

## Revisão

# Caracterização dos acometimentos relacionados à morbimortalidade na esclerose sistêmica

## *Characterization of involvement related to morbidity and mortality in systemic sclerosis*

Saulo Fabrin\*, Nayara Soares\*, Maiara Muniz de Castro\*\*, Ana Claudia Ibanha\*\*, Israel Wesley da Silva\*\*, Wesley Rodrigo Moreira de Souza\*\*, Edson Donizetti Verri, M.Sc.\*\*\*, Simone Cecílio Hallak Regalo, D.Sc.\*\*\*\*, Maria Beatriz Ferreira Gurian\*\*\*\*\*

.....

\*Graduando em Fisioterapia pelo Centro Universitário Claretiano, Laboratório de Biomecânica do Movimento - Labim, Batatais/SP, \*\*Graduando em Fisioterapia pelo, Centro Universitário Claretiano, Batatais/SP, \*\*\*Docente do Centro Universitário Claretiano, Laboratório de Biomecânica do Movimento - Labim, Batatais/SP, \*\*\*\*Professora Titular da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/USP, Depto. de Morfologia, Fisiologia e Patologia Básica Laboratório de Eletromiografia, Ribeirão Preto/SP, \*\*\*\*\*Docente do Centro Universitário Claretiano, Batatais/SP

### Resumo

**Introdução:** A esclerose sistêmica é uma doença difusa do tecido conectivo de natureza autoimune com etiologia desconhecida, caracterizada primariamente pelo aumento de deposição de colágeno na matriz extracelular. **Objetivo:** Caracterização dos acometimentos relacionados à morbimortalidade na esclerose sistêmica por meio da revisão de literatura. **Métodos:** Elaborado a partir de revisão literária de artigos publicados entre os anos de 1993 e 2013 indexados nas línguas portuguesa e inglesa, que utilizou como fonte de pesquisa as bases de dados Scielo, Bireme, Pedro e Pubmed nacionais e internacionais, por meio de método de mensuração baseada na quantidade de citações. **Resultados:** O estudo revelou como características da esclerose sistêmica, os seguintes acometimentos: fenômeno de Raynaud, úlceras cutâneas, complicações esofágicas, insuficiência renal, hipertensão pulmonar e doença intersticial pulmonar. O maior percentual (47,63%) de acometimento refere-se à doença intersticial pulmonar, acompanhada por um percentual (45,16%) atribuído aos episódios de fenômeno de Raynaud. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que, por meio da análise de citações dos acometimentos da esclerose sistêmica, o que prevalece principalmente são as manifestações pulmonares como causa importante de morbimortalidade neste tipo de paciente.

**Palavras-chave:** esclerose sistêmica, inflamação, morbidade, mortalidade, manifestações cutâneas.

### Abstract

**Introduction:** Systemic sclerosis is a diffuse connective tissue disease of autoimmune unknown etiology, characterized primarily by increased collagen deposition in the extracellular matrix. **Aim:** Characterization of involvement related to morbidity and mortality in systemic sclerosis through literature review. **Methods:** Compiled from literature review of articles published between the years 1993 to 2013 indexed in Portuguese and English, which used as a research resource bases Scielo, Bireme, Pedro and Pubmed national and international data, using method based on the number of citations. **Results:** The study revealed as characteristics of systemic sclerosis, the following causes: Raynaud's phenomenon, esophageal complications, skin ulcers, renal failure, pulmonary hypertension and interstitial lung disease. The highest percentage (47.63%) involvement refers to interstitial lung disease, accompanied by the percentage (45.16%) attributed to episodes of Raynaud's phenomenon. **Conclusion:** It is therefore concluded that, by making a citation analysis of Systemic Sclerosis occurrence, pulmonary manifestations prevails and are an important cause of morbidity and mortality in this patient.

**Key-words:** scleroderma systemic, inflammation, morbidity, mortality, skin manifestations.

Recebido em 25 de agosto de 2014; aceito em 13 de abril de 2015.

