



**ESCLEROSE SISTÉMICA E
FENÓMENO DE RAYNAUD.
O QUE DE MAIS IMPORTANTE
FOI PUBLICADO NA LITERATURA
INTERNACIONAL NO ANO 2000**

Paulo Clemente Coelho

Instituto Português de Reumatologia

RESUMO

O autor faz uma análise dos principais artigos publicados na literatura internacional no ano de 2000 sobre o Fenómeno de Raynaud e sobre a Esclerose Sistémica. São abordadas as áreas referentes a epidemiologia, fisiopatologia, clínica, exames complementares e terapêutica.

Palavras-chave: Esclerose Sistémica; CREST; Esclerodermia; Raynaud.

ABSTRACT

The author makes a revision of the articles published in the year 2000 in the most important medical journals about Sclerodermia and Raynaud phenomena. The areas of epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, complementary investigation and therapeutic are endorsed.

Key-words: Systemic Sclerosis; CREST; Sclerodermia; Raynaud.

ESCLEROSE SISTÉMICA E FENÓMENO DE RAYNAUD. O QUE DE MAIS IMPORTANTE FOI PUBLICADO NA LITERATURA INTERNACIONAL NO ANO 2000

Paulo Clemente Coelho*

Introdução

A importante prevalência do Fenómeno de Raynaud (FR) e a elevada morbidade e mortalidade da Esclerose Sistémica (ES), acrescido do facto de estarem em aberto muitas das questões respeitantes à fisiopatologia e tratamento eficaz destas entidades, justificam uma actualização periódica por parte dos que tratam doenças do foro reumatológico.

O autor fez através da pesquisa *on-line* na *Medline* uma revisão dos trabalhos científicos dedicados à ES e FR durante o ano de 2000, salientando as principais conclusões e ensinamentos. Estes dados serão, para melhor sistematização, divididos em três grupos: 1) Epidemiologia e fisiopatologia; 2) Clínica e meios complementares de diagnóstico; 3) Tratamento. Os temas chave em cada sector serão destacados a negrito.

Epidemiologia e fisiopatologia

A raridade das doenças difusas do tecido conjuntivo é um desafio importante para a avaliação epidemiológica deste tipo de doença. M. Mayes descreve a formação e funcionamento de uma base de dados formada através de um **estudo populacional** realizado na região de Detroit nos Estados Unidos da América (EUA), a qual permitirá obter uma ideia mais clara da epidemiologia da ES¹.

Um dos campos explorados no estudo epidemiológico e fisiopatológico da ES é a investigação do relacionamento entre certos **factores ambientais e ocupacionais**, e os quadros de ES e de *ES-like*, uma revisão dos dados mais recentes

neste campo foi feita por Nietert e colaboradores².

Na **fisiopatologia da ES e do FR** diversas alterações genéticas têm sido descritas, nomeadamente:

- Um estudo realizado em ratos mutantes sugere que a mutação do **gene Fbn-1** pode ser um dos factores multifactoriais determinantes da hiperplasia cutânea típica da ES³.

- F Tan e colaboradores, num artigo de revisão, chamam a atenção para a importância dos factores hereditários na ES, espelhada numa **agregação familiar** de 1,2% a 1,5%, a qual é bastante superior à prevalência populacional da doença. Vários genes poderão contribuir para esta agregação, nomeadamente, os determinantes da histocompatibilidade HLA classe II, os antígenos leucocitários e os genes determinantes da matriz extracelular (exemplo: fibrilina 1)⁴.

- Foram descritos 2 pares de **gêmeos idênticos** sofrendo, respectivamente, de ES e de esclerodermia localizada⁵.

- Uma análise dos alelos HLA da classe II em 50 doentes com ES encontrou uma associação com o alelo **DQA1**, com uma provável associação ao alelo **DRB1**⁶.

- S. Akimoto e colaboradores encontraram uma maior prevalência dos alelos **HLA-DRB1** e **DQB1** em doentes japoneses com ES⁷.

- Um estudo comparando 16 doentes com ES e anticorpos anti-topoisomerase I salienta a relação entre certos **alelos de histocompatibilidade** (exemplo HLA-DR5, DRB1 e DQB1) e a **reação dos linfócitos T** contra antígenos intracelulares (topoisomerase)⁸.

- Foi encontrado um nível elevado de **transcrição do factor ligante do colagénio tipo I** em doentes com ES⁹.

- Novos conhecimentos dos **mecanismos de regulação da fibrose**, incluindo a regulação genética, abrem perspectivas de novas terapêuticas anti-fibrosantes na ES¹⁰.

- A tecnologia mais recente permite determi-

* Assistente de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia

Artigo aceite para publicação em Setembro de 2001.

nar os níveis de **transcrição do RNAmensageiro**. A aplicação desta técnica a doentes com ES poderá levar a um melhor conhecimento da doença¹¹.

Um dos alvos da investigação da fisiopatologia da ES e do FR tem sido a vertente **vascular**, nomeadamente, o **endotélio**, sendo múltiplas as indicações da sua importância patogénica, entre os dados mais recentemente descritos salientamos:

- A. Herrick faz uma revisão das alterações encontradas na fisiologia vascular dos grandes e pequenos vasos arteriais nos doentes com ES. A contribuição dos **factores endoteliais e extra-endoteliais** é discutida, no contexto da abordagem multifactorial da fisiopatologia da ES¹².

- Foi estudado o comportamento das células endoteliais de doentes com ES e com esclerose localizada, comparando-o com células de indivíduos sem doença. Os resultados sugerem um defeito na produção de **Óxido Nítrico** nos doentes com ES¹³.

