

ÚLCERAS DIGITAIS NA ESCLERODERMIA

PAPEL DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA NA TERAPÊUTICA

Joana MOTA, Amparo CASTELLANO, Felicidade SANTIAGO, Patrícia CARVALHO, Sofia Madeira, J.M. PEREIRA DE MOURA, J.M. NASCIMENTO COSTA

RESUMO

Introdução: A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença sistêmica, caracterizada por fibrose e vasculopatia, com envolvimento multiorgânico e cuja morbidade é muito variável. É frequente o atingimento cutâneo com úlceras digitais (UD) refractárias à terapêutica habitual, por vezes causando importante limitação funcional. Estas podem evoluir desde a esclerodactilia com úlceras superficiais à isquémia, necrose profunda, gangrena, perda de substância, e consequente amputação dos dedos. **Caso Clínico:** Os autores apresentam o caso clínico de uma doente de 36 anos de idade, com o diagnóstico de ES há seis anos, com envolvimento cutâneo, além de pulmonar e digestivo. Apresentava fenómeno de Raynaud (FR) de difícil controlo, apesar do tratamento com nifedipina e medidas de aquecimento local, com agravamento progressivo, durante os meses frios, da isquémia e ulcerações digitais. Assim, optou-se por iniciar terapêutica com Bosentan na dose de 62,5 mg, via oral, 2 id, com melhoria significativa das manifestações isquémicas periféricas. A cicatrização das UD fez-se de forma célere, com boa recuperação e melhoria funcional e da qualidade de vida, não tendo surgido novas lesões desde o início do tratamento. **Conclusões:** A propósito deste caso clínico faz-se uma breve revisão do FR e UD na ES, bem como indicação terapêuticas do antagonista dos receptores da endotelina, Bosentan. Apesar de não haver indicação aprovada para o uso de Bosentan, este fármaco já demonstrou benefício na diminuição da incidência de úlceras digitais na esclerose sistêmica, não aparecendo influenciar a cicatrização, mas prevenindo o aparecimento de novas lesões.

SUMMARY

DIGITAL ULCERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Use of Endotheline Antagonists

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is a systemic disease, characterized by fibrosis and vasculopathy, with variable internal organ involvement. Skin is very often involved, namely digital ulcers (DU), seldom treatment resistant, responsible for important functional limitation. The DU can evolve from sclerodactily with superficial ulcers, ischemic lesions, deep necrosis, gangrene, loss of tissue, and consequently, to finger amputation. **Methods:** The authors describe the case of a 36 year old female patient, with SSc diagnosed 6 years previously, with skin, lung and gut manifestations. The patient showed uncontrolled Raynaud's phenomenon (RF), despite the adequate treatment using nifedipine and general local warming measures, with progressively worsening DU and ischemia, especially in cold seasons. Bosentan, 62.5 mg twice daily was started, and a significant improvement in the peripheral ischemic lesions was achieved. The ulcers' healing was fast, the patient totally recovered function and regained quality of life, and no further lesions developed. **Conclusion:** The authors review the RF and DU in SSc, as well as the use of bosentan, an endotheline receptor antagonist, and its indications. Although it is not formally approved, the use of bosentan in SS has shown benefits in reducing the incidence of DU, and despite no influence in the healing process, this drug prevents the development of new lesions.

J.M., A.C., P.C., A.S.M., J.M.P.M., J.M.N.C.: Serviço de Medicina Interna. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

