inicia nas extremidades, dedos das mãos e dos pés. Com a evolução da doença, pode haver afilamento dos lábios e retração da gengiva, levando a microstomia e proeminência dentária.⁸ O score de Rodnan modificado, é utilizado para medir a extensão, o grau do acometimento cutâneo e o prognóstico da doença. Por fim ocorre uma atrofia da pele. Devido ao acúmulo de colágeno, pode ocorrer obliteração dos folículos pilosos, glândulas sudoríparas, glândulas écrinas e sebáceas, resultando em perda de pelos, diminuição da sudorese e pele seca.¹ Entre as alterações mais comuns, é possível observar lesões hiperpigmentadas em extremidades e tronco, ou hipopigmentadas, principalmente em pacientes de pele escura, conhecidas como lesões em sal e pimenta. Além disso pode ocorrer telangiectasias e calcinose.^{1,6,8}

Vasculares: o Fenômeno de Raynaud é uma vasoconstrição episódica nos quírodáctilos e pododáctilos, que ocorre em praticamente todos os pacientes com esclerose sistêmica (95%), e é provocada pelo frio e estresse.^{1,6} Geralmente nas formas limitadas da doença, esse processo antecede em anos as manifestações cutâneas ou viscerais, já nas formas difusas, ocorre junto. Esse fenômeno

quando associado a ES pode trazer complicações, como cicatrizes, úlceras digitais e até mesmo amputação dos dedos.⁶

Gastrointestinais: pode ocorrer um envolvimento de todo o trato gastrointestinal (desde orofaringe até anus), e afeta cerca de 90% dos pacientes com ES.⁶ O esôfago é o órgão mais acometido (esofagite), e por isso queixas de disfagia, odinofagia, dor em queimação retroesternal e regurgitação são comuns.⁴ A peristalse anormal e o relaxamento do esfíncter esofágico inferior agravam a esofagite por refluxo, facilitando a metaplasia de Barrett, sendo de extrema importância o seguimento com endoscopia digestiva alta.^{4,8} O envolvimento intestinal e gástrico são menos frequentes.⁶

Sistema musculoesquelético: artralguas, artrite e rigidez matinal são os sintomas mais frequentes, principalmente nas fases iniciais da doença.⁴ A fraqueza muscular e a fricção tendínea ocorrem pela inflamação gerada, e são mais presente na forma cutânea difusa. Ademais, as contraturas articulares podem levar à clássica mão em garra esclerodérmica.⁸

Pulmonares: o comprometimento pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade na esclerose sistêmica. É muito comum, até mesmo em indivíduos assintomáticos, estando presente em aproximadamente 90% dos pacientes com ES sem sintomas respiratórios, sendo observado as alterações pela tomografia computadorizada.⁸

Cardíacas: o envolvimento cardíaco ocorre de duas formas, quando é primário, é observado inflamação e fibrose, levando à isquemia miocárdica, fibrose, miosite, pericardite e insuficiência cardíaca. Já quando é secundário à hipertensão arterial pulmonar, há insuficiência cardíaca direita e esquerda, insuficiência tricúspide, diagnosticadas por meio do ecodoppler transesofágico.⁶ Geralmente ocorre na forma difusa e assintomática.⁴

Renais: é rara de acontecer, e pode apresentar um prognóstico difícil. A crise renal esclerodérmica caracteriza-se por desenvolvimento de microangiopatia trombótica e por um início súbito de hipertensão arterial grave, associado a insuficiência renal progressiva.^{4,8} Alguns sintomas que podem ocorrer são cefaleia, distúrbios visuais, encefalopatia, convulsões, edema pulmonar e derrame pericárdico.⁶

4 DIAGNÓSTICO

A esclerose sistêmica é uma doença na qual a anamnese e o exame físico são essenciais, e em 90% dos casos é o necessário para o diagnóstico. Para isso, é preciso ter conhecimento da variada gama de manifestações cutâneas, vasculares e viscerais. Os exames laboratoriais e de imagem são importantes para a avaliação, acompanhamento da doença e planejamento terapêutico do paciente.^{4,3}

Existem algumas formas de estratificação da ES através de critérios de classificação. O mais utilizado na prática clínica são os da American Rheumatism Association (ACR), que foi proposto em 1890, e a partir disso é possível realizar um padrão de definição da doença, em que considera ES na presença de um critério maior ou pelo menos dois critérios menores.^{2,3}

- Critério maior: esclerodermia proximal (fibrose simétrica da pele proximal às metacarpofalangeanas (MCF) ou metatarsofalangeanas (MTF)).
- Critérios menores: esclerodactilia, ulcerações de polpas digitais ou reabsorção de falanges distais, fibrose nas bases pulmonares (presente na radiografia de tórax).