- Foram estudadas as variações dos níveis de **endotelina-1** em doentes com FR primário e secundário, após estimulação com exposição ao frio. Neste estudo não foram encontradas diferenças nos valores séricos de endotelina-1, quer na fase basal, quer após a exposição ao frio¹⁴.

- Em doentes com FR secundário a ES verificou-se a existência de sinais de lesão endotelial, nomeadamente, uma elevação dos níveis de **trombomodulina** e uma variação circadiana dos níveis de **factor activador-inibidor do plasminogénio**, com uma elevação superior durante a manhã¹⁵.

- Em 11 doentes com ES foram analisadas as **arteríolas dérmicas** através da realização de biópsias cutâneas. Verificou-se um aumento da reactividade muscular lisa das arteríolas devido ao estímulo dos receptores adrenérgicos alfa-2¹⁶.

Na patogenia da ES e do FR conhece-se a participação de variadas **citocinas e mediadores inflamatórios**, vários trabalhos publicados no ano 2000 reforçaram este conhecimento:

- Em doentes com ES verificou-se que o **TGF-beta3**, **TGFbeta2** e o **TIMP1** têm um papel na susceptibilidade para a doença. O **TGFbeta3** parece desempenhar um papel fisiopatológico no grau de fibrose cutânea¹⁷.

- Foi avaliada a produção de algumas citocinas em doentes com ES, sendo os resultados sugestivos de que o aumento dos níveis da **Interleucina-12** pode estar relacionado com a activação das

células Th1 e com a lesão vascular renal¹⁸.

- **Óxido nítrico (ON)**, pode actuar como mensageiro celular induzido por certas citocinas pró-inflamatórias. Os autores avaliaram os níveis de ON em doentes com ES e nos vários subgrupos desta entidade. Apesar de haver um aumento dos níveis de ON celular nos doentes com ES, não foram encontradas diferenças entre os vários subgrupos (doentes com artrite, doentes com envolvimento pulmonar)¹⁹.

- O aumento dos níveis de **endotelina-1** produzido pelos queratinócitos pode estar envolvido na hiperpigmentação característica dos doentes com ES²⁰.

- Foram avaliados 30 doentes com ES e 12 doentes com FR primário, tendo sido encontrado um aumento dos níveis de **homocisteína** e de **factor de Von Willebrand** nos doentes com ES, mas não nos doentes com FR primário²¹.

- Foi avaliada a produção de **IL-17** pelos linfócitos T do sangue periférico e das lesões fibróticas da pele e pulmão de doentes com ES. Verificou-se uma produção significativamente aumentada desta citocina, a qual pode desempenhar um importante papel na fisiopatologia da doença, nomeadamente, na produção de colagénio pelos fibroblastos e de IL-1, e na expressão de moléculas de adesão no endotélio²².

- T. Nagaoka e colaboradores avaliaram os níveis de **receptor solúvel da interleucina 6** e de **gp 130** em 20 doentes com ES comparando com 20 controlos saudáveis. Foram encontrados valores elevados nos doentes com ES. Estes podem ser um indicador de activação do sistema da interleucina-6 e de envolvimento no desenvolvimento de lesões esclerosantes e da produção de auto-anticorpos²³.

- As **citocinas RANTES e MCP-1** induzidas pela sílica podem ser factores desencadeantes da esclerodermia, sendo o processo perpétuado pela acção do TNF-alfa²⁴.

- As **moléculas de adesão** parecem ter um papel importante na fisiopatologia das doenças vasculares auto-imunes. Os autores avaliaram os níveis de moléculas de adesão solúveis em doentes com FR primário e secundário a conectivopatia. Não foram encontradas alterações significativas nos doentes com FR primário, enquanto nos doentes com FR secundário foram encontradas diferenças significativas em relação a algumas moléculas de adesão e aos níveis de **factor de von Willebrand**²⁵.

- Foram avaliados os níveis de **metabolitos do colagénio** em circulação em doentes com ES. Os dados encontrados sugerem que a concentração destes metabolitos pode ser um marcador de gravidade da ES²⁶.

- X. Shi-wen e colaboradores encontraram em doentes com ES uma expressão aumentada de **factor de crescimento do tecido conjuntivo**, provavelmente devido a um aumento da transcrição genética, a qual pode ser importante para a activação fibroblástica e produção excessiva de colagénio²⁷.

Em íntima relação com as alterações bioquímicas, descritas anteriormente, estão as alterações encontradas nos **elementos celulares** participantes do processo imunológico nos doentes com ES, dos dados mais recentes salientamos:

- Na ES foram encontradas alterações da homeostase linfocitária, nomeadamente, um aumento da **apoptose dos linfócitos CD95**²⁸.

- Foi demonstrada a capacidade dos **fibroblastos** existentes no sangue periférico para activarem as **células T** contra antígenos. Esta acção pode ser importante para o estímulo fibrosante característico da ES²⁹.

- A eficácia da talidomida em certos doentes com ES pode estar relacionada com a sua capacidade de interferir com o equilíbrio entre as **células Th1 e Th2**, o qual está alterado em várias doenças auto-imunes³⁰.

- A. Jelaska e colaboradores estudaram a possibilidade da existência de alterações da **apoptose dos fibroblastos** nos doentes com ES, comparando com fibroblastos de pessoas sem doença. Foi encontrada uma significativa resistência à apoptose nos fibroblastos dos doentes com ES. Os níveis elevados de TGF-beta estar envolvidos nesta alteração, assim como na indução dos miofibroblastos e da produção de matriz extracelular³¹.