F.S.: Serviço de Dermatologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

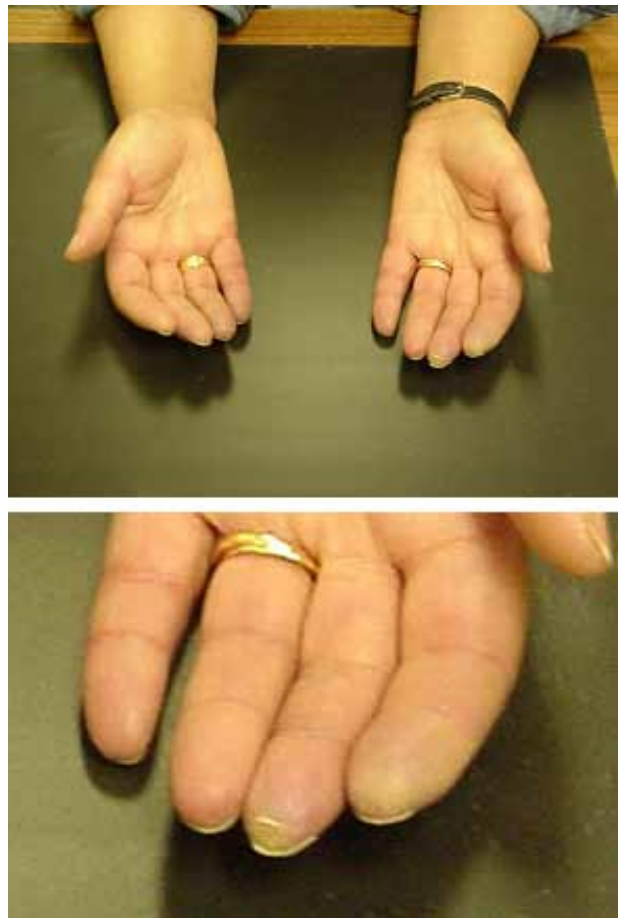
© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

A esclerose sistémica (ES) é uma doença crónica multissistémica que se caracteriza clinicamente por um espessamento cutâneo e por anomalias estruturais e funcionais em órgãos viscerais, incluindo o trato gastro-intestinal, pulmões, coração e rins. Duas formas de esclerose sistémica podem ser identificadas, a difusa e a limitada, havendo frequentemente algum grau de sobreposição. A forma limitada caracteriza-se por um espessamento simétrico cutâneo limitado às extremidades distais e face. Os anticorpos anti-centrómero estão presentes em 40 a 80% dos pacientes com a forma limitada, em 2 a 5 % de pacientes com a forma difusa e raramente encontrados noutras doenças do tecido conjuntivo. O prognóstico na esclerose sistémica limitada é melhor que na difusa, excepto para os doentes que após muitos anos desenvolvem hipertensão arterial pulmonar ou cirrose biliar. Noventa a 95% dos doentes com esclerose sistémica apresentam fenómeno de Raynaud (FR). Este geralmente reveste-se de maior gravidade na forma limitada podendo associar-se a lesões de necrose, úlceras digitais (UD) e gangrena. As referidas úlceras digitais são geralmente muito dolorosas e são causa importante de limitação e impotência funcional nas actividades diárias do doente.

CASO CLÍNICO

Os autores relatam o caso de uma doente do sexo feminino, de 36 anos idade, de raça branca, e empregada administrativa de profissão. A história da doença actual inicia-se em 2000, altura em que a doente foi admitida no serviço de Urgência. Na altura referia história de fenómeno de Raynaud nos dedos das mãos com cerca de dois anos de evolução. À observação apresentava espessamento cutâneo e eritema a nível da face. Referia ainda cólicas abdominais esporádicas e dejeções de fezes moles de coloração normal, disfagia paradoxal acompanhada de pirose e dispneia de esforço pouco intensa. Referia também mialgias, localizadas aos membros inferiores, com cerca de um mês de evolução. Negava artralgias ou fraqueza muscular, xerostomia ou xeroftalmia, anorexia, febre ou perda de peso. Os antecedentes pessoais não eram relevantes. Não tinha hábitos alcoólicos ou tabágicos e não estava medicada de forma crónica, referindo hábitos alimentares variados e equilibrados. Sem história familiar de doenças auto-imunes ou reumáticas. Em Março de 2000 foi internada no Serviço de Medicina II para esclarecimento do quadro clínico. Ao exame físico estava normotensa e apirética. Salientava-se uma face com pele espessada e eritematosa, mãos com edema das articulações metacarpo-falângicas, de coloração eritemato-cianótica, espessamento cutâneo nas falanges distais, lesões cicatriciais nas polpas dos dedos (Figuras 1 e 2), com mobilidade conservada e sem dor articular.