Em pacientes com a doença em fase inicial, os critérios acima não detectam adequadamente, e por isso foi criado outros para facilitar o diagnóstico de formas iniciais:^{2,3}

- Evidência objetiva (observado pelo médico) de fenômeno de Raynaud mais padrão de esclerodermia à capilaroscopia periungueal ou autoanticorpos específicos para ES (anticentrômero, antitopoisomerase I, antifibrilarina, anti-PM- Scl, ou anti-RNA polimerase I ou III).
- Evidência subjetiva (à anamnese) de fenômeno de Raynaud mais padrão de esclerodermia à capilaroscopia periungueal ou autoanticorpos específicos para ES.

Para ajudar pode-se pedir alguns exames complementares, dentre eles os exames laboratoriais, com o objetivo de avaliar os autoanticorpos (FAN e os específicos da doença). O FAN é um anticorpo antinuclear, e é esperado seu valor positivo na maioria dos pacientes (95%),^{4,6} o seu padrão mais comum na imunofluorescência é nucleolar. A sua ausência impõe o diagnóstico diferencial com doenças que simulam ES, como: fasciíte eosinofílica, fibrose sistêmica nefrogênica e escleromixedema.⁶ Já os anticorpos específicos da doença são: anticorpo anticentrômero (ACA), anticorpo antitopoisomerase 1 (Scl-70), anticorpos contra RNA polimerase I, II e III e fibrilarina.⁴

Os anticorpos contra topoisomerase I são detectados em 31% dos pacientes com ES cutâneo difusa, mas em apenas 13% dos pacientes com ES cutâneo limitado, já os anticorpos anticentrômeros são o inverso, são detectados em 38% dos pacientes com ES cutâneo limitado e somente em 2% dos pacientes com ES cutâneo difuso.^{1,8}

Além disso, os autoanticorpos tem relação com a clínica do paciente, como por exemplo os anticorpos anticentrômero são comumente associados a ES cutâneo limitado e hipertensão arterial pulmonar, e raramente a comprometimento cardíaco e renal, apresentando uma sobrevida melhor (figura 2). Os pacientes positivos para topoisomerase I têm sobrevida reduzida em comparação com aqueles sem este anticorpo.^{1,2}

Os exames laboratoriais também são úteis para a avaliação da doença e do paciente, para isso é analisado a velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa por exemplo, e a caracterização do envolvimento sistêmico.⁶

Os exames de imagem ajudam o reconhecimento precoce, uma adequada classificação e extensão do envolvimento dos diferentes órgãos em pacientes com ES. Exemplos do que podem auxiliar, são prova de função pulmonar que mostra se está ocorrendo uma diminuição progressiva da capacidade pulmonar total e se a difusão de monóxido de carbono está reduzida. A redução da difusão de monóxido de carbono na ausência de restrição na espirometria é muito sugestiva de hipertensão pulmonar. A tomografia de tórax de alta resolução é o exame mais sensível para detectar a lesão intersticial. Imagens em vidro fosco nas bases pulmonares são as lesões mais encontradas, mas além disso pode ser observado imagens em “em favo de mel”, opacidades reticulares e cistos. Ecocardiograma transtorácico deve ser feito para investigação de hipertensão pulmonar. Endoscopia digestiva alta é importante para avaliar o trato gastrointestinal, principalmente do esôfago.^{4,6}

A presença de endurecimento da pele, com um padrão de distribuição simétrica característico é muito comum na esclerose sistêmica cutânea, por esse motivo uma biópsia de espessura total da pele é necessária para estabelecer o diagnóstico.¹ A Capilaroscopia periungueal (CPU) é um método de imagem não invasivo, de baixo custo e de grande auxílio nesta abordagem. Esse permite uma avaliação das alterações estruturais da microcirculação periférica, e é usado principalmente para diferenciar Fenômeno de Raynaud primário e secundário e no diagnóstico da ES. Aproximadamente 90% dos pacientes com ES apresentam o padrão SD (scleroderma pattern) na (CPU), caracterizado pela presença em intensidade variável de dilatações capilares e desvascularização.⁸

Figura 1: Autoanticorpos e correlação clínica na ES.