- S. Horie e colaboradores pesquisaram no sangue periférico de doentes com vasculopatias associadas a doenças do tecido conjuntivo a existência de **células formadoras de colónias de macrófagos**. Verificou-se que células hematopoiéticas indiferenciadas, habitualmente fora do sangue periférico em pessoas normais, existiam em circulação em doentes com ES e com Dermatomiosite. Estas células podem ter um papel importante na fisiopatologia deste tipo de doenças³².

Além dos factores já descritos com importância na fisiopatologia da ES ou do FR salientam-se

também os estudos seguintes:

- Foram comparados, quanto ao nível de **prolactina**, 73 doentes com ES com o mesmo número de controlos, tendo-se confirmado uma elevação moderada dos níveis de prolactina nos doentes com SS. Nestes doentes a correlação dos ritmos diários da prolactina e da TSH sugerem a existência de mecanismos reguladores comuns³³.

- O tratamento com **interferon-alfa** para melancolia de alto risco foi descrito como causador de FR secundário em dois doentes³⁴.

- Foi descrita a associação entre hepatite crónica por **vírus C** e ES, considerando ser possível uma correlação etiopatogénica entre as duas entidades³⁵.

- V. Savarino e colaboradores avaliaram 98 doentes com FR quanto à positividade do *breath test* para o *Helicobacter pylori* não tendo sido encontradas diferenças entre os vários grupos testados³⁶.

- Três casos de esclerodermia aparecidos após **traumatismos** de intensidade significativa foram descritos. É especulada a possível relação entre traumatismo e o desencadear das respostas auto-imunes características da doença³⁷.

Clínica e meios complementares de diagnóstico

I. Foeldvari fez uma **revisão actualizada** dos principais aspectos referentes à esclerodermia, nas formas localizada e sistémica³⁸.

Sachsenberg Studer e colaboradores propuseram a designação de **síndrome RACAND** para a associação de FR com necrose digital grave, altos títulos de anticorpos anti-centrómero, ausência de envolvimento cutâneo típico da ES e de associação a diabetes ou doença vascular arterial³⁹.

Foram avaliados os doentes com FR enviados a um centro de referência de patologia vascular quanto às suas **características clínicas, factores desencadeantes e classificação como primário ou secundário**. No total, 124 doentes, dos quais 99 tinham um FR secundário e 72% destes já com lesões tróficas dos dedos. As doenças difusas do tecido conjuntivo foram as doenças mais frequentemente associadas ao FR (cerca de metade dos casos). Os autores concluem pela baixa frequência de casos de FR primário em unidades de referência e salientam a raridade de casos de FR associado a doença arterial periférica oclusiva.

Não foi também encontrada qualquer associação entre FR e presença de anticorpos antifosfolípidos nestes doentes⁴⁰.

A avaliação da **atividade** e do **dano** na ES foi revista por T. Medsger, sendo salientados os principais métodos usados para essa avaliação⁴¹.

A existência de **autoanticorpos** é uma das características da ES. Entre os trabalhos que se debruçaram sobre este aspecto salientam-se:

- Os baixos níveis de anticorpos detectados pelo **método Elisa** devem ser confirmados por outros métodos devido à sua baixa especificidade⁴².

- Uma pesquisa nos artigos publicados entre 1980 e 1998 na tentativa de clarificar o significado clínico dos mais importantes autoanticorpos que ocorrem com frequência na ES. A **associação entre anticorpos anticentrómero e anti-Scl70** tende a expressar-se de forma florida, apresentando os doentes envolvimento vascular, pulmonar e cutâneo⁴³.

- Os títulos e as zonas imunogeneticamente dominantes dos **anticorpos anti-DNA topoisomerase I** são variáveis ao longo do curso da ES no mesmo doente. Este dado sugere uma contínua apresentação antigénica e regulação do sistema imunitário nos doentes com ES, mesmo em fases tardias⁴⁴.

- Em 92 doentes com ES foi investigada a presença e implicações clínicas dos **anticorpos anti-topoisomerase II alfa**. Encontrou-se uma associação destes anticorpos com a presença de hipertensão pulmonar, estando esta associação reforçada se estiver presente o alelo HLA-B35⁴⁵.

- Foi encontrada uma associação entre a presença de **anticorpos anticentrómero e fenómeno de Raynaud** em doentes pediátricos com patologia reumática⁴⁶.

Uma das características da ES é o **envolvimento de órgão**.

V. Steen e colaboradores avaliaram entre 1972 e 1995, 953 doentes com ES, dos quais 19% desenvolveram atingimento **renal** (crise renal), 15% atingimento **cardíaco**, (cardiomiopatia, pericardite sintomática, arritmia com necessidade de tratamento), 16% envolvimento **pulmonar** (fibrose pulmonar), 8% envolvimento gastro-intestinal (mal-absorção, pseudo-obstrução) e 24% envolvimento **cutâneo** grave (Índice de Rodnan superior a 40). O estudo demonstrou que o atingimento grave de órgão atinge os doentes com ES principalmente durante os 3 primeiros anos de

doença, sendo a sua sobrevivência substancialmente reduzida. Os doentes que não desenvolvem este tipo de atingimento grave de órgão têm uma probabilidade pequena de o sofrerem numa fase tardia da doença⁴⁷.

