

Caracterização de uma doença rara-Esclerose Sistémica- numa Unidade de Reumatologia

Margarida Antunes de Oliveira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu

maio de 2020

Dedicatória

Gostaria de dedicar este trabalho aos meus pais, que me apoiaram em toda esta jornada e me incentivaram sempre a cumprir os meus sonhos.

Agradecimentos

Deixo os meus agradecimentos aqueles que auxiliaram a concretização deste projeto.

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu orientador, Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu, pelo seu interesse, orientação e apoio.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior, que contribuíram para a minha formação profissional e pessoal durante estes seis anos.

Aos meus familiares por me apoiarem, acompanharem e incentivarem na concretização deste sonho.

Aos meus amigos, que tornaram a Covilhã na minha segunda casa e com os quais passei momentos memoráveis.

Ao Gonçalo que viveu comigo esta aventura e esteve ao meu lado nos bons e maus momentos.

E finalmente, aos meus pais e ao meu irmão, pelo amor e apoio incondicional.

Resumo

Introdução: A Esclerose Sistémica é uma patologia rara caracterizada por alterações imunológicas, vasculares e fibróticas da pele e de órgãos internos. É uma doença de origem autoimune, que pode ter um curso crónico e progressivo e que apresenta taxas de incapacidade significativas.

Métodos: Realização de um estudo transversal, retrospectivo e de carácter observacional de doentes com o diagnóstico de Esclerose Sistémica (ICD9 – 7101), seguidos na Unidade de Reumatologia do Hospital Amato Lusitano (Castelo Branco). Foram avaliadas as seguintes variáveis: características epidemiológicas da amostra, idade do diagnóstico e o tempo até ao diagnóstico, as diferentes classificações em subgrupos, o padrão de anticorpos e parâmetros laboratoriais para a inflamação, a manifestação inicial, as manifestações cutâneas, vasculares e articulares e a terapêutica em curso. Após a colheita de todos os dados foi realizada uma análise descritiva, justificável pela reduzida amostra do estudo.

Resultados: A amostra era constituída por 24 doentes (10 com a forma cutânea limitada, 6 com a forma cutânea difusa, 7 com Pré-esclerodermia e 1 com Esclerose Sistémica sem escleroderma). 22 pacientes eram do sexo feminino. A média de idade do diagnóstico foi de 55,5 anos.

O padrão de anticorpos era liderado pelos anticorpos anti-nucleares (95,7%), sendo que destes, os anticorpos anti-centrómero e anti-Scl-70 apresentavam-se como mais prevalentes no perfil imunológico da doença.

As manifestações clínicas estudadas nesta amostra foram o envolvimento cutâneo, vascular e articular. A manifestação mais comum foi o fenómeno de Raynaud (75%), seguida do espessamento cutâneo (45,8%) e do envolvimento articular (41,7%). Como primeira manifestação da doença, existiu também uma predominância do fenómeno de Raynaud, sendo este o sintoma inicial em mais de metade dos pacientes (66,7%).

A terapêutica vasodilatadora foi a mais frequentemente usada (62,5%), nomeadamente a Pentoxifilina (41,7%). O tratamento “imunossupressor” foi prescrito a 29,1% dos pacientes desta amostra e a maioria destes realizava Hidroxicloroquina, atendendo ao envolvimento articular. Os corticosteróides e os anti-inflamatórios não esteróides foram usados em 1/2 e 1/4 dos indivíduos da amostra, respetivamente.

Conclusão: Verificou-se que cada vez é mais importante prestar atenção a características-chave como: um perfil de auto-anticorpos específico ou o aparecimento isolado do

fenómeno de Raynaud, para que seja mais fácil fazer o diagnóstico precoce de doentes com Esclerose Sistémica.

Também o tratamento destes doentes assenta na gestão das diferentes manifestações, pelo que a escolha da prescrição medicamentosa se baseava não só nas recomendações atuais, mas também na experiência do clínico.

Palavras-chave

Esclerose Sistémica;doença rara;Reumatologia;perfil imunológico;fenómeno de Raynaud

Abstract

Introduction: Systemic Sclerosis is a rare disease characterized by immunological, vascular and fibrotic changes of the skin and internal organs. It is a disease with an autoimmune condition, which can have a chronic and progressive course and has significant disability rates.

Methods: Cross-sectional, retrospective and observational study of patient with the diagnosis of Systemic Sclerosis (ICD9 - 7101), followed at the Rheumatology Unit of Hospital Amato Lusitano (Castelo Branco). The following variables were evaluated: epidemiological characteristics of the sample, age of diagnosis and time to diagnosis, different subgroup classifications, the pattern of antibodies and laboratory parameters for inflammation, initial manifestation, cutaneous, vascular and joint manifestations and the ongoing therapy. After collecting all data, a descriptive analysis was performed, justified by the small sample of the study.

Results: The sample consisted of 24 patients (10 with limited cutaneous form, 6 with diffuse cutaneous form, 7 with pre-scleroderma and 1 with systemic sclerosis without scleroderma). 22 patients were female. The average age of diagnosis was 55.5 years.

The antibody pattern was led by antinuclear antibodies. (95.7%), of which anticentromere and anti-Scl-70 were more prevalent in the immune profile of the disease.

The clinical manifestations studied were cutaneous, vascular and articular involvement. The most common manifestation was Raynaud's phenomenon (75%), followed by skin thickening (45.8%) and joint involvement (41.7%). As first manifestation of the disease, there was also a predominance of Raynaud's phenomenon, which was the initial symptom in more than half of the patients (66.7%).