**Endereço para correspondência:** Saulo Fabrin, Rua Adriano Coutinho, 361/103, Ed. Mallorca, 14300-000 Batatais SP, E-mail: saulo.fabrin@gmail.com

## Introdução

A esclerose sistêmica é uma doença difusa do tecido conectivo de natureza autoimune e etiologia desconhecida, caracterizada primariamente pelo aumento de deposição de colágeno na matriz extracelular, a qual resulta em fibrose cutânea, presença de microvasculopatia e desenvolvimento de lesões fibróticas viscerais características em pulmões, trato gastrointestinal, coração e rins [1], clinicamente, a extensão do envolvimento cutâneo e de órgãos internos e a gravidade da doença variam intensamente [2]. A etiologia da esclerose sistêmica permanece desconhecida. Sabe-se que, como na grande maioria das doenças autoimunes, a mesma é o resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais [3]. No entanto, os mecanismos que desencadeiam a doença no indivíduo geneticamente susceptível ainda não foram elucidados. Diversos fatores têm sido implicados, como as exposições a agentes infecciosos, principalmente os vírus. Destes, o vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e parvo vírus B19 são exemplos de infecções prevalentes em pacientes com esclerose sistêmica ou contra os quais a imunidade adaptativa específica desses pacientes seria defeituosa e que, portanto, poderiam representar estímulos ao desenvolvimento da doença [4,5].

A presença de doença pulmonar é um fator determinante na qualidade de vida, morbidade e mortalidade [6,7]. A doença intersticial pulmonar é a forma mais comum de apresentação, caracterizada, funcionalmente, por distúrbio ventilatório restritivo e redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono, conhecida como *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* (DLCO) [8]. A incidência de acometimento pulmonar varia conforme a população e a metodologia utilizada para o diagnóstico, podendo chegar a até 70% de doença intersticial pulmonar e 50% de hipertensão pulmonar em estudos de autópsia [9].

Poucas condições clínicas costumam causar alterações significativas na aparência física, na esfera psicológica e no quadro funcional, em curto espaço de tempo, quanto às causadas pela esclerose sistêmica. Todas estas mudanças acarretam alto grau de inadequação social e grande prejuízo da qualidade de vida [10]. No maior estudo encontrado na literatura, envolvendo mais de 1.000 pacientes, o acometimento pulmonar foi responsável por 33% dos óbitos. Atualmente considera-se que o processo fisiopatogênico da esclerose sistêmica decorre de uma complexa interrelação entre três componentes principais: a disfunção vascular, que resulta na vasculopatia proliferativa; a desregulação da imunidade inata e adaptativa, representada principalmente pelas alterações do sistema imune humoral e celular; o excesso de ativação dos fibroblastos e células afins, gerando a fibrose que caracteriza a doença [11].

## Objetivo

Caracterização dos acometimentos relacionados à morbimortalidade na esclerose sistêmica por meio da revisão de literatura.

## Material e métodos

Estudo de revisão literária utilizando como fonte de pesquisa as bases de dados Scielo, Bireme, Pedro e Pubmed nacionais e internacionais. Os descritores utilizados na pesquisa foram: esclerose sistêmica, *systemic sclerosis*, comorbidades, *comorbidities*, agravante, *aggravating*, acometimentos e involvement. Foram utilizados artigos publicados entre os anos de 1993 e 2013, indexados nas línguas portuguesa e inglesa. Para critério de inclusão, os artigos deveriam relacionar-se aos agravantes provocados pela esclerose sistêmica, de forma geral e seus efeitos em órgãos e sistemas, como: manifestações cutâneas, musculoesqueléticas, vasculares, esofágicas, gastrointestinais, renais, cardíacas e pulmonares, considerando as evidências que estas manifestações geram nos indivíduos.

Inicialmente foram selecionados 87 artigos, que abordavam a esclerose sistêmica, destes, 17 foram excluídos porque não se enquadraram no assunto pesquisado ou período pré-determinado. A grande parte dos artigos encontrados consiste em estudos clínicos realizados e o método de mensuração foi baseado na quantidade de citações, ou seja, quando determinada patologia associada constava no artigo pré-selecionado como um acometimento da esclerose sistêmica passava a fazer parte da estatística.

## Resultados e discussão

De acordo com o número de citações analisadas ficou caracterizado que os maiores acometimentos da esclerose sistêmica foram: o fenômeno de Raynaud, úlceras cutâneas, complicações esofágicas, insuficiência renal, hipertensão pulmonar e doença intersticial pulmonar conforme demonstram as Tabelas I, II, III.