Figs. 1 e 2 - Aspecto das mãos, antes do início do Bosentan.

As extremidades encontravam-se frias nomeadamente a nível dos pés, sem lesões ou alterações da coloração, boca sem limitação de abertura e orofaringe sem alterações. A auscultação cardíaca era rítmica e revelava um sopro sistólico aórtico grau II/VI, hiperfonético. A auscultação pulmonar era normal. Os membros inferiores não tinham edemas ou atrofia muscular. Os pulsos periféricos eram palpáveis e simétricos. O exame neurológico sumário era normal. O hemograma, coagulação, bem como as provas de função hepática e renal não apresentavam alterações. Realçava-se velocidade de sedimentação (VS) de 9 mm/h e proteína C reactiva < 0,35 mg/dl, factor reumatóide < 11 e *Waller-Rose* negativo. O proteinograma electroforético e as imunoglobulinas séricas eram normais. O sedimento urinário não tinha alterações. O estudo imunológico revelou anticorpos antinucleares (ANA's) positivos com padrão anti-centrómero (++++), anticorpos anti-Scl 70 negativos e anticorpos anti-centrómero positivos (++++), anticorpos anti-cardiolipinas negativos, C3 e C4 normais. As hormonas tiroideias eram normais. Realizou telerradiografia do tórax postero-anterior (RxT PA) que revelou proclividade do arco médio da sombra cardíaca. As radiografias das mãos e pés não revelaram alterações. O electrocardiograma (ECG)

revelou ritmo sinusal normal. Fez também capilaroscopia que mostrou aspectos compatíveis com esclerodermia em estágio III (classificação capilaroscópica). Dado a doente ter queixas de disfagia e pirose foi submetida a endoscopia digestiva alta que revelou esofagite de grau II no terço distal. O traçado manométrico era típico de esclerodermia com hipotonia do esfíncter esofágico inferior (EEI) e aperistalse do corpo esofágico distal. As provas ventilatórias apresentavam DLCO diminuída. O ecocardiograma revelou insuficiência tricúspide ligeira com uma pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de ± 28 mmHg. Com base na clínica e nos exames complementares de diagnóstico realizados a doente teve alta com o diagnóstico de esclerose sistémica, na forma limitada. Passou a ser acompanhada em consulta externa de Medicina com uma periodicidade de três a seis meses.

Clinicamente a doente manteve uma evolução favorável, sobretudo no que diz respeito à dispneia, embora mantivesse dispepsia, eructações e ardor retro-esternal. De referir ainda um emagrecimento quantificado em cerca de 5 a 10% do peso corporal total. Analiticamente a doente mantinha hemograma e coagulação normais, assim como função renal e ionograma, VS entre 20 e 30 mm/h, ANA's com o mesmo padrão de positividade e com proteinúria das 24 horas < 150 mg. Realizava provas ventilatórias anualmente. Fez TC torácica de alta resolução em 2002 não tendo sido possível avaliar a existência de padrão de vidro despolido. O ecocardiograma realizado em 2005 revelava insuficiência da tricúspide com uma PSAP ± 17 mmHg. A endoscopia digestiva alta de controlo em 2005 mostrou mucosa esofágica sem alterações com lesões de gastrite crónica.

A terapêutica instituída foi indobufeno 200mg id, pantoprazol 40 mg 2id, ramipril em doses progressivas (1,25 mg à 2,5 mg à 5 mg id) e metoclopramida 10 mg em SOS.