Vasodilator therapy was the most frequently used (62.5%), namely Pentoxifylline (41.7%). "Immunosuppressive" treatment was prescribed to 29.1% of the patients in this sample, most of them undergoing Hydroxychloroquine, given to articular involvement. Corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs were used in 1/2 and 1/4 individuals of the sample, respectively.

Conclusion: It was found that it is becoming increasingly important to pay attention to key features such as a specific autoantibody profile or the isolated appearance of the Raynaud Phenomenon, to make even easier early diagnosis of Systemic Sclerosis in patients.

The treatment of these patients was also based on the management of the different manifestations, so the choice of drug prescription was based not only on current recommendations, but also on the experience of the clinician.

Keywords

Systemic Sclerosis; rare disease; Rheumatology; immune profile; Raynaud's phenomenon

Índice

1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	3
2.1 Objetivos e hipóteses de investigação	3
2.2 Tipo de estudo	3
2.3 Recolha de dados	3
2.4 Descrição da amostra	3
2.5 Análise dos dados	5
3. Resultados	7
4. Discussão	11
4.1 Limitações do estudo	16
5. Conclusão	17
6. Referências Bibliográficas	19
7. Anexos	23

Lista de Figuras

Figura 1 - Características clínicas da amostra

9

Lista de Tabelas

Tabela 1- Caracterização da amostra e subdivisões da doença	7
Tabela 2- Parâmetros Laboratoriais	8
Tabela 3- Manifestação inicial da doença	8
Tabela 4- Terapêutica realizada pelos doentes	9

Lista de Acrónimos e Siglas

ACA	Anticorpo anti-centrómero
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
ANA	Anticorpo anti-nuclear
BCC	Bloqueador de canais de cálcio
CS	Corticosteróide
DP	Desvio padrão
ES	Esclerose Sistémica
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EUSTAR	<i>European Scleroderma Trials and Research group</i>
FR	Fenómeno de <i>Raynaud</i>
HCQ	Hidroxicloroquina
MTX	Metotrexato
PCR	Proteína C reativa
PTX	Pentoxifilina
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
VS	Velocidade de Sedimentação

1. Introdução

A Esclerose Sistémica (ES), ou Esclerodermia, é uma patologia rara e heterogénea caracterizada por três principais processos fisiopatológicos: fibrose da pele e de órgãos viscerais, produção de auto-anticorpos e microangiopatia difusa (1). É uma doença de origem autoimune, que pode ter um curso crónico e progressivo e que apresenta taxas de incapacidade significativas (2).

O período de instalação da ES ocorre normalmente entre os 45 e os 64 anos, sendo que as mulheres são preferencialmente mais afetadas que os homens (1).

A patogénese e a etiologia da doença continuam por esclarecer. No entanto pensa-se que resulta de um processo que envolve diversos fatores, desde alterações a nível do sistema imunitário como a associação a fatores genéticos e ambientais (3).

O diagnóstico desta patologia é atualmente baseado na presença de manifestações cutâneas, no envolvimento típico de órgãos internos, na existência de um padrão de esclerodermia na capilaroscopia e no padrão de auto-anticorpos (4).

Contudo, dada a sua complexidade, surge a necessidade de uma classificação em subdivisões que se mostram relevantes para melhorar o seu seguimento e prognóstico. Atualmente existem 4 principais subtipos: Pré-esclerodermia, ES cutânea limitada, ES cutânea difusa e ES sem escleroderma (5).

Estando presente tanto na forma cutânea difusa como cutânea limitada, o fenómeno de *Raynaud* (FR) é uma das principais manifestações da doença, surgindo muitas vezes como sintoma inaugural (6).

Na forma cutânea limitada também lidamos com uma grande afetação das mãos, sendo o espessamento cutâneo, a isquemia digital e a artrite as principais formas de envolvimento desta zona (6).

Nos casos mais extremos da doença, encontramos a presença de úlceras e de gangrena digital que, quando complicadas, levam à necessidade de intervenção cirúrgica. A ocorrência destas complicações deve exigir especial atenção, devido ao nível de incapacidade implicadas (6).

Uma das principais marcas da desregulação autoimune é a presença de anticorpos anti-nucleares (ANA) em mais de 95% dos casos, sendo reportados pelo menos 10 formas associadas. Os dois primeiros a ser descobertos foram o anticorpo anti-topoisomerase I, (também conhecido com anti-Scl-70) e o anticorpo anti-centrómero (ACA). Os

restantes foram mais tarde associados ao perfil serológico da doença, como o anticorpo anti-RNA polimerase III, anti-RNP U3, anti-RNP U11/U12, anti-RNP U1, anti-Th/To, anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-RuvBL1/2 (7).

Atualmente as opções de tratamento para pacientes com ES limitam-se à gestão das manifestações da doença nos diversos órgãos, sendo que não existe a sua cura definitiva. Desde a imunossupressão à terapia vasodilatadora, diversos fármacos são usados no controlo dos sintomas (8,9).

O seguimento da atividade desta patologia é um processo complicado devido à sua complexa etiologia e fisiopatologia e aos diferentes cursos que apresenta. Estes fatores aliados à natureza episódica de muitos sintomas levam a que o estado e evolução da doença sejam baseados nos sintomas reportados pelos pacientes (10,11).

Deste modo, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão das alterações bioquímicas e imunológicas e principais sintomas reportados pelos pacientes numa Unidade de Reumatologia, de modo a caracterizar o modo como a ES afeta estes indivíduos.

2. Materiais e Métodos

O presente projeto de dissertação foi realizado com a cooperação do Hospital Amato Lusitano. O projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB) - Anexo I, no qual foi assegurada a confidencialidade e cumprimento das normas vigentes. Após obtenção das respetivas autorizações, a recolha de dados foi realizada com base nos registos dos processos clínicos.

