




# FATORES PROGNÓSTICOS NA ESCLERODERMIA LOCALIZADA E SISTÊMICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## PROGNOSTIC FACTORS IN LOCALIZED AND SYSTEMIC SCLERODERMA: AN INTEGRATIVE REVIEW

Giovanna Cunha Carlini <sup>1\*</sup>; Debora Estella Soares Silva Bucci <sup>1</sup>; Beatriz de Carvalho Souza <sup>1</sup>; Samuel Fernandes Maia <sup>1</sup>.

1. Centro Universitário São Camilo (CUSC); Estudante de Medicina.

\* [giovanna.carlini03@gmail.com](mailto:giovanna.carlini03@gmail.com)

Editor Associado: Adolfo Moraes de Souza

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A esclerodermia é uma doença rara do tecido conjuntivo que pode envolver o tecido subcutâneo, músculos e órgãos internos em sua forma sistêmica. Esta revisão propõe-se a investigar fatores que afetam seu prognóstico e diagnóstico, visando melhores resultados. **METODOLOGIA:** Esse artigo é uma revisão integrativa e os descritores estabelecidos na plataforma Descritores em Saúde (DeCS) foram “esclerodermia localizada”, “diagnóstico” e “prognóstico”. As plataformas escolhidas foram: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e ‘National Library of Medicine’ (PUBMED). **RESULTADO:** Foram analisados 22 artigos, 8 deles lidos integralmente e selecionados para compor a análise deste estudo, a maioria descritivos e retrospectivos, e os 14 restantes retirados principalmente por serem revisões sistemáticas ou estudos de casos. **DISCUSSÃO:** A esclerodermia localizada ou sistêmica apresenta aumento de moléculas de adesão. Uma das pesquisas traz a e-selectina, marcando função endotelial e a interleucina 2, imunomoduladora, relacionadas à gravidade e área de superfície acometida, sendo marcadores de prognóstico. Outro estudo dialoga sobre microRNA visando o controle e tratamento, a exemplo dos níveis séricos de miRNA-181b-5p, miRNA-223-3p, relacionados ao mau prognóstico. Outro mostra que pacientes com acometimento pulmonar “opacidade em vidro fosco” são mais responsivos ao tratamento, enquanto calcificações demonstram o oposto. Ainda, a PCR basal é um marcador inflamatório e tende a diminuir com o tratamento, contudo, se persistentemente aumentada, demonstra pior prognóstico. Sobre histopatologia, lesões em face e pescoço têm grau de esclerose menor em relação às de tronco. Ademais, disseminação recente, presença de eosinófilos e pigmentação são riscos para má resposta ao tratamento. **CONCLUSÃO:** A forma sistêmica da doença, o acometimento pulmonar e PCR persistentemente aumentada trazem desfechos mais graves. Na forma localizada, lesões de face e pescoço apresentam grau de esclerose mais leve em comparação às lesões no tronco.

**PALAVRAS-CHAVE:** esclerodermia localizada; diagnóstico; prognóstico.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Scleroderma is a rare connective tissue disease that can involve subcutaneous tissue, muscles and internal organs in its systemic form. This review aims to investigate the factors that affect its prognosis and diagnosis, aiming for better results. **METHODOLOGY:** This article is an integrative review and the descriptors established on the Health Descriptors (DeCS) platform were "localized scleroderma", "diagnosis" and "prognosis". Regarding the platforms, the chosen ones were: Virtual Health Library (VHL), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and 'National Library of Medicine' (PUBMED). **RESULTS:** 22 articles were analysed, 8 of them read in full and selected to compose the analysis of this study. The remaining 14 were removed mainly because they were systematic reviews or case studies, whereas the selected are mostly descriptive and retrospective. **DISCUSSION:** Localized or systemic scleroderma presents an increase in adhesion molecules. One of the studies includes e-selectin, marker of the endothelial function, and interleukin 2, an immunomodulator related to the severity and to the surface area affected, being prognostic markers. Another study talks about microRNA, aspiring the control and treatment, such as serum levels of miRNA-181b-5p, miRNA-223-3p, related to poor prognosis. Other researchers found that patients with "ground glass opacity" lung involvement are more responsive to treatment, while calcifications demonstrate the opposite. Even though baseline CRP is an inflammatory marker and tends to decrease with treatment, if persistently increased, it can demonstrate a worse prognosis. About histopathology, lesions on the face and neck have a lower degree of sclerosis compared to those on the torso. Furthermore, recent dissemination, presence of eosinophils and pigmentation are a risk for poor response to treatment. **CONCLUSION:** The systemic form of the disease, pulmonary involvement and persistently increased CRP results in more serious outcomes. In the localized form, lesions on the face and neck present a milder degree of sclerosis compared to lesions on the torso.