O FR nesta doente adquiria uma dimensão especial já que tinha episódios frequentes, com pequenas lesões isquémicas peri-ungueais, cianose digital e UD agravadas no Inverno. A doente foi inicialmente educada para evitar os estímulos desencadeantes do fenómeno, embora estas medidas não tenham tido o sucesso desejado. Sendo assim iniciou nifedipina 5 mg 4id, tendo apresentado subsequentemente episódios de hipotensão sintomática. Foi então suspensa a nifedipina até ao Inverno. Reiniciou tratamento com nifedipina CR 30 id, mantendo episódios de FR frequentes. A dose de nifedipina diária foi duplicada, isto é, fazia nifedipina CR 30 2id. Manteve cianose e lesões isquémicas.

Por manter o quadro descrito, com importante limitação funcional, impunha-se nova estratégia terapêutica. Assim, e de acordo com alguns casos descritos, ponderou-se a introdução de Bosentan, antagonista da endotelina, que, apesar de ainda não estar aprovado nas UD, parece ter bons

resultados. Iniciou Bosentan 62.5 mg 2id. Posteriormente a dose foi aumentada, e a doente passou a fazer a dose alvo de 125 mg 2id. Registou-se uma progressiva e importante melhoria das úlceras digitais que entraram rapidamente em fase de cicatrização, sem sequelas (figuras 3, 4 e 5). A diminuição de DLCO que apresentava em 2001 normalizou em 2006. A DLCO e a PSAP mantêm-se normais e não voltou a apresentar UD.



Figs. 3, 4 e 5: Aspecto das mãos, 10 meses após iniciar Bosentan.

DISCUSSÃO

O FR e as UD são manifestações clínicas de lesão vascular na ES, juntamente com o aparecimento de crises renais, hipertensão pulmonar e as anomalias dos leitos ungueais (quadro 1).

O FR secundário, com isquémia digital episódica, é consequente a um vasoespasm, que pode ser desencadeado pelo frio, pelo stress emocional ou até mesmo por vibrações. Cerca de 90 a 95% dos doentes com ES apresentam FR. Este pode durar minutos a horas, e pode atingir os dedos das mãos e pés, o nariz e até mesmo o pavilhão auricular. Geralmente apresenta uma variação trifásica da coloração: palidez, cianose e rubor/hiperémia reactiva. Admite-se que a base patogénica se trate de fibrose da íntima e disfunção do endotélio, por aumento da endotelina-2, diminuição da actividade do NO e aumento selectivo dos receptores α -2 adrenérgicos. Este fenómeno aparece geralmente após os 30 anos, caracterizando-se por episódios intensos, dolorosos, assimétricos e associados a lesões isquémicas. Associa-se a características clínicas sugestivas de doença difusa do tecido conjuntivo, à presença de autoanticorpos específicos e à evidência de doença microvascular na microscopia dos capilares do leito ungueal.

As UD constituem uma complicação comum e dolorosa que surge em 30 a 50% dos doentes, geralmente nas polpas dos dedos, sobre as proeminências ósseas e nas superfícies extensoras das articulações interfalângicas proximais das mãos. A sua etiologia é multifactorial e podem sofrer infecção secundária, o que agrava a clínica e o prognóstico funcional, podendo mesmo evoluir de ulcerações superficiais até à necrose profunda com gangrena e consequente amputação.

O tratamento do FR realiza-se em vários níveis, sempre que possível iniciando-se com medidas não farmacológicas (Quadro 1).

Os fármacos de primeira escolha são os bloqueadores da entrada de cálcio (BEC's), podendo em casos mais graves ir até à amputação digital, tal como esquematizado na figura 6.