2.1 Objetivos e hipóteses de investigação

Caracterizar os pacientes com ES seguidos na consulta da Unidade de Reumatologia, na área de influência do Hospital.

2.2 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo de carácter observacional de modo a caracterizar os doentes com ES, seguidos na Unidade de Reumatologia, do Hospital Amato Lusitano.

2.3 Recolha de dados

Os dados dos pacientes incluídos neste estudo foram obtidos através da consulta dos processos clínicos constantes em formato manual (no arquivo do Hospital) e digital (na plataforma SClinico). A recolha da informação foi efetuada nos meses de setembro e outubro do ano de 2019, após o parecer da Comissão de Ética da ULSCB (Anexo I).

Para o estudo foram considerados, entre os pacientes que frequentavam a consulta da Unidade Reumatologia, desde o período de 1 de março de 2011 até 1 de outubro de 2019, aqueles que apresentavam o diagnóstico com codificação ICD9 7101 - Esclerose Sistémica, existindo no total uma amostra de 24 indivíduos.

2.4 Descrição da amostra

Foram recolhidos dados de 24 pacientes e, posteriormente, inseridos numa base de dados.

Nesta base de dados foram inseridos os seguintes parâmetros:

- Sexo
- Idade

- Idade de diagnóstico da doença: Idade do paciente na data em que o clínico estabeleceu o diagnóstico de ES
- Idade da primeira manifestação: Idade do paciente quando foi, ou mencionada pelo doente ou objetivada pelo clínico, a primeira manifestação característica da doença
- Classificação nos subtipos da doença:
 - Pré-esclerodermia - presença de FR, capilaroscopia anormal da cutícula ungueal e ou auto-anticorpos específicos
 - Esclerodermia sem escleroderma - presença de FR, úlceras digitais ou padrão característico da ES na capilaroscopia e características clínicas da esclerodermia, como gastrointestinal (hipomotilidade), Doença Pulmonar Intersticial, Hipertensão Arterial Pulmonar, comprometimento cardíaco típico ou Crise Renal de Esclerodermia e ANA positivos, mas sem esclerose da pele
 - ES cutânea limitada- quando a esclerose da pele está confinada distalmente aos cotovelos e joelhos e/ou à face ou quando existe a presença de CREST (calcinose, FR, esclerodactilia, dismotilidade esofágica ou esclerodactilia)
 - ES cutânea difusa- quando o espessamento da pele se estende proximalmente aos cotovelos e joelhos ou inclui o tronco
- Perfil imunológico: Verificação do perfil de anticorpos de cada indivíduo, através das análises anteriormente realizadas
- PCR: Verificação do valor de PCR na primeira análise do indivíduo, após o diagnóstico de ES estar estabelecido. Foi usado como valor de referência 10 mg/L
- VS: Verificação do valor da VS na primeira análise do indivíduo, após o diagnóstico de ES estar estabelecido. Foi usado como valor de referência 20mm 1ªH
- Apresentação clínica inicial: Primeira manifestação clínica da doença, ou mencionada pelo doente ou objetivada pelo clínico
- Presença de FR
- Tempo de evolução do FR: Duração do fenómeno desde a sua primeira manifestação até à data da recolha de dados
- Úlceras digitais
- Espessamento cutâneo
- Telangiectasias faciais
- Calcinose
- Envolvimento articular: Presença de artralguas ou artrite

- Resultado da capilaroscopia: Observação se o resultado da capilaroscopia era compatível ou não com as alterações descritas de ES.

2.5 Análise dos dados

O tratamento dos dados recolhidos foi efetuado com recurso ao programa *Microsoft Office Excel*, aplicando-se conceitos básicos de estatística descritiva. Para a análise descritiva das variáveis qualitativas foi feita a determinação da frequência absoluta e relativa. Para as variáveis quantitativas, foi determinada a média e desvio padrão (DP).

3. Resultados

Tabela 1- Caracterização da amostra e subdivisões da doença; Dx=diagnóstico, DP= Desvio Padrão

Características	n=24
Sexo, % (n)	
Feminino	91,7 (22)
Masculino	8,3 (2)
Raça Caucasiana, % (n)	100 (24)
Idade (anos), média ± DP	61,9±17,0
Duração da doença (anos), média ± DP	
Idade do Dx	55,5±16,1
Idade da 1ª manifestação	54,3±16,4
Duração dos sintomas até ao Dx	1,1±1,7
Forma clínica, % (n)	
Cutânea Limitada	41,7 (10)
Cutânea Difusa	25 (6)
Pré-esclerodermia	29,2 (7)
ES sem escleroderma	4,16 (1)

A Tabela 1 representa a caracterização epidemiológica de uma amostra de 24 doentes com ES. A maioria dos indivíduos (91,7%; n=22) era do sexo feminino e tinha, em média, 61,9 anos de idade.

A idade à data do diagnóstico situava-se entre os 19 e os 87 anos, dando uma média de idade de 55,5 anos. O sintoma inicial surgiu entre os 18 e os 87 anos, sendo a média de apresentação aos 54,3 anos. Os pacientes com ES já apresentavam sintomas 1,1 anos antes do diagnóstico da doença.

Nesta amostra, verificou-se que a forma predominante da doença foi a cutânea limitada.

Tabela 2. Parâmetros Laboratoriais; DP= Desvio padrão

Parâmetros Laboratoriais	n=24
ANA positivo, % (n)	95,8 (23)
ACA positivo, % (n)	58,3 (14)
Anti-Scl-70 positivo, % (n)	26,1 (6)
Anti-RNA polimerase III positivo, % (n)	4,3 (1)
Outros anticorpos % (n)	8,3 (2)
PCR inicial elevada, % (n)	16,7 (4)
VS inicial, média ± DP	19,7±12,3

A tabela 2 retrata a caracterização do perfil imunológico e bioquímico. Nesta amostra, a grande maioria dos indivíduos apresentou ANA positivos (95,8%) e, mais de metade, apresentou ACA positivos (58,3%). Ainda foram encontrados 8,3% dos indivíduos com outros anticorpos, nomeadamente o anticorpo anti-KU e o anti-PM-Scl.