P. Clements e colaboradores avaliaram 124 doentes com ES determinando o valor inicial e a evolução do seu **score cutâneo**. Um **score** inicial superior ou igual a vinte estava associado com maior probabilidade de envolvimento cardíaco ou de mortalidade por crise renal nos quatro anos subsequentes. A evolução positiva do **score** cutâneo no seguimento dos doentes, relacionou-se com uma melhoria da capacidade funcional das mãos, com uma diminuição dos índices inflamatórios e dos sinais de artrite, com uma diminuição do grau de contractura articular, com uma melhoria da capacidade funcional total e com uma opinião positiva global por parte do investigador⁴⁸.

O **envolvimento pulmonar** é uma das principais complicações da ES, no que diz respeito a este tipo de envolvimento de órgão salientamos as seguintes informações:

- Foram avaliados 125 doentes com ES, tendo encontrado 20 doentes com **hipertensão pulmonar**. Estes doentes tinham em média valores de velocidade de sedimentação e determinações dos valores séricos das Ig G significativamente mais elevados do que os existentes nos doentes sem hipertensão pulmonar. Nos doentes com hipertensão pulmonar secundária à fibrose pulmonar (6 doentes) existia uma maior tendência para o aparecimento de úlceras curtâneas⁴⁹.

- Segundo E. Diot e colaboradores, os doentes com ES devem ser submetidos a uma investigação cuidadosa tendo em vista o despite das duas manifestações de envolvimento pulmonar da doença, a **fibrose intersticial** e a **hipertensão pulmonar**⁵⁰.

- Doentes com ES revelaram uma tolerância diminuída em relação ao **exercício**, sendo esta condicionada pela presença de **hipertensão pulmonar**⁵¹.

No que diz respeito ao envolvimento do **aparelho digestivo** salientam-se os seguintes resultados:

- Foi realizada a monitorização do **Ph intraesofágico** em crianças e adolescentes com ES e Doença Mista do Tecido Conjuntivo durante 24 horas. Apesar de apenas uma pequena parte dos doentes terem queixas de envolvimento esofági-

co, a monitorização detectou alterações significativas em cerca de 85%. É chamada a atenção para a necessidade dos clínicos terem uma atitude diagnóstica activa no sentido de obviar a possíveis complicações do **refluxo gastro-esofágico**⁵².

- Um estudo realizado com **manometria esofágica** em doentes com acalásia e com ES demonstrou que os doentes com acalásia caracterizam-se por aumento da resistência e rigidez da junção gastro-esofágica, enquanto nos doentes com ES existe uma *compliance* normal do esfínter, no entanto, com uma diminuição da sua resistência⁵³.

- São descritos dois casos clínicos com alterações do tipo «**estômago em melancia**», as quais podem ser responsáveis pela persistência de hemorragia e por quadros de **anemia ferropénica**. Esta situação carece de diagnóstico endoscópico e pode ocorrer em várias doenças do foro auto-imune⁵⁴.

O **envolvimento vascular** em doentes com ES é outros dos principais problemas na abordagem global desta entidade clínica.

Utilizando a técnica de *single photon emission computed tomography* (SPECT), M. Cutolo e colaboradores fizeram um estudo aberto em 40 doentes com ES comparando com controles normais quanto ao fluxo arterial cerebral. Uma hipoperfusão local ou difusa, não relacionada com a idade, foi encontrada em mais de metade dos doentes estudados com alterações do foro neurológico. Esta hipoperfusão reflecte as alterações microangiopáticas características da doença⁵⁵.

Foi desenvolvido um método de avaliação com **ultrassons** do grau de **obstrução arterial** em doentes com FR. Os resultados encontrados sugerem a capacidade do método para detectar alterações circulatórias neste tipo de doentes⁵⁶.

A medição da **pressão arterial digital** após exposição a temperatura de 10°C revelou capacidade discriminativa quanto ao efeito terapêutico da administração de nifedipina em doentes com FR⁵⁷.

A **capilaroscopia** é um meio não cruento que pode ajudar na avaliação diagnóstica e prognóstica em doentes com ES.

M. Cutolo e colaboradores estudaram 97 doentes com ES definindo **padrões capilaroscópicos** predominantes para as fases da doença: **precoce** (megacapilares e hemorragias), **activa** (acentua-

ção das alterações descritas para a fase precoce) e **tardia** (perda de capilares, desorganização e presença de capilares ramificados)⁵⁸.

F. Cantatore e colaboradores salientam o papel da capilaroscopia na avaliação dos doentes com FR e na determinação dos casos de FR secundário a doenças do tecido conjuntivo. A sua utilização permite um **diagnóstico precoce** e abre as portas ao início de um tratamento adequado nas fases iniciais da doença⁵⁹.

M. Keberle e colaboradores utilizaram o **doppler a cores** para avaliar o FR primário do secundário e para determinar o **nível de lesão vascular digital**. A observação foi feita após exposição a frio e a calor. Foram encontradas diferenças significativas entre os controles saudáveis e os doentes com FR secundário quanto à presença de lesão vascular. Os doentes com FR primário apresentavam um padrão vascular normal à temperatura ambiente; no entanto, a sua resposta a variações térmicas era deficiente⁶⁰.

Tratamento

Vários tratamentos têm sido propostos para o FR; salientamos os seguintes, tendo por base os trabalhos publicados em 2000:

- D. Coffman fez uma **revisão das medidas terapêuticas e preventivas** usadas no FR. A maioria dos doentes parecem responder a medidas conservadoras, como o evitar do frio e das vibrações. Nos casos mais intensos está indicada a nifedipina, devendo-se tentar o uso de formas de libertação prolongada. No caso de falhanço desta, pode ser tentada a felodipina e a isradipina. Quando os bloqueadores dos canais do cálcio falham podem ser tentados fármacos simpaticolíticos (prazocina, reserpina e guanetidina). A simpaticectomia está reservada para casos mais resistentes, principalmente a feita a nível lombosagrado⁶¹.