**Tabela I** - Manifestações cutâneas, vasculares e musculoesqueléticas.

Comprometimento	Número de artigos	Percentual de citações
Fenômeno de Raynaud	28	45,16
Úlcera cutânea	16	25,80
Úlcera digital	3	4,80
Crepitação	3	4,80
Atrofia muscular	3	4,80
Artralgias	3	4,80
Fraqueza muscular	2	3,20
Contratura	2	3,20
Espessamento cutâneo	2	3,20

**Tabela II** - Manifestações esofágicas, gastrointestinais e renais.

Comprometimento	Número de artigos	Percentual de citações
Esôfago	11	26,82
Insuficiência renal	11	26,82
Intestino	10	24,39

Comprometimento	Número de artigos	Percentual de citações
Estômago	4	9,70
HAS	4	9,70
Proteinúria	1	2,40

**Tabela III** - Manifestações pulmonares e cardíacas.

Comprometimento	Número de artigos	Percentual de citações
Doença intersticial pulmonar	59	47,63
Hipertensão pulmonar	31	25,00
Dispneia	18	14,51
Insuficiência cardíaca	10	8,06
Miocardiopatia	6	4,80

O estudo destaca a presença de alguns acometimentos com percentuais elevados e apresentamos algumas de suas características, pois devido às anormalidades vasculares presentes na esclerose sistêmica o segundo maior percentual (45,16%) de acometimento refere-se aos episódios de fenômeno de Raynaud, que costumam ser graves nesses indivíduos e podem levar a complicações importantes, como úlceras isquêmicas em dígitos 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 [12]. Úlceras isquêmicas representam uma manifestação grave e extremamente incapacitante que podem acometer até 50% dos pacientes com esclerose sistêmica [13].

Luggen *et al.* ao acompanharem prospectivamente 64 pacientes com “suspeita” de fenômeno de Raynaud secundário, verificaram que a presença de anormalidades à capilaroscopia periungueal na primeira avaliação foi o fator com maior poder preditivo para o desenvolvimento de esclerose sistêmica (risco relativo = 21,8); também foi o único fator independentemente associado com o desenvolvimento de qualquer doença reumática autoimune (risco relativo = 8,3) [14].

A doença de refluxo gastroesofágico é uma complicação comum no paciente com esclerose sistêmica, apresentando significativa morbidade. A fibrose da musculatura lisa dos dois terços inferiores do esôfago causando deficiência na peristalse, associada à diminuição na pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior, gera um constante refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago [15]. Este refluxo crônico pode resultar em diversas complicações, incluindo esofagite, estenose, metaplasia de Barrett e neoplasia [16].

O acometimento renal agudo é reconhecido há muito tempo como a mais perigosa complicação da esclerose sistêmica difusa, representando juntamente com o envolvimento pulmonar as causas de óbito mais frequentes nestes pacientes. A crise renal esclerodérmica é definida como insuficiência renal rapidamente progressiva acompanhada ou não de hipertensão maligna de início recente durante o curso da esclerose sistêmica,

ocorrendo em 15% a 20% dos pacientes com esclerose sistêmica difusa, predominando nos cinco primeiros anos de doença [17]. Supõe-se que um vasoespasmio sobreposto às lesões proliferativas intimaes resulte numa isquemia do aparelho justaglomerular, aumente a secreção de renina e a formação de angiotensina II, o que posteriormente levará a um aumento da vasoconstrição renal. Fatores de risco incluem o sexo masculino, a raça negra, as contraturas de grandes articulações, o acometimento cardíaco, o uso de corticosteróides e a esclerose sistêmica difusa rapidamente progressiva [17-18].

Na esclerose sistêmica, a Hipertensão Pulmonar está presente em até 50% dos pacientes, sendo mais frequente na variante da síndrome de CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias), em que pode ocorrer mesmo em ausência de fibrose pulmonar significativa (arteriopatia plenosênica). Estima-se que a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica ocorre em cerca de 0,5% dos pacientes que sobreviveram a um episódio de tromboembolia pulmonar aguda, usualmente não diagnosticado e não tratado. A comunicação interatrial constitui 30 a 40% das doenças cardíacas congênitas do adulto, com os sintomas de hipertensão pulmonar, ocorrendo em geral após a quarta década, complicada com Eisenmenger somente em 5 a 10% dos casos [19,20]. A hipertensão pulmonar é uma causa importante de morbimortalidade na esclerose sistêmica, sua frequência é incerta, variando entre 5% e 50%, dependendo da metodologia empregada na sua investigação [21]. Geralmente, os sinais e sintomas são insidiosos, principalmente nas fases iniciais desta complicação, e até um terço dos casos podem ser assintomáticos [22,23]. O ecodopplercardiograma bidimensional transtorácico é um exame útil para a medida não invasiva da pressão na artéria pulmonar, com sensibilidade de 90% e especificidade de 75% para o diagnóstico de hipertensão pulmonar na esclerose sistêmica, por meio de medidas indiretas pelo jato de regurgitação tricúspide, considerando valores anormais para pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP)  $\geq 30$  mmHg [24].