Tabela 3. Manifestação inicial da doença

Sintoma inicial	n=24
Fenómeno de Raynaud, % (n)	66,7 (16)
Artralgia, % (n)	16,7 (4)
Espessamento cutâneo, % (n)	8,3 (2)
Telangiectasias, % (n)	4,2 (1)
Calcinose Cutis, % (n)	4,2 (1)
Não especificado, % (n)	8,3 (2)

A Tabela 3 representa a caracterização de qual o sintoma inicial ao diagnóstico. Comprovou-se que mais de metade da amostra apresentava como sintoma inicial o FR (66,7%), seguido da artralgia como segunda apresentação mais frequente (16,7%).

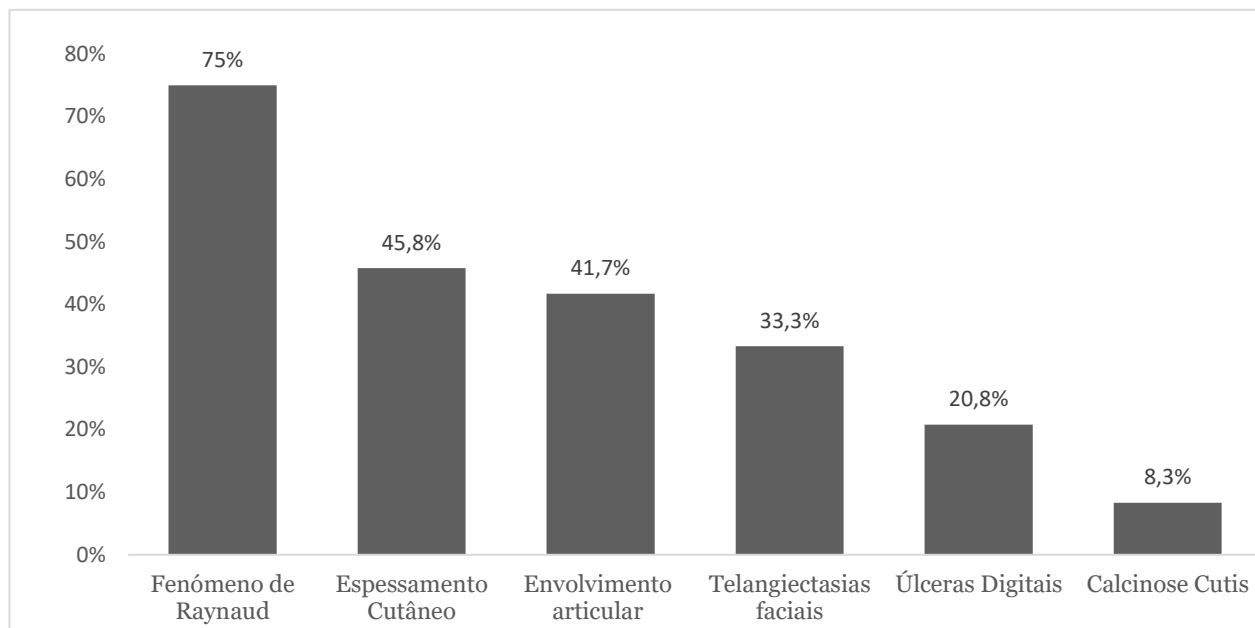


Figura 1- Características clínicas da amostra

A figura 1 retrata as características clínicas da amostra. Observou-se que o FR é a manifestação clínica mais prevalente (75%), tendo uma média do tempo de evolução de $7,1 \pm 5,6$ anos. Dos 16,7% que apresentaram úlceras digitais, um dos casos revelou-se uma situação de extrema gravidade e não respondeu a nenhum tipo de tratamento, verificando-se a necessidade de intervenção cirúrgica com a amputação dos 5 dedos de uma das mãos.

Dos 24 pacientes apenas 8 realizaram capilaroscopia, sendo que 7 deles revelaram alterações compatíveis com o padrão de esclerodermia.

Tabela 4. Terapêutica realizada pelos doentes; AINE= anti-inflamatório não esteroide

Terapêutica	n=24
Imunossupressor, % (n)	29,1 (7)
Metotrexato	8,3 (2)
Hidroxicloroquina	20,8 (5)
Corticosteróide, % (n)	
Prednisolona	50 (12)
AINE, % (n)	25 (6)
Vasodilatador, % (n)	62,5 (15)
Sildenafil	4,2 (1)
Nifedipina	16,7 (4)
Pendoxifilina	41,7 (10)

A tabela 4 representa a terapêutica em curso dos indivíduos desta amostra. Comprovou-se que mais de metade dos indivíduos realizava tratamento vasodilatador e que exatamente metade desta amostra fazia terapêutica com corticosteróide (Prednisolona 5mg, ou equivalente, id ou inferior).

4. Discussão

O presente estudo visa fazer uma caracterização da amostra de doentes com ES, de modo a perceber quais os padrões de envolvimento da doença.

Relativamente aos dados epidemiológicos, existe uma concordância deste estudo com a revisão de literatura publicada em 2016 (12), que descreve que o sexo feminino é predominantemente afetado pela doença. No entanto, enquanto a revisão (12) relata um rácio de 6:1, uma proporção de 11:1 foi observada nesta amostra.