O Bosentan é um antagonista dos receptores ETA e ETB da endotelina-1 presentes no endotélio e musculo liso vascular. Está aprovado o seu uso no tratamento da Hipertensão pulmonar (OMS Classe III e IV) e melhora a capacidade de exercício e a clínica. A dose inicial indicada é de 62,5 mg per os bid durante as primeiras quatro semanas e posteriormente aumenta-se para a dose de manutenção de 125 mg per os bid. Constituem contra-indicações ao seu uso a gravidez e amamentação, a hipersensibilidade, a co-administração com ciclosporina e a insuficiência hepática moderada a severa. Os efeitos adversos mais comuns são as cefaleias e o flush facial e da nasofaringe. A elevação reversível das transaminases, inferior a três vezes o limite superior do normal, está descrita em cerca de 11% dos casos. Tem interacções medicamentosas com diversos fármacos, nomeadamente cetoconazol, eritromicina, fluoxetina, sertralina, amiodarona, ciclosporina, anticoncepcionais orais, sinvastatina e anti-diabéticos orais. É importante excluir a gravidez antes de iniciar o tratamento e promover uma contracepção eficaz. Importa ainda monitorizar as enzimas hepáticas, nomeadamente as transaminases antes de iniciar o tratamento e depois mensalmente, e a hemoglobina, após os primeiros 2 a 3 meses de tratamento e depois a cada três meses.

Ensaio randomizados realizados recentemente em doentes com ES com UD demonstraram a eficácia deste fármaco no tratamento e prevenção das UD. Os estudos *RAPIDS (Randomized Placebo-controlled Investigation of Digital Ulcers in Scleroderma)* 1 e 2 foram publicados em 2004 e 2005 respectivamente. No caso do *RAPIDS 1* o objectivo principal foi avaliar o aparecimento de novas UD durante 16 semanas de tratamento com Bosentan, em 122 doentes com ES. O objectivo secundário foi avaliar o efeito do Bosentan na cicatrização das UD já existentes e avaliação funcional da mão utilizando o SHAQ (*Scleroderma Health Assessment Questionnaire*).

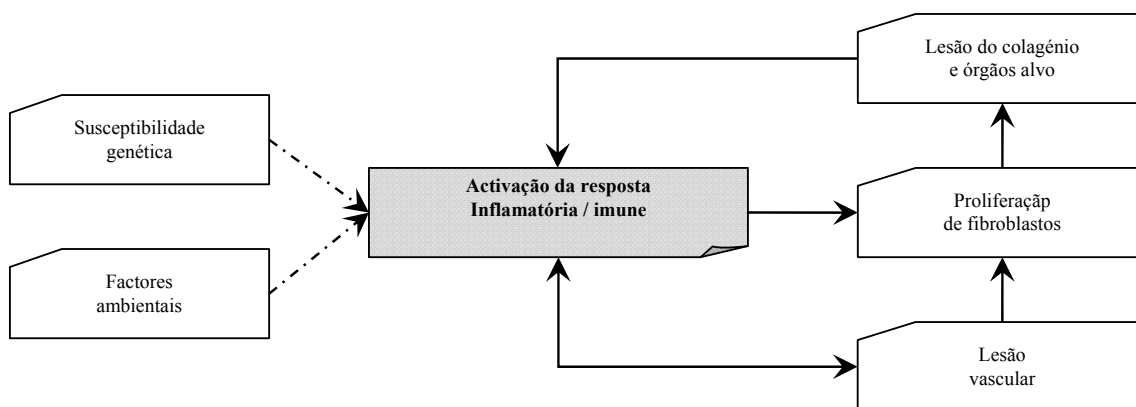


Fig. 6 - Patogénese da lesão vascular na Esclerose Sistémica

Esquema adaptado. In *Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. Lancet* 2006;367:1683-91.