**KEYWORDS:** *localized scleroderma; diagnosis; prognosis.*

## INTRODUÇÃO

A esclerodermia é uma doença rara do tecido conjuntivo que afeta principalmente a pele, mas também pode envolver o tecido subcutâneo, músculos e órgãos internos em sua forma sistêmica. Dentro dos principais componentes patológicos da esclerodermia há a inflamação, tendo como marcador de atividade de doença a presença de eritema cutâneo ou lesões violáceas. Essa inflamação gera lesão tecidual, atrofia, despigmentação e esclerose cutânea, tornando a pele mais dura e espessa <sup>1,2</sup>.

O diagnóstico preciso e precoce da esclerodermia é difícil, mas essencial para iniciar o tratamento adequado e controlar a progressão da doença. No entanto, o diagnóstico pode ser desafiador devido à diversidade das manifestações clínicas da doença. Além disso, a epidemiologia da esclerodermia ainda é pouco compreendida devido à sua raridade, porém estudos sugerem que é mais prevalente no sexo feminino, entre a segunda e quinta décadas de vida <sup>3</sup>.

Vários fatores têm sido identificados como influenciadores do prognóstico da esclerodermia. A presença de marcadores séricos específicos<sup>1,2</sup>, a extensão e gravidade das lesões cutâneas <sup>4</sup>, o envolvimento de órgãos internos <sup>4,5</sup>, a resposta ao tratamento <sup>5,2</sup> e a presença de autoanticorpos <sup>2</sup> são alguns dos fatores estudados que podem afetar o desfecho clínico dos pacientes.

Portanto, compreender os fatores que afetam o prognóstico e diagnóstico da esclerodermia é crucial para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Esta revisão busca analisar criticamente a literatura científica atual, com base em artigos originais selecionados, para fornecer uma visão abrangente dos fatores que afetam o prognóstico e o diagnóstico da esclerodermia. Por meio da análise de estudos bem conduzidos e baseados em

evidências, espera-se contribuir para um melhor entendimento dos desafios clínicos associados à esclerodermia, com o objetivo de alavancar a assistência médica aos pacientes.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa que possibilitou a síntese e a análise de estudos relevantes publicados sobre o assunto, com o objetivo de auxiliar no entendimento do prognóstico da Esclerodermia Localizada e da Esclerodermia Sistêmica.

O seguimento da pesquisa foi estabelecido com: identificação do tema; estabelecimento do objetivo da revisão; estabelecimento dos critérios de inclusão/exclusão para a seleção da amostra; avaliação dos estudos de acordo com título e abstract; nova avaliação de inclusão a partir da leitura completa do artigo e por fim, análise, interpretação e apresentação dos resultados da pesquisa.

A busca dos artigos foi realizada no dia 15 de abril de 2023. Os descritores estabelecidos de acordo com a plataforma Descritores em Saúde (DeCS) foram "esclerodermia localizada", "diagnóstico" e "prognóstico", e seus respectivos correspondentes em inglês foram obtidos na plataforma MeSH. Os filtros utilizados foram idiomas inglês e português, além do intervalo do ano de publicação do artigo ser dentro dos últimos 5 anos. As plataformas escolhidas foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e a plataforma de busca da 'National Library of Medicine' (PUBMED).

Como critérios de inclusão, foram aceitos estudos originais de pesquisas publicadas em revistas, indexados em ao menos uma das três bases de dados escolhidas, cujos resumos e textos na íntegra estivessem disponíveis on-line, publicados entre 2018 e 2023, em português ou inglês e que envolvessem o prognóstico e o diagnóstico da

esclerodermia localizada e/ou da esclerodermia sistêmica. Não foram estabelecidos limites nas pesquisas quanto à faixa etária e ao sexo. Como critérios de exclusão, foram retirados revisões sistemáticas e estudos de casos, artigos não disponíveis na íntegra de forma on-line e que não abordassem o tema.