Atendendo a outra característica demográfica, nota-se que a idade média dos pacientes com ES observada nesta amostra (61,9 anos) foi superior à encontrada em outros estudos (13,14). Os resultados deste trabalho podem refletir o elevado índice de envelhecimento da região onde foi estudada esta amostra, ou até uma eventual referenciação tardia à consulta da Unidade de Reumatologia.

A idade média de diagnóstico da doença nesta população foi de 55,5 anos, um achado que está de acordo com a literatura, que afirma que a incidência da doença se encontra entre os 45 e os 64 anos (1,2). Porém, *Hunzelmann et al.* (13) evidencia no seu estudo uma idade média de instalação de 44 anos, um valor inferior ao encontrado neste trabalho. Isto deve-se ao facto da idade de estabelecimento da doença no dito estudo ser definida pela instalação do FR. Tendo em conta que a instalação do FR ou outro sintoma inaugural da doença, pode ocorrer anos antes de outras alterações que possam levar o clínico a pensar em ES, é necessário fazer uma distinção da idade de início de sintomas e a idade do diagnóstico. Nesta amostra a média entre o início de sintomas e o diagnóstico é de aproximadamente um ano.

O principal subtipo da doença encontrado foi a forma cutânea limitada, algo que se encontra de acordo com diversos estudos, onde predomina a raça caucasiana, dado que todos os doentes identificados são de raça caucasiana (15,16). *Jaeger et al.* (17) afirma que quando a população é maioritariamente da raça afro-americana, encontra-se uma maior prevalência da forma cutânea difusa.

O subtipo pré-esclerodermia, que se apresentou quase tão prevalente como a forma cutânea difusa nesta amostra, não é considerada em diversos estudos realizados em doentes com ES, sendo que os clínicos frequentemente se limitam à divisão entre a forma cutânea limitada e difusa (18). Contudo uma maior atenção por parte dos especialistas a este subtipo inicial de ES, poderia permitir um diagnóstico mais eficaz nesta fase precoce da doença.

Relativamente ao estudo do perfil imunológico da doença, os ANA encontravam-se presentes em 95,8% dos pacientes, um resultado semelhante ao descrito na literatura (7).

Nesta amostra encontrámos mais de metade dos pacientes positivos para o ACA (56,5%), um valor semelhante ao de 52,9%, encontrado por *Scolnik et al.*, contudo muito díspar das diversas *coortes* de outros países, comparadas nesse mesmo estudo de *Scolnik et al.* (15). Relativamente ao anticorpo anti-Scl-70, os valores encontrados neste estudo, estão de acordo com a revisão da literatura realizada em 2016, onde é descrito que este anticorpo é encontrado entre 21-34% dos indivíduos (12).

Estas discrepâncias de anticorpos devem-se à variação das formas da doença presentes em cada estudo, estando já comprovado a associação do ACA à forma cutânea limitada, enquanto 20-30% do anticorpo anti-Scl-70 se associa mais frequentemente à forma cutânea difusa (7).

Nos critérios de classificação da ACR/EULAR 2013, considera-se que o anticorpo anti-RNA polimerase III, tem um peso para a classificação da doença em ES, semelhante ao do ACA e anti-Scl-70 (4). Neste trabalho, apenas 4,3 % dos doentes apresentava este anticorpo, um número semelhante ao reportado na literatura (12).

Ainda foram encontrados outros anticorpos, nomeadamente o anti-Ku e o anti-PM-Scl que segundo o estudo de *Kuwana*, se associam a síndromes de sobreposição (7). Nos dois doentes identificados, apenas um tinha a identificação de anticorpo anti-Ku e foi excluído, até à data de realização deste trabalho, de uma possível sobreposição com o quadro de miosite ou de Lúpus Eritematoso Sistémico, associação esta que poderia existir segundo a literatura (7). No outro indivíduo, não foram investigadas componentes que pudessem comprovar a existência de uma síndrome de sobreposição.

Curiosamente, a maioria dos pacientes não mostrou níveis aumentados dos parâmetros de fase aguda de laboratório para inflamação, como a PCR e a VS. Apesar de ambos poderem refletir o estado inflamatório da doença, não implica que estejam alterados em todos os pacientes com a doença.

Na maioria dos pacientes, espera-se que o sintoma inicial da doença seja o FR que, muitas vezes, surge no paciente anos antes do envolvimento de outro órgão. No entanto, apenas 66,7% (16 pacientes) apresenta esta manifestação como inicial, existindo uma proporção 33% dos pacientes com ES que se apresentam inicialmente outros sintomas, sendo os mais comuns a artrite/artralgias e a esclerose cutânea. *Simeón-Aznar et al.* (18) descreve também no seu estudo que nem toda a população é inicialmente afetada pelo FR. Porém, na amostra *Simeón-Aznar et al.* (18), o FR como

manifestação inicial apresenta-se com uma percentagem mais significativa (83,6%), seguido-se as artralguas (6,2%) e esclerose cutânea (6,2%) também como achados iniciais mais comuns da doença.

No que diz respeito à caracterização do sintoma inicial, esta pode ser uma dificuldade para o clínico, principalmente por dois motivos: primeiramente, os sintomas podem-se manifestar até anos antes de o diagnóstico de ES estar estabelecido, pelo que à altura do diagnóstico podem já estar presentes diversas manifestações da doença. E é aqui que surge o segundo motivo: pelo facto dos achados clínicos serem baseados nos sintomas relatados pelo paciente e na eventualidade de surgir um viés de informação no relato dos sintomas e de qual o primeiro a manifestar-se, a caracterização do sintoma inicial poderá não corresponder à realidade.