Autoanticorpos	Correlação clínica
Acometimento cutâneo difuso	
Anti-DNA topoisomerase I (Scl-70)	Doença intersticial pulmonar. Pior prognóstico
Anti-RNA polimerase III	Crise renal esclerodérmica e neoplasia. Pior prognóstico
Antifibrilarina (U3 RNP)	HAP e miosite
Anti-Pm/Scl	Doença intersticial pulmonar, síndrome de sobreposição e miosite
Acometimento cutâneo limitado	
Antiproteínas centroméricas	Úlcera digital, telangiectasias e HAP
Anti-U1 RNP	DMTC, HAP

Fonte: Zarur, 2020

5 TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da esclerose sistêmica deve ser feita pela extensão e gravidade das manifestações apresentadas. Medidas gerais devem ser adotadas pelos de maneira multidisciplinar, dentre elas temos à suspensão do tabagismo, proteção a exposição ao frio, vacinação para influenza e pneumococo, medidas anti-refluxo, suporte nutricional e atividade física.⁶

O diagnóstico avançado tem proporcionado uma identificação precoce dos casos, e isso é muito válido para os casos de ES cutânea difusa, na qual o tratamento com com imunossupressores ajudaria a evitar a progressão para fibrose cutânea e pulmonar.⁶

De forma geral, o tratamento para o acometimento cutâneo (dependendo da gravidade), pode ser realizado com imunossupressores, como o metotrexato, (medicamento de escolha para a paciente do relato acima). Na forma cutânea difusa e quando à risco de acometimento de órgãos internos, é viável o uso de micofenolato ou pulsoterapia intravenosa com ciclofosfamida.^{4,6}

Para o fenômeno de Raynaud a primeira linha de tratamento são os bloqueadores do canal de cálcio, podendo também ser usado inibidores da fosfodiesterase 5, fluoxetina, losartana e prostanoides venosos.⁶

O tratamento das manifestações gastrintestinais pode ser feito com inibidores da bomba de próton, antagonista do receptor H2, pró-cinéticos e antibióticos para os casos de supercrescimento bacteriano.⁶

Já para as manifestações articulares, doses baixas de prednisona e/ou metotrexato são boas opções.^{4,6}

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) pode ser tratada com vasodilatadores, como os inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil, tadalafila), antagonistas dos receptores de endotelina 1 (bosentana, ambrisentana) e prostanoides.^{4,6}

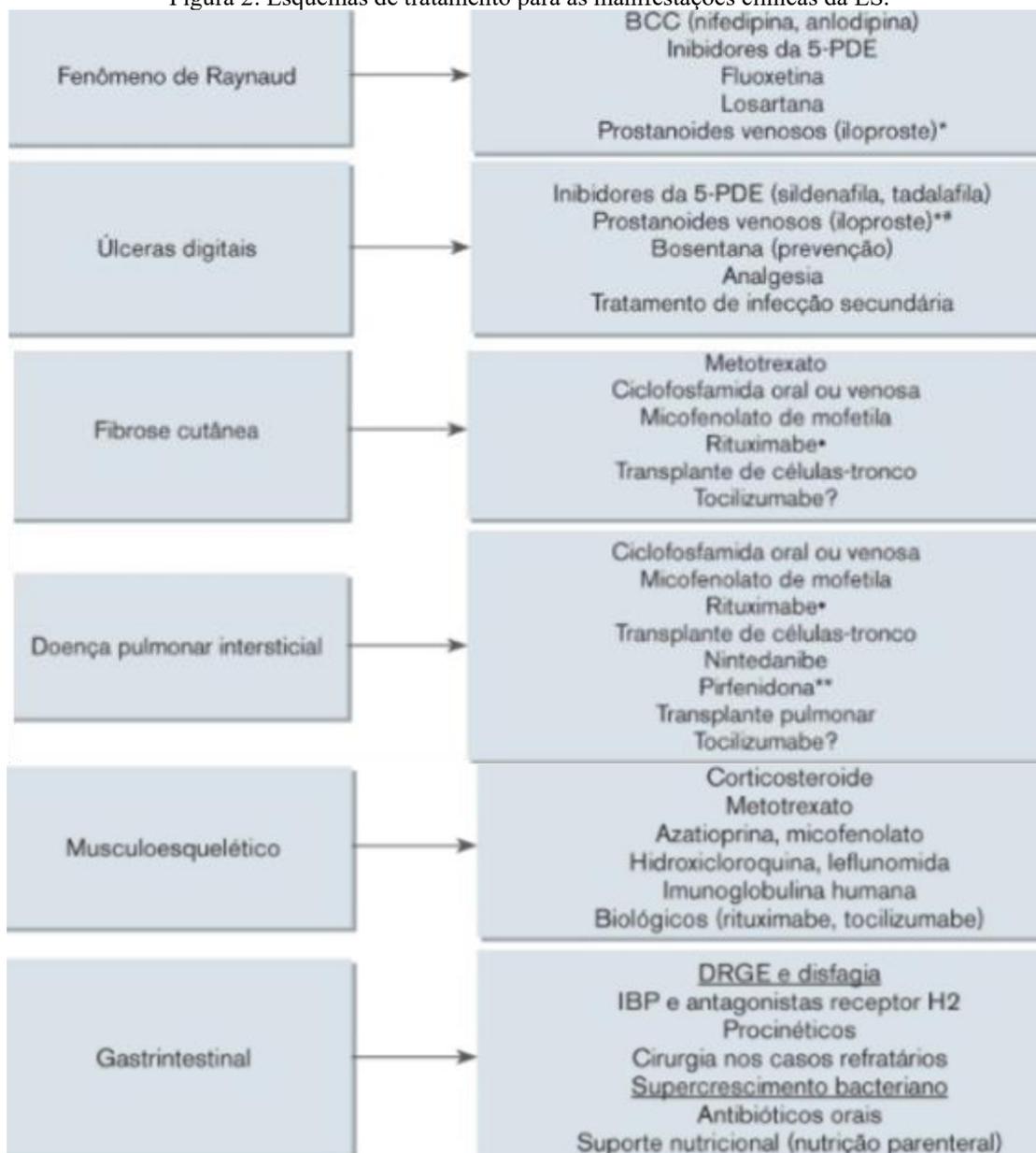
Doenças pulmonares intersticiais devem ser tratadas com ciclofosfamida intravenosa mensal ou oral, ou com micofenolato como tratamento de indução. A fase de manutenção pode ser realizada com micofenolato ou azatioprina. Nos casos refratários, o rituximabe é uma possível opção.⁸