Para facilitar a avaliação dos dados, foi utilizada planilha Excel do Microsoft Office como instrumento para visualização em tabelas, o que facilitou a descrição, a organização e a interpretação dos resultados de todos os artigos.

## RESULTADOS

Foram identificados após a realização da pesquisa o total de 22 artigos, sendo 14 artigos anexados a base de dados, 1 artigo na LILACS e 7 artigos no PUBMED e, em seguida, foi realizada uma seleção entre os mesmos.

Durante a seleção realizada entre os 22 artigos, nenhum foi excluído com base no título, 9 foram excluídos por serem revisões da literatura, 3 foram excluídos por serem relatos de caso não relevantes à pesquisa. Dentre os 10 estudos

restantes, todos foram avaliados dentro dos critérios de inclusão e exclusão propostos nesta revisão integrativa e seus resumos, de modo que 1 foi excluído por não abordar a temática escolhida e 1 outro estudo foi excluído pelo seletor grupo utilizado no acompanhamento, sendo o foco da presente revisão uma análise mais ampla dos pacientes estudados. Todos os outros 8 foram lidos na íntegra e, após a leitura, foram selecionados para compor a base da análise do presente estudo.

Dessa amostra, 2 estudos foram realizados na Polônia e outros 2 nos Estados Unidos; 1 deles foi realizado por um comitê na Europa de especialistas que avaliaram a validade e o nível de evidência de artigos selecionados em duas reuniões, na Itália e na Espanha, respectivamente; o restante deles foram realizados no Japão, na Coreia do Sul e na França, 1 em cada país. Quanto à data de publicação, 1 deles foi publicado em 2022, 3 deles em 2020, 2 em 2019 e 2 em 2018. Sendo, a maioria deles, estudos descritivos retrospectivos. Dentre os estudos analisados, os resultados serão analisados e descritos nesta revisão com foco em suas discussões e conclusões, visando o melhor aproveitamento de todos os dados de cada um deles.

**TABELA 1. Tabela que expõe dados importantes dos artigos incluídos na presente revisão.**

Artigo	Autor	Ano de publicação	País de origem	Tipo de estudo
The correlation between serum E-selectin levels and soluble interleukin-2 receptors with relation to disease activity in localized scleroderma.	Karolina Wodok-Wieczorek.	2018.	Polônia.	Caso-controle.
Circulating miRNA-181b-5p, miRNA-223-3p, miRNA-210-3p, let 7i-5p, miRNA-21-5p and miRNA-29a-3p in patients with localized scleroderma as potential biomarkers.	Katarzyna Wolska-Gawron.	2020.	Polônia.	Transversal.
Clinical characteristics and histopathologic changes of morphea: A single-center, retrospective study of 137 patients.	Jemin Kim	2020.	Coréia do Sul.	Retrospectivo.
Relationship between calcifications and structural lesions on hand radiography and axial calcifications on CT-scan: A retrospective study in systemic sclerosis.	Elodie Bauer.	2020.	França.	Retrospectivo.
C-reactive protein and ground-glass opacity as predictors for intractable interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis under cyclophosphamide treatment regardless of concomitant glucocorticoids.	Yusuke Yoshida.	2022.	Japão.	Retrospectivo.

Fonte: Autoria Própria.

Um dos artigos expõe que tanto as concentrações no soro e em biópsias de pele de E-selectina quanto de Interleucina-2 demonstram correlação positiva, ou seja, aumentados, com a atividade e gravidade da doença. Isso mostra que são bons marcadores de prognóstico e de inflamação nos portadores de Esclerodermia localizada e sistêmica, sendo maiores ainda em pacientes com o subtipo generalizado <sup>1</sup>.

O grupo de estudo deste artigo incluiu 42 pacientes com esclerodermia localizada, composto por 35 mulheres e 7 homens com idades entre 21 e 65 anos, e o grupo controle consistiu de 41 indivíduos saudáveis, incluindo 28 mulheres

e 13 homens com idades entre 23 e 65 anos. Todos os pacientes do grupo de estudo preencheram os critérios de inclusão que incluem a apresentação clínica característica de Esclerodermia, confirmada por biópsia de pele. Os subtipos analisados foram: generalizado, tipo em placa e linear <sup>1</sup>.

Diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de E-selectina foram observadas em todos os subtipos da doença quando comparados ao grupo controle, mas no grupo de estudo com o subtipo generalizado os resultados foram significativamente

maiores que os outros subtipos. Em relação à Sil-2r, os maiores valores também foram do subtipo generalizado, e os do subtipo placa também foram significativamente

maiores do que os do grupo controle. No entanto, o subtipo linear não obteve diferenças significativas em relação ao controle <sup>1</sup>.

**TABELA 2. Comparação da concentração de e-selectina e interleucina-2 dentre os subtipos de esclerodermia localizada e o grupo controle.**

	Grupo de estudo (subtipo generalizado)	Grupo de estudo (subtipo linear)	Grupo de estudo (subtipo placa)	Grupo controle
E-selectina	21,40 a 99,50 ng/ml.	23,60 a 50,90 ng/ml.	17,45 a 63,65 ng/ml.	10,00 a 74,45 ng/ml.
Interleucina-2	5,1 a 19,72 ng/ml.	2,98 a 19,24 ng/ml.	5,34 a 20,088 ng/ml.	2,74 a 13,80 ng/ml.

Fonte: Autoria Própria.

Um dos artigos poloneses concluiu que a pesquisa de miRNAs como novos biomarcadores pode ajudar no diagnóstico precoce de Esclerodermia localizada, evitando sequelas graves, além de demonstrar especificamente o aumento significativo no nível de miRNA-181b-5p, miRNA-223-3p, miRNA-21-5p, let 7i-5p, miRNA-29a-3p e miRNA-210-3p nos pacientes portadores dessa patologia, o que pode ajudar a discernir, inclusive, dos pacientes com a Esclerose sistêmica ou de outra doença autoimune, já que estes foram excluídos do estudo. Além disso, os níveis séricos dos miRNA-181b-5p, miRNA-223-3p, miRNA-21-5p, let 7i-5p, miRNA-29a-3p e miRNA-210-3p foram aumentados significativamente em todos os pacientes com Esclerodermia dos estudos analisados <sup>3</sup>.

Além disso, os pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa apresentaram níveis plasmáticos mais elevados de miRNA-181b em comparação com forma cutânea limitada, mostrando que a quantidade deste MicroRNA pode estar associada à gravidade. O nível sérico de miRNA-223-3p também foi aumentado nesses indivíduos, já que é marcador de síntese e deposição de matriz extracelular. O miRNA-21-5p também se mostrou aumentado, pois é responsável por inibir a apoptose e regular a proliferação de matriz extracelular e proliferação de miofibroblastos e o miRNA-210-3p está presente não só na Esclerodermia, mas em outras doenças autoimunes concomitantemente<sup>3</sup>.

Uma outra pesquisa retrospectiva, com uma coorte de 137 pacientes coreanos, esclarece o papel imprescindível da biópsia de pele para diagnóstico e estratificação de risco da doença, além de demonstrar que a localização microanatômica e o grau da esclerose podem estar intimamente ligados a outros sintomas e à localização corporal da lesão, como acometimentos em face e pescoço em grau de esclerose mais leve do que aquelas que acometem o tronco. Ademais, traz a presença da infiltração eosinofílica e da pigmentação basal como fatores de pior prognóstico e de necessidade de tratamento adicional <sup>6</sup>.

Um estudo retrospectivo realizado em Hiroshima, no Japão, permite entender os níveis de proteína C reativa em queda na resposta ao tratamento com ciclofosfamida, entretanto, como não é possível seu uso a longo prazo, urge uma necessidade de terapia de manutenção para que esses bons resultados sejam preservados. Sugere, portanto, uma terapia com Tocilizumabe, um inibidor da sinalização da

interleucina 6, como uma boa alternativa, já que esta interleucina tem relação direta com os altos níveis de proteína C reativa. Além disso, o artigo também conclui que pacientes com Esclerose sistêmica com comprometimento pulmonar apresentam diferenças prognósticas quanto