A nível das manifestações clínicas da doença que caracterizam esta amostra, o FR revelou-se como a principal manifestação encontrada. Contudo, o valor de 75% descrito neste estudo, não se assemelha ao relatado noutros estudos, que afirmam que este está presente numa percentagem significativamente maior (95%) dos pacientes (14,19).

Outra das manifestações comuns nesta amostra é o espessamento cutâneo, que atinge 45,8% dos indivíduos desta amostra, um valor mais baixo que os 75% descritos na literatura (20). Apesar deste sintoma não ser o mais prevalente nos indivíduos deste estudo, este assume-se como pilar para a sua classificação, dado que os critérios de classificação definidos em 2013 pela ACR/EULAR, consideram que a presença do espessamento cutâneo dos dedos de ambas as mãos estendendo-se até às articulações metacarpofalângicas é suficiente para classificar o doente com ES (4).

No que diz respeito ao envolvimento músculo-esquelético, a literatura descreve-nos uma larga faixa de 46-97% de pacientes que apresentam envolvimento articular (21). Neste estudo, esta manifestação fica ligeiramente aquém do limiar inferior descrito na literatura (41%). Contudo uma revisão sistemática da literatura realizada em 2013, expõe que a artrite afecta apenas 15% dos indivíduos. Na mesma revisão são considerados sinais clínicos da artrite ativa, não sendo incluídos indivíduos que apenas apresentem dor articular (22).

Ainda relativamente ao envolvimento vascular característico da doença, são descritos em diversos estudos que as telangiectasias afetam mais de metade dos indivíduos (14,16). Porém nesta amostra, apenas 33% das pessoas se apresenta com esta manifestação.

Outra das vasculopatias que tem maior prevalência noutras amostras estudadas são as úlceras digitais que afetam apenas 16,7% dos doentes deste estudo, contrastando com 36% observados na coorte da EUSTAR (19) ou com os 39% descritos no estudo de *Rubio-Rivas et al.* (16). No entanto, uma revisão sistemática da literatura em 2013 (22) estimou que a necrose digital afetava apenas 15% dos indivíduos, um valor próximo ao descrito neste trabalho. Apesar do número de doentes afetado por úlceras ser baixo, um deles apresentou uma vasculopatia gravíssima e que conduziu a amputação total de todos os dedos da mão esquerda, demonstrando os níveis de incapacidade que podem advir desta complicação.

Apesar da Capilaroscopia ser um método fundamental para a clareza do diagnóstico e para o *follow-up* destes doentes, esta não foi realizada na Unidade onde se realizou o trabalho. Ainda que esta disponha de um capilaroscópio, dado o número francamente diminuto de reumatologistas - apenas um elemento - não é possível a sua realização. Dos 8 doentes que surgem referenciados como tendo feito tal técnica, as alterações compatíveis com esclerodermia foram visíveis em 7 pacientes.

Dada a complexidade da doença e a falta de estratégias terapêuticas bem definidas, o tratamento da ES continua a ser um desafio para qualquer especialista. Desta forma, pretende-se que o tratamento dos doentes com esta doença rara esteja ao cuidado de um reumatologista (6).

Nesta amostra 7 dos 24 pacientes realizam terapêutica imunossupressora, liderada pela hidroxicloroquina (HCQ) - administrada a 5 indivíduos - e concordante com um estudo realizado por *Gale*, que relata que o principal agente imunomodulador prescrito no 1º ano de *follow-up* é a HCQ (8). No entanto, segundo as recomendações atuais, manifestações como o envolvimento cutâneo e articular, deveriam ser abordados como 1ª linha através do uso de Metotrexato (MTX), apenas prescrito a dois pacientes, e só depois por outros agentes, como a HCQ (23). Assim, apesar de atualmente não estar descrita como 1ª linha nas *guidelines*, os impactos benéficos da HCQ descritos na literatura, principalmente no que diz respeito às manifestações articulares (24), aliados à experiência do clínico com sua utilização, fazem que com este imunomodulador seja ainda frequentemente prescrito, como se comprova neste estudo.

No que diz respeito à utilização de corticosteróides (CS), a prednisolona é utilizada em metade dos indivíduos desta amostra. O uso de CS na ES é atualmente algo controverso porque, apesar de ser amplamente aceite pelos especialistas, ao ser prescrito para o tratamento da doença cutânea difusa e para indivíduos com envolvimento articular, a literatura descreve que não existe evidência clara da sua eficácia. Todavia,

comprovaram-se os benefícios da utilização de CS nas fases iniciais da doença, no sentido de prevenção da inflamação (25). Assim, dado que nesta amostra existe um número relevante de pacientes com pré-esclerodermia, compreende-se que o uso de CS seja ainda significativo.

Neste trabalho, ainda se verifica 25% dos indivíduos a realizar anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) como tratamento das manifestações osteo-articulares da ES. Apesar do cariz inflamatório da doença, os AINEs não são tratamento de primeira linha para nenhuma das suas manifestações ou complicações (26). Porém, dado que quase metade dos indivíduos apresenta manifestações a nível articular, pensa-se que existe uma necessidade de utilização de AINEs para um melhor controlo sintomático.

Por último, e talvez a mais importante, a terapêutica vasodilatadora é essencial para a gestão de sintomas como o FR e o aparecimento de úlceras digitais, sendo utilizada em mais de metade dos pacientes deste estudo (62,5%). Nesta amostra, o uso da pentoxifilina (PTX) como principal vasodilatador (41,7%), contrasta com os estudos e *guidelines*, que para tratamento do FR indicam como 1ª escolha o uso de um bloqueador de canal de cálcio (BCC) como, por exemplo, a nifedipina (9,26). Nesta amostra verificou-se que o BCC é apenas usado em 16,1% dos indivíduos. Tal poder-se-á dever a uma menor tolerância deste grupo de doentes a este fármaco (hipotensão, edema dos membros inferiores), ainda que as doses a usar fossem inferiores a 30mg id e/ou também a alguma relutância destes doentes em tomar medicamentos e optarem por modificação apenas dos estilos de vida. Também o sildenafil, um inibidor seletivo da fosfodiesterase 5, que está atualmente indicado para o tratamento de úlceras digitais pelo algoritmo terapêutico da EULAR, está apenas prescrito para um paciente nesta amostra (26).