- M. Janssen e colaboradores testaram a farmacocinética de uma preparação oral de **iloprost** em doentes com FR secundário a ES e em indivíduos normais. Nos doentes com ES a exposição sistémica ao fármaco aumenta em relação inversa com a *clearance* do mesmo⁶².

- A administração de um **antagonista do receptor da serotonina** durante um ano em doentes com FR permitiu um aumento dos níveis de serotonina circulante e uma melhoria dos sintomas e

dos dados pletismográficos destes doentes⁶³.

- Uso de SR49059, um **antagonista do receptor da vasopressina**, administrado oralmente durante 7 dias, demonstrou um efeito benéfico, comparado com o placebo, em doentes com FR. No final do tratamento as biópsias cutâneas realizadas revelaram um aumento do infiltrado de células T CD8(+) e um aumento sérico da IL-12 e do TNF-alfa⁶⁴.

- O uso de **heparina de baixo peso molecular** demonstrou eficácia estatisticamente significativa na redução da gravidade clínica do FR num estudo prospectivo controlado realizado num grupo terapêutico de 16 doentes⁶⁵.

- O **tratamento cirúrgico do Síndrome do Canal Cárpico Primário** em certos doentes com FR pode levar a uma melhoria significativa das queixas vasculares, desde que não existam outras causas subjacentes para a existência de FR⁶⁶.

D. Furst fez uma revisão dos **tratamentos disponíveis para a ES** baseado no modelo fisiopatológico da doença. Este modelo é composto pela existência de uma herança genética sobre a qual vão intervir estímulos externos, resultando em activação do sistema imunitário, lesão vascular, proliferação fibroblástica e deposição de colagénio. O colagénio, por seu turno, activa o sistema imune, estando criado um círculo vicioso. O uso da prostaciclina na prevenção da lesão vascular e na melhoria da oxigenação tecidual tem tido resultados mistos. A prevenção da fibrose pulmonar com interferon gama tem tido efeitos encorajadores, o mesmo se passando com a relaxina. Os resultados do tratamento com D-penicilamina têm sido pouco positivos e o clorambucil não revelou eficácia. O metotrexato pode ser um fármaco promissor na ES, mas os resultados são ainda pouco esclarecedores. O 5-fluoruracilo parece eficaz, mas a sua toxicidade é elevada. A ciclofosfamida demonstrou eficácia em ensaios abertos e os estudos controlados começaram recentemente. Por último, o transplante medular com células indiferenciadas pode ser benéfico, mas dada a sua agressividade, tem que ser melhor avaliado⁶⁷.

S. Sule e F. Wigley fizeram também uma excelente **revisão** das várias alternativas terapêuticas para o tratamento da ES⁶⁸.

Estratégias terapêuticas para o **envolvimento cutâneo** da ES têm sido propostas:

- Foi realizado um estudo randomizado, em dupla ocultação, contra placebo, em 7 doentes com ES e em 20 com morfeia, para avaliação do

efeito terapêutico do **calcitriol** (0.75 microg/dia durante 6 meses, seguido por 1.25 microg/dia por 3 meses). Os resultados não mostraram diferenças significativas entre o grupo a fazer calcitriol e o grupo placebo⁶⁹.

- Os resultados benéficos do uso da **talidomida** em doentes com «Doença crónica do enxerto contra o hospedeiro», levou ao uso deste fármaco num estudo aberto, em dose progressiva, em 11 doentes com ES durante 12 semanas. Clinicamente verificou-se um aumento da pele seca e da frequência de eritema transitório, mas também uma redução das queixas de refluxo gastro-esofágico e a cura de úlceras digitais. Os resultados e a curta duração do estudo não permitem tirar conclusões quanto ao interesse, ou não, do uso prolongado da talidomida em doentes com ES⁷⁰.

- Estudos anteriores demonstraram que a aplicação de **fototerapia com radiação ultravioleta A1** tem a capacidade de reduzir o infiltrado dérmico de células T e de regular a expressão de metaloproteinase-1. Esta radiação foi testada em lesões do antebraço de doentes com ES, verificando-se um efeito positivo em todos os doentes, nomeadamente, na amplitude articular, na temperatura da pele e na elasticidade cutânea. Histo logicamente foi encontrada uma menor intensidade das pontes colagénicas e o aparecimento de fibras colagénicas de pequena dimensão⁷¹.

- Investigou-se retrospectivamente o uso de **ciclosporina A** ou **tacrolimus** em doentes com esclerodermia, respectivamente, 13 e 8 doentes. Em cerca de metade dos doentes houve melhoria cutânea. Os efeitos secundários foram mais importantes com o uso da ciclosporina A, nomeadamente, os efeitos hipertensivos⁷².

O **tratamento do envolvimento pulmonar** na ES é um dos principais aspectos no manejo desta entidade:

- H. Co e colaboradores fazem uma **revisão** da fisiopatologia e clínica da **doença intersticial pulmonar**, salientando a possível eficácia do tratamento com **ciclofosfamida oral** associada a uma dose baixa de **prednisona**⁷³.

- A infusão intravenosa de **epoprostenol** em doentes com hipertensão pulmonar demonstrou um efeito benéfico, mesmo em doentes com fibrose intersticial significativa. A monitorização do seu efeito pode também ajudar a definir a causa principal de hipertensão pulmonar na ES⁷⁴.