Com o acometimento de maior percentual (47,63%) encontrado em nosso estudo, constatamos a presença de doença intersticial pulmonar em pacientes com esclerose sistêmica, estes dados corroboram os de Jezler *et al.* [25], que relataram a presença de doença intersticial pulmonar definida por alterações na tomografia computadorizada de alta resolução. Isto ocorreu em 30 pacientes (51,7%), valor um pouco abaixo ao relatado na literatura, em população com tempo médio de diagnóstico de esclerose sistêmica de 4,1 anos, o que reflete uma incidência definitiva, pois a doença intersticial pulmonar aparece habitualmente nos cinco primeiros anos da doença [26].

Uma análise das causas de óbito dos 2.000 pacientes com esclerose sistêmica acompanhados na Universidade de Pittsburgh revelou que 211 haviam falecido de causas pulmonares (113 por hipertensão pulmonar isolada e 98 por fibrose pulmonar) nos últimos 20 anos. Estes óbitos correspondem

a 21,5% de 981 mortes por esclerose sistêmica e 44% das mortes relacionadas a esta doença [27].

Estudos de necropsia revelaram prevalência de acometimento pulmonar intersticial na esclerose sistêmica entre 74% e 100% [28] e cerca de 70% dos pacientes apresentam algum grau de distúrbio restritivo em provas de função pulmonar [29]. Os dados apresentados corroboram com os índices de acometimentos encontrados neste estudo, principalmente em relação as manifestações pulmonares.

## Conclusão

Poucas revisões quantificam os acometimentos da esclerose sistêmica, desta forma é importante observar que as maiores prevalências estão relacionadas às manifestações pulmonares sendo causa importante de morbimortalidade neste tipo de paciente. É de grande valia a realização de novos estudos, pois auxiliam a nortear os tratamentos e contribui para o aprendizado das características clínicas apresentadas na esclerose sistêmica.

## Referências

- Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, Sigurthsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:502-5.
- Rossa AD, Valentini G, Bombardieri S. European multicenter study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis* 2001;60:585-91.
- Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment). *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(2):211-37.
- Kahan A, Menkes CJ, Amor B. Defective Epstein-Barr virus specific suppressor T cell function in progressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(7):553-60.
- Zakrzewska K, Corcioli F, Carlsen KM, Giuggioli D, Fanci R, Rinieri A. Human parvovirus B19 (B19V) infection in systemic sclerosis patients. *Intervirology* 2009;52(5):279-82.
- Steen VD, Medsger Junior TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2437-44.
- Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Chon Y, Elashoff R, Roth MD. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):592-600.
- Minai OA, Dweik RA, Arroliga AC. Manifestations of scleroderma pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1998;19(4):713-31.
- Sahhar J, Littlejohn G, Conron M. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: the need for early screening and treatment. *Intern Med J* 2004;34:626-38.
- Del Rosso A, Boldrini M, D'Agostino D, Placidi GP, Scarpato A, Pignone A. Health-related quality of life in systemic sclerosis as measured by the Short Form 36: relationship with clinical and biologic markers. *Arthritis Rheum* 2004;51(3):475-81.
- Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(3):134-44.
- 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.
- 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.
- Luggen M, Belhorn L, Evans T, Fitzgerald O, Spencer-Green G. The evolution of Raynaud's phenomenon: a long term prospective study. *J Rheumatol* 1995;22:2226-32.
- Weinstein WM, Kadell BM. The gastrointestinal tract in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, ed. *Systemic sclerosis*. 2a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.293-308.
- Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Esophageal manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:641-56.
- Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:861-78.
- De Marco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:2983-9.
- Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:471-503.
- Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med* 2000;342:235-49.
- Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:371-90.
- Marques Neto JF, Sampaio-Barros PD. Esclerose Sistêmica. In: Moreira C, Carvalho MAP, eds. *Reumatologia diagnóstico e tratamento*. 2a ed. Belo Horizonte: Medsi; 2001; p.465-88.
- Denton CP, Black CM. Pulmonary vascular involvement in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic sclerosis*. 2a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; p.184-94.
- Denton CP, Cailes JB, Phillipis GD, Wells AU, Black CM, Du Bois RM. Comparison of doppler echocardiography and right heart catheterization in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:239-43.
- Jezler S, Santiago MB, Lessa T, Araujo Neto C, Braga H, Cruz AA. Comprometimento do interstício pulmonar em portadores de Esclerose Sistêmica Progressiva (ESP): estudo de uma série de 58 casos. *J Bras Pneumol* 2005;31(4)300-6.
- Steen VD, Medsger Junior TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2437-44.
- Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:97-9.
- White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:371-90.
- Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger Junior TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283-9.