Esta divergência entre o que está atualmente recomendado no que concerne ao tratamento vasodilatador e o que está prescrito aos indivíduos desta amostra, poderá dever-se ao longo seguimento que estes pacientes já apresentam. Um exemplo que poderá refletir isso, é a elevada prescrição da PTX que, apesar de ter sido muito utilizada como agente vasodilatador nesta doença, a falta de evidência da sua eficácia levou a que a sua prescrição diminuísse ao longo dos últimos 10 anos (9). Em reflexão, entende-se que uma revisão da terapêutica destes pacientes, à luz das recomendações atuais, poderia ser benéfica, caso o que está atualmente prescrito não esteja a ser a melhor opção no controlo da sintomatologia, não descurando de que a experiência do clínico é também fundamental na gestão do tratamento destes doentes.

4.1 Limitações do estudo

Uma das limitações deste estudo é o número reduzido da amostra, o que dificulta a correta apreciação estatística e retirada de conclusões com grande nível de evidência. Contudo, relembra-se que esta é uma doença rara (afecta até 19.1 pacientes por milhão/ano) (6) e, como tal, não é suposto existir um grande número de indivíduos afetados.

Outra das limitações prende-se com o tipo de estudo, transversal e retrospectivo, que apesar de dar resposta aos objetivos traçados, não permite estabelecer associações com o envolvimento temporal, pelo que a duração variável de acompanhamento de cada doente e uma recolha de dados que se baseia nos registos recolhidos ao longo do tempo, limita a retirada de conclusões de possíveis critérios de causalidade.

5. Conclusão

Este estudo que visou fazer uma caracterização de uma amostra afetada por ES permitiu concluir que ao ser uma doença com incidência tardia e por se basear nos sintomas reportados pelos pacientes, o seu diagnóstico é frequentemente um desafio para o clínico.

No entanto, um olhar atento do clínico a sintomas e sinais iniciais, esmagadoramente liderados pelo FR mas também por manifestações vasculares e cutâneas, possibilitam a que uma anamnese e exame objetivo cuidados nos remetam para a ES como possível diagnóstico.

Também através de um perfil imunológico que se apresenta muito característico para esta doença, confirma-se que a deteção de anticorpos é de facto um instrumento muito útil no estabelecimento do diagnóstico correto.

Conclui-se que para a existência de um diagnóstico precoce também é necessário prestar atenção à classificação, que apesar de não ser sinónimo de diagnóstico, obriga a uma reflexão sobre as características da doença. A pré-esclerodermia, um dos subgrupos de ES, que representa uma fase mais precoce da doença, por se limitar apenas à presença de FR com uma capilaroscopia ou perfil imunológico característico, sem o envolvimento de órgãos viscerais, pode passar despercebida se o clínico não tiver em conta este tipo de classificação.

Determinou-se também que das manifestações cutâneo-vasculares e articulares, o desenvolvimento de úlceras apresenta-se como pouco frequente. Contudo, num caso observado nesta amostra, a sua complicação levou à amputação. A incapacidade que isto implica na vida de qualquer indivíduo, leva-nos a crer que se torna essencial procurar abordagens para prevenção deste tipo de acontecimento.

Por último, no que diz respeito ao tratamento das diversas manifestações da doença, conclui-se que o que é realizado na prática clínica nem sempre corresponderá, necessariamente, às recomendações terapêuticas. Dado que não existem agentes que comprovem alterar o curso da doença, e que as atualizações que são realizadas todos os anos são no âmbito do tratamento de suporte e controlo sintomático, nem sempre será necessário mudar a terapêutica que os pacientes já se encontram a fazer, desde que estes se encontrem estabilizados. Além das medidas farmacológicas, o alerta para modificar estilos de vida são, igualmente, um complemento importante para controlar a doença e evitar agudizações (por exemplo, usar luvas quando necessário, evitar o

tabagismo, evitar ingestão de café ou bebidas energizantes). E a experiência do clínico na escolha da melhor opção, quer referente ao tratamento farmacológico quer não farmacológico, também pesa nessa decisão.

Este trabalho, ainda que de aparente pequena dimensão, afigura-se como aquele que incluiu um maior número de doentes avaliados na Beira Interior com ES. Contudo, no futuro, seria desejável um estudo alargado à região de toda a Beira Interior de modo a desmistificar a forma de como esta doença rara, mas muitas vezes fatal e incapacitante, afeta os indivíduos desta região.