- Em nove doentes com ES e envolvimento pulmonar grave, sem envolvimento renal signifi-

cativo, foi feito um **transplante pulmonar**. Aos 4 anos, a sobrevida foi de 76%, semelhante ao encontrado em doentes com Fibrose Pulmonar Idiopática⁷⁵.

Apesar de actualmente menos frequente, o **envolvimento renal** é um dos mais importantes na ES.

Foram avaliados 145 doentes com ES e antecedentes de crise renal, tratados com inibidores do **enzima de conversão da angiotensina** e 662 doentes com ES sem envolvimento renal. O seguimento foi de 5 a 10 anos. Verificou-se que 61% dos doentes do grupo com atingimento renal tiveram uma boa evolução, entre os quais 34 doentes que necessitaram apenas de diálise transitória. Neste grupo a sobrevivência foi semelhante ao grupo sem atingimento renal. Os autores concluem que a crise renal pode ser tratada com a administração de inibidores do enzima de conversão da angiotensina e que estes devem continuar a ser administrados mesmo quando há necessidade de diálise⁷⁶.

Outras alternativas terapêuticas descritas na ES são:

- O **transplante medular** autólogo com células indiferenciadas (*stem cells*) no tratamento das doenças reumáticas graves e resistentes ao tratamento convencional, incluindo a ES. S. Bingham e colaboradores salientam a importância de se realizarem estudos multicêntricos randomizados e controlados para uma melhor definição da utilidade deste tratamento⁷⁷.

- Foi descrito o caso de uma doente com ES complicada por hipoplasia medular, trombocitopenia e anemia hemolítica, com boa resposta terapêutica à administração de **ciclosporina A**⁷⁸.

- Os radicais oxidativos produzidos pelas alterações vasculares típicas da SS contribuem para a lesão endotelial, a que se junta uma diminuição do potencial anti-oxidativo existente nos doentes com FR e ES. Os autores revêem os dados publicados quanto ao potencial efeito terapêutico de fármacos com **capacidade anti-oxidativa** nos doentes com ES⁷⁹.

Referências bibliográficas

1. Mayes MD. The establishment and utility of a population-based registry to understand the epidemiology of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(6):512-516.
2. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol*

- 2000;12(6):520-526.
3. Saito S, Nishimura H, Phelps RG, Wolf I, Suzuki M, Honjo T, Bona C. Induction of skin fibrosis in mice expressing a mutated fibrillin-1 gene. *Mol Med* 2000; 6(10): 825-836.
4. Tan FK, Arnett FC. Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(6):511-519.
5. De Keyser F, Peene I, Joos R, Naeyaert JM, Messiaen L, Veys EM. Occurrence of scleroderma in monozygotic twins. *J Rheumatol* 2000; 27(9):2267-2269.
6. Lambert NC, Distler O, Muller-Ladner U, Tylee TS, Furst DE, Nelson JL. HLA-DQA1*0501 is associated with diffuse systemic sclerosis in Caucasian men. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):2005-2010.
7. Akimoto S, Abe M, Ishikawa O. HLA-DRB1 and DQB1 genes in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27(12):2940-2942.
8. Rands AL, Whyte J, Cox B, Hall ND, McHugh NJ. MHC class II associations with autoantibody and T cell immune responses to the scleroderma autoantigen topoisomerase I. *J Autoimmun* 2000;15(4):451-458.
9. Saitta B, Gaidarova S, Cicchillitti L, Jimenez SA. CCAAT binding transcription factor binds and regulates human COL1A1 promoter activity in human dermal fibroblasts: demonstration of increased binding in systemic sclerosis fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2000;43(10):2219-2229.
10. Widom RL. Regulation of matrix biosynthesis and degradation in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(6):534-539.
11. Strehlow DR. The promise of transcription profiling for understanding the pathogenesis of scleroderma. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2(6):506-511.
12. Herrick AL. Vascular function in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(6):527-533.
13. Romero LI, Zhang DN, Cooke JP, Ho HK, Avalos E, Herrera R, Herron GS. Differential expression of nitric oxide by dermal microvascular endothelial cells from patients with scleroderma. *Vasc Med* 2000;5(3):147-158.
14. Smyth AE, Bell AL, Bruce IN, McGrann S, Allen JA. Digital vascular responses and serum endothelin-1 concentrations in primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 2000;59(11):870-874.
15. Trifiletti A, Bartolone S, Scamardi R, Pizzoleo MA, Sottilotta G, Larosa D, Barbera N. Evaluation of haemostatic parameters and circadian variations of the haemostatic system in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Panminerva Med* 2000;42(1): 7-9.
16. Flavahan NA, Flavahan S, Liu Q, Wu S, Tidmore W, Wiener CM, Spence RJ, Wigley FM. Increased alpha2-adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1886-1890.
17. Susol E, Rands AL, Herrick A, McHugh N, Barrett JH, Ollier WE, Worthington J. Association of markers for TGF-beta3, TGFbeta2 and TIMP1 with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(12):1332-1336.
18. Sato S, Hanakawa H, Hasegawa M, Nagaoka T, Hamaguchi Y, Nishijima C, Komatsu K, Hirata A, Takehara K. Levels of interleukin 12, a cytokine of type 1 helper T cells, are elevated in sera from patients with systemic

- sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27(12):2838-2842.
19. Sud A, Khullar M, Wanchu A, Bamberg P. Increased nitric oxide production in patients with systemic sclerosis. *Nitric Oxide* 2000;4(6):615-619.
 20. Tabata H, Hara N, Otsuka S, Yamakage A, Yamazaki S, Koibuchi N. Correlation between diffuse pigmentation and keratinocyte-derived endothelin-1 in systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 2000;39(12):899-902.
 21. Casari S, Bestetti A, Maioli C, Cugno M, Zeni S, Turri O, Guagnellini E, Biondi ML. Homocysteine concentration in primary and systemic sclerosis associated Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2000;27(11):2621-2623.
 22. Kurawasa K, Hirose K, Sano H, Endo H, Shinkai H, Nawata Y, Takabayashi K, Iwamoto I. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2455-2463.
 23. Nagaoka T, Sato S, Hasegawa M, Ihn H, Takehara K. Serum levels of soluble interleukin 6 receptor and soluble gp130 are elevated in patients with localized scleroderma. *J Rheumatol* 2000;27(8):1917-1921.
 24. Anderegg U, Saalbach A, Hausteil UF. Chemokine release from activated human dermal microvascular endothelial cells—implications for the pathophysiology of scleroderma? *Arch Dermatol Res* 2000;292(7):341-347.
 25. Brevetti G, De Caterina M, Martone VD, Corrado S, Silvestro A, Spadaro G, Scopacasa F. Measurement of soluble adhesion molecules in primary Raynaud's phenomenon and in Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases. *Int J Clin Lab Res* 2000;30(2):75-81.
 26. Scheja A, Wildt M, Wollheim FA, Akesson A, Saxne T. Circulating collagen metabolites in systemic sclerosis. Differences between limited and diffuse form and relationship with pulmonary involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(10):1110-1113.
 27. Shi-wen X, Pennington D, Holmes A, Leask A, Bradham D, Beauchamp JR, Fonseca C, du Bois RM, Martin GR, Black CM, Abraham DJ. Autocrine overexpression of CTGF maintains fibrosis: RDA analysis of fibrosis genes in systemic sclerosis. *Exp Cell Res* 2000;259(1):213-224.
 28. Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, Koller M, Kiener HP, Steiner CW, Bohle B, Knobler R, Graninger WB. Derangement of apoptosis-related lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(12):1341-1350.
 29. Chesney J, Bucala R. Peripheral blood fibrocytes: mesenchymal precursor cells and the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2(6):501-505.
 30. Oliver SJ. The th1/th2 paradigm in the pathogenesis of scleroderma, and its modulation by thalidomide. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2(6):486-491.
 31. Jelaska A, Korn JH. Role of apoptosis and transforming growth factor beta1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43(10):2230-2239.
 32. Horie S, Minota S, Kano S. Large macrophage colony-forming cells identical to high proliferative potential colony-forming cells in peripheral blood of patients with collagen vascular diseases: high occurrence among patients with systemic sclerosis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2000;27(10):2378-2381.
 33. Hilty C, Bruhlmann P, Sprott H, Gay RE, Michel BA, Gay S, Neidhart M. Altered diurnal rhythm of prolactin in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27(9):2160-2165.
 34. Kruit WH, Eggermont AM, Stoter G. Interferon-alpha induced Raynaud's syndrome. *Ann Oncol* 2000;11(11):1501-1502.
 35. Abu-Shakra M, Sukenik S, Buskila D. Systemic sclerosis: another rheumatic disease associated with hepatitis C virus infection. *Clin Rheumatol* 2000;19(5):378-380.
 36. Savarino V, Sulli A, Zentilin P, Raffaella Mele M, Cutolo M. No evidence of an association between Helicobacter pylori infection and Raynaud phenomenon. *Scand J Gastroenterol* 2000 Dec;35(12):1251-1254.
 37. Komocsi A, Tovar E, Kovacs J, Czirkak L. Physical injury as a provoking factor in three patients with scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(5):622-624.
 38. Foeldvari I. Diffuse and limited cutaneous systemic scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(5):435-438.
 39. Sachsenberg-Studer EM, Prins C, Saurat JH, Salomon D. Raynaud's phenomenon, anticentromere antibodies, and digital necrosis without sclerodactyly: an entity independent of scleroderma? *J Am Acad Dermatol* 2000;43(4):631-634.
 40. Knapik-Kordecka M, Wysokinski WE. Clinical spectrum of Raynaud's phenomenon in patients referred to vascular clinic. *Cardiovasc Surg* 2000;8(6):457-462.
 41. Medsger TA Jr. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(6):545-548.
 42. Schmidt WA, Wetzel W, Friedlander R, Lange R, Sorensen HF, Lichey HJ, Genth E, Mierau R, Gromnica-Ihle E. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies—an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol* 2000;19(5):371-317.
 43. Kikuchi M, Inagaki T. Bibliographical study of the concurrent existence of anticentromere and antitopoisomerase I antibodies. *Clin Rheumatol* 2000;19(6):435-441.
 44. Henry PA, Atamas SP, Yurovsky VV, Luzina I, Wigley FM, White B. Diversity and plasticity of the anti-DNA topoisomerase I autoantibody response in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43(12):2733-2742.
 45. Grigolo B, Mazzetti I, Meliconi R, Bazzi S, Scorza R, Candela M, Gabrielli A, Facchini A. Anti-topoisomerase II alpha autoantibodies in systemic sclerosis—association with pulmonary hypertension and HLA-B35. *Clin Exp Immunol* 2000;121(3):539-543.
 46. Hossny E, Hady HA, Mabrouk R. Anti-centromere antibodies as a marker of Raynaud's phenomenon in pediatric rheumatologic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(4):250-255.
 47. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2437-2444.
 48. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, White B, Wigley F, Weisman M, Barr W, Moreland L, Medsger TA Jr, Steen VD, Martin RW, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner SR, Andrews B, Abeles M, Furst DE. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus

- low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11):2445-2454.
49. Yamane K, Ihn H, Asano Y, Yazawa N, Kubo M, Kikuchi K, Soma Y, Tamaki K. Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(11):1269-1271.
 50. Diot E, Valat C, Boissinot E, Giraudeau B, Asquier E, Guilmot JL, Lemarie E, Diot P. Strategy for early diagnosis of lung involvement in systemic scleroderma. *Rev Mal Respir* 2000;17(6):1073-1080.
 51. Morelli S, Ferrante L, Sgreccia A, Eleuteri ML, Perrone C, De Marzio P, Balsano F. Pulmonary hypertension is associated with impaired exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2000;29(4):236-242.
 52. Weber P, Ganser G, Frosch M, Roth J, Hulskamp G, Zimmer KP. Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2000;27(11):2692-2695.
 53. Mearin F, Fonollosa V, Vilardell M, Malagelada JR. Mechanical properties of the gastro-esophageal junction in health, achalasia, and scleroderma. *Scand J Gastroenterol* 2000 Jul;35(7):705-710.
 54. Elkayam O, Oumanski M, Yaron M, Caspi D. Watermelon stomach following and preceding systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30(2):127-131.
 55. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F, Vitali P, Mariani G, Copello F, Serio B, Barone C, Rodriguez G. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Dec;39(12):1366-1373.
 56. Seitz WS, Kline HJ, McIlroy MB. Quantitative assessment of peripheral arterial obstruction in Raynaud's phenomenon: development of a predictive model of obstructive arterial cross-sectional area and validation with a Doppler blood flow study. *Angiology* 2000; 51(12):985-998.
 57. Maricq HR, Jennings JR, Valter I, Frederick M, Thompson B, Smith EA, Hill R; Raynaud's Treatment Study Investigators. Evaluation of treatment efficacy of Raynaud phenomenon by digital blood pressure response to cooling. *Raynaud's Treatment Study Investigators. Vasc Med* 2000;5(3):135-140.
 58. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000 Jan;27(1):155-160.
 59. Cantatore FP, Corrado A, Covelli M, Lapadula G. Morphologic study of the microcirculation in connective tissue diseases. *Ann Ital Med Int* 2000;15(4):273-281.
 60. Keberle M, Tony HP, Jahns R, Hau M, Haerten R, Jenett M. Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using colour doppler ultrasound. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(11):1206-1213.
 61. Coffman JD. Raynaud's Phenomenon. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2000; 2(3):219-226.
 62. Janssen MC, Wollersheim H, Kraus C, Hildebrand M, Watson HR, Thien T. Pharmacokinetics of oral iloprost in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000;60(4-6):153-160.
 63. Igarashi M, Okuda T, Oh-i T, Koga M. Changes in plasma serotonin concentration and acceleration plethysmograms in patients with Raynaud's phenomenon after long-term treatment with a 5-HT₂ receptor antagonist. *J Dermatol* 2000; 27(10):643-650.
 64. Hayoz D, Bizzini G, Noel B, Depairon M, Burnier M, Fauveau C, Rouillon A, Brouard R, Brunner HR. Effect of SR 49059, a V1a vasopressin receptor antagonist, in Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(10):1132-1138.
 65. Denton CP, Howell K, Stratton RJ, Black CM. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(4):499-502.
 66. Chung MS, Gong HS, Baek GH. Raynaud's phenomenon in idiopathic carpal tunnel syndrome: post-operative alteration in its prevalence. *J Bone Joint Surg Br* 2000 Aug;82(6):818-819.
 67. Furst D. Rational therapy in the treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(6):540-544.
 68. Sule SD, Wigley FM. Update on management of scleroderma. *Bull Rheum Dis* 2000;49(10):1-4.
 69. Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, Masclee AA, Heickendorff L, Breedveld FC, Dijkmans BA. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(6):1017-1023.
 70. Oliver SJ, Moreira A, Kaplan G. Immune stimulation in scleroderma patients treated with thalidomide. *Clin Immunol* 2000;97(2):109-120.
 71. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000 Oct;43(4):670-674.
 72. Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(8):865-869.
 73. Co HT, Block JA, Sequeira W. Scleroderma lung: pathogenesis, evaluation, and current therapy. *Am J Ther* 2000;7(5):321-324.
 74. Strange C, Bolster M, Mazur J, Taylor M, Gossage JR, Silver R. Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118(4):1077-1082.
 75. Rosas V, Conte JV, Yang SC, Gaine SP, Borja M, Wigley FM, White B, Orens JB. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant* 2000;5(3):38-43.
 76. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133(8):600-603.
 77. Bingham SJ, Snowden JA, Emery P. Autologous blood stem cell transplantation as therapy for autoimmune diseases. *Ann Med* 2000;32(9):615-621.
 78. Kamada K, Kobayashi Y, Katada K, Takahashi Y, Chikayama S, Ikeda M, Kondo M. Scleroderma associated with anemia and thrombocytopenia that responded well to cyclosporin. *Acta Haematol* 2000;104 (2-3):106-109.
 79. Gabriele S, Alberto P, Sergio G, Fernanda F, Marco MC. Emerging potentials for an antioxidant therapy as a new approach to the treatment of systemic sclerosis. *Toxicology* 2000;155(1-3):1-15.