Quadro 1- *Estratégia terapêutica do Fenómeno de Raynaud*

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO		
Educação com evicção de estímulos desencadeantes	Temperaturas baixas Stress Traumatismos de repetição Tabagismo Medicamentos	Roupa quente: gorros/chapéus, luvas Beta-bloqueantes, ergotâmicos, ACO
Analgesia	Se dor importante	
Antibioterapia	Se infecções frequentes	
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO		
Bloqueadores da entrada de Cálcio (1ª escolha)	Nifedipina Amlodipina Diltiazem	Moderadamente eficazes a baixar a frequência e gravidade dos ataques Formas retard
Simpaticolíticos	Sem vantagem sobre BEC	
Vasodilatadores directos	Uso isolado não recomendado	
Prostaglandinas	Iloprost Epoprostenol Alprostadil	PGI2: mais ensaios melhores resultados e menos efeitos secundários aprovado: HTPulm (OMS classe III e IV) PGI2: Via central PGE1: Via central, menos eficaz
Antagonistas selectivos dos receptores da serotonina	Ketanserina	Não disponível em Portugal
Inibidores selectivos da recaptção da serotonina	Fluoxetina	
Antagonistas da endotelina		
IECA's	Protecção da crise renal hipertensiva	
Outros	Pentoxifilina Sildenafil C GRP	
TRATAMENTO CIRURGICO		
Simpatectomia	Opção digit saving	Cervical ou digital
Amputação		

Concluiu-se que os doentes medicados com Bosentan tiveram uma redução de cerca de 48% de aparecimento de novas UD em relação aos que foram medicados com placebo. Acessoriamente foi encontrada uma melhoria estatisticamente significativa na função da mão, não se tendo registado no entanto qualquer diferença em relação à cicatrização da UD já existentes. O *RAPIDS 2* encontrou resultados sobreponíveis, em 188 doentes com ES, no que respeita à redução do aparecimento de novas UD, tendo-se registado ainda um aumento das transaminases no grupo tratado com Bosentan. O Bosentan actua na função e integridade vascular, e dado que as endotelinas têm um papel importante na patogénese da doença vascular nos doentes com ES, reduz a ocorrência de novas UD em doente com ES, pelo que o seu efeito se associa à redução da dor e melhoria funcional. Não parece no entanto haver qualquer efeito na cicatrização das UD já em evolução.

CONCLUSÕES

As úlceras digitais são uma causa séria de impotência funcional com interferência nas actividades quotidianas e até à data o seu tratamento eficaz permanece indefinido. A Endotelina-1 tem um papel importante na patogénese da lesão vascular da ES, pelo que o Bosentan, antagonista dos receptores ETA e ETB da endotelina-1, actuando na função e integridade vascular, parece constituir uma opção terapêutica, tal como o comprovam o *RAPIDS 1 e 2*. A prevenção das UD é fundamental por um lado a curto prazo, por acarretar uma melhoria do desempenho digital, e por outro lado a longo prazo por prevenir alterações digitais irreversíveis, que podem mesmo conduzir à amputação digital.

O caso relatado corresponde a uma doente com ES, com clínica de FR e UD de difícil controlo, que apresentava já discreta elevação da PSAP e diminuição

do DLCO nas provas ventilatórias. Após insucesso das medidas não farmacológicas e de várias tentativas com diferentes fármacos, foi iniciada terapêutica com Bosentan. O Bosentan é eficaz no tratamento da Hipertensão pulmonar idiopática e na secundária à esclerose sistêmica, pelo que foi possível a aprovação do tratamento. Conseguiu-se um sucesso terapêutico com Bosentan na cicatrização e prevenção novas úlceras digitais.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. CHARLES C, CLEMENTS P, FURST D: Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367:1683-91
2. BLOCK JA, SEQUEIRA W: Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;357: 2042-48
3. Ana Cravo, J. Canas da Silva. Fenómeno de Raynaud. *Acta Reum Port* 2005;30:37-46
4. SELENKO-GEBAUER N, DUSCHEK N: Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(Suppl 3):iii45-iii48
5. SUNDERKOTTER C, RIEMEKASTEN G: Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 3:iii33-iii35
6. KORN JH, MAYES M. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):3985-93
7. SEINBOLD, DENTON, FURST: Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:4057
8. BOIN F, WIGLEY FM: Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(6):752-60