6. Referências Bibliográficas

1. Zhao JH, Duan Y, Wang YJ, Huang XL, Yang GJ, Wang J. The Influence of Different Solvents on Systemic Sclerosis: An Updated Meta-analysis of 14 Case-Control Studies. *J Clin Rheumatol*. 2016 ago;22(5):253–9.
2. Abbot S, Bossingham D, Proudman S, de Costa C, Ho-Huynh A. Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatol Adv Pract [Internet]*. 2018 out 11 [acesso 25 de agosto de 2019];2(2):1–12. Disponível em:
<https://academic.oup.com/rheumap/article/doi/10.1093/rap/rky041/5126834>
3. Barsotti S, Orlandi M, Codullo V, Di Battista M, Lepri G, Della Rossa A, et al. One year in review 2019: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 jul-ago ;37(4):3–14.
4. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov ;72(11):1747–55.
5. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 abr ;40(2):78–83.
6. Williams AA, Carl HM, Lifchez SD. The Scleroderma Hand: Manifestations of Disease and Approach to Management. *J Hand Surg Am [Internet]*. 2018 jun [acesso 1 de outubro de 2019];43(6):550–7. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2018.03.021>
7. Kuwana M. Circulating anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis: Utility in diagnosis and disease subsetting. *J Nippon Med Sch*. 2017;84(2):56–63.
8. Gale SL, Trinh H, Mathew N, Jahreis A, Lin CJF, Sarsour K. Characterizing Disease Manifestations and Treatment Patterns Among Adults with Systemic Sclerosis : A Retrospective Analysis of a US Healthcare Claims Population. *Rheumatol Ther [Internet]*. 2020 Mar [acesso 23 de dezembro de 2019];7(1):89-99. Disponível em:
<https://doi.org/10.1007/s40744-019-00181-8>
9. Moinzadeh P, Riemekasten G, Siegert E, Fierlbeck G, Henes J, Blank N, et al. Vasoactive therapy in systemic sclerosis: Real-life therapeutic practice in more than 3000 patients. *J Rheumatol*. 2016 jan;43(1):66–74.
10. Ross L, Stevens W, Wilson M, Strickland G, Walker J, Sahhar J, et al. Can patient-reported symptoms be used to measure disease activity in systemic sclerosis? *Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]*. 2019 ago 17; [acesso 5 de setembro de

- 2019];111(479) Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.24053>
11. Pauling JD, Domsic RT, Saketkoo LA, Almeida C, Withey J, Jay H, et al. Multinational Qualitative Research Study Exploring the Patient Experience of Raynaud's Phenomenon in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2018 Setembro [acesso 10 de setembro de 2019];70(9):1373–84. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23475>
 12. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2016 maio [acesso 8 de dezembro de 2019];15(5):417–26. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.007>
 13. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the german network for systemic scleroderma: Frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology*. 2008 ago;47(8):1185–92.
 14. 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 mar;81(2):139–53.
 15. Scolnik M, Lancioni E, Saucedo C, Marin J, Sabelli M, Bedran Z, et al. Systemic sclerosis in Argentina: evaluation of a large cohort from a single centre and comparison with other international series. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 nov-dez;32(6): 94-7.
 16. Rubio-Rivas M, Corbella X, Pestaña-Fernández M, Tolosa-Vilella C, Guillen-Del Castillo A, Colunga-Argüelles D, et al. First clinical symptom as a prognostic factor in systemic sclerosis: results of a retrospective nationwide cohort study. *Clin Rheumatol*. 2018 abr;37(4): 999-1009.
 17. Jaeger VK, Tikly M, Xu D, Siegert E, Valentini G, Cerinic MM, et al. Racial differences in systemic sclerosis disease presentation: a European Scleroderma Trials and Research group study. *Rheumatology (Oxford)* . 2019 nov 4. Disponível em: doi: 10.1093/rheumatology/kez486
 18. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Clinical Pattern According to Cutaneous Subsets and Immunological Status. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 jun [acesso 8 de dezembro de 2019];41(6):789–800. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.10.004>
 19. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: An analysis of the EULAR Scleroderma Trials

- and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2012 ago;71(8):1355–60.
20. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 dez;53(3):306–36.
 21. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012 ago;51(8):1347–56.
 22. Muangchan C, Markland J, Robinson D, Jones N, Khalidi N, Docherty P, et al. The 15% Rule in Scleroderma: The Frequency of Severe Organ Complications in Systemic Sclerosis. A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2013 set;40(9):1545–56.
 23. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018 nov;70(11):1820–8.
 24. Bruni C, Praino E, Guiducci S, Bellando-Randone S, Furst DE, Matucci-Cerinic M. Hydroxychloroquine and joint involvement in systemic sclerosis: Preliminary beneficial results from a retrospective case-control series of an EUSTAR center. *Jt Bone Spine [Internet]*. 2017 dec [acesso 23 de dezembro de 2019];84(6):747–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.10.002>
 25. Blagojevic J, Legendre P, Matucci-Cerinic M, Mouthon L. Is there today a place for corticosteroids in the treatment of scleroderma? *Autoimmun Rev [Internet]*. 2019 dez [acesso 23 de dezembro de 2019]; 18(12):102403. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102403>
 26. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 ago;76(8):1327–39.

7. Anexos

Anexo I – Parecer da Comissão de Ética da ULSCB



Documento: Formulário de Submissão de pedidos de apreciação pela Comissão de Ética da ULSCB

Requerente/Investigador: Margarida Oliveira – Aluna de 5º ano do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da UBI

Assunto: Pedido de autorização para consulta de processos clínicos, no âmbito de dissertação de mestrado

Título: “Caraterização de uma doença rara – Esclerose Sistémica - numa Unidade de Reumatologia”, com o objetivo de caracterizar uma amostra de pacientes do Serviço de Reumatologia que apresentem esta patologia.

Orientador: Dr. Pedro Abreu – Médico Reumatologista do Serviço de Reumatologia da ULSCB, E.P.E

População do estudo: Pacientes seguidos na consulta de Reumatologia no período de 01 de Março de 2011 até 31 de Dezembro de 2018.

Data do pedido: Datado no HAL a 09-05-2019

A Comissão de Ética da ULSCB, concorda com o referido estudo desde que seja mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo e todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação sejam respeitados

ULS de Castelo Branco, E.P.E., 21 de junho de 2019

A Comissão de Ética