Na pericardite sintomática o uso de anti-inflamatórios não hormonais ou baixas doses de corticoides são suficientes. Em pacientes com grandes derrames, a pericardiocentese pode ser necessária.⁴

Na crise renal esclerodérmica, o tratamento pode ser feito com IECA em altas doses (ex:captopril).^{4,6}

O quadro abaixo resume as principais estratégias de tratamento de acordo com a manifestação clínica apresentada pelo paciente.

Figura 2: Esquemas de tratamento para as manifestações clínicas da ES.



Fonte: Freire, 2021

6 CONCLUSÃO

Como visto ao decorrer desse trabalho, a esclerose sistêmica pode afetar a qualidade de vida do paciente, devido a sua ampla e complexa rede de manifestações clínicas, o que torna o diagnóstico desafiador. Podemos concluir dessa maneira, que a esclerose sistêmica é uma patologia de grande importância para a medicina, e que ainda apresenta muitos estudos clínicos que buscam novas medidas para trazer mais benefícios e sobrevida à longo prazo.

REFERÊNCIAS

VARGA, John. Esclerose sistêmica: (esclerodermia) e distúrbios relacionados. In: FAUCI, Anthony S. *et al.* Reumatologia de Harrison. 3. ed. São Paulo: Artmed, 2014. p. 264.

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Esclerose sistêmica. Ministério da Saúde, 7 fev. 2013. Acesso: 26/05/2021. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esclerose-sistematica-livro-2013.pdf>>.

Sampaio-Barros, Percival Degraiva *et al.* Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. Revista Brasileira de Reumatologia. 2013, v. 53, n. 3, pp. 258-275. Acesso: 26/05/2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/T5ndk7DdLpFZThdYQwbvkNt/?format=pdf&lang=pt>>.

GONÇALVES, Roberta. Esclerose sistêmica. 2013. Acesso: 26/05/2021. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/3995/esclerose_sistematica.htm>.

Zimmermann, Adriana Fontes e Pizzichini, Marcia Margaret Menezes Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica. Revista Brasileira de Reumatologia [online]. 2013, v. 53, n. 6 Acesso: 01/06/2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/pDsN5ym4VYndGLYZMc8gjVy/?lang=pt>>.

DANTAS, Andréa Tavares *et al.* Esclerose sistêmica. In: KATEHASI, Adriana Maria *et al.* Livro da sociedade Brasileira de Reumatologia. 2. ed. São Paulo: Manole, 2021. p. 131.

ZARUR, Eduarda Bonelli *et al.* Esclerose sistêmica. In: RIBEIRO, Priscila Dias Cardoso. Manual de reumatologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2020.

Figura 1: ZARUR, Eduarda Bonelli *et al.* Esclerose sistêmica. In: RIBEIRO, Priscila Dias Cardoso. Manual de reumatologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2020.

Figura 2: DANTAS, Andréa Tavares *et al.* Esclerose sistêmica. In: KATEHASI, Adriana Maria *et al.* Livro da sociedade Brasileira de Reumatologia. 2. ed. São Paulo: Manole, 2021. p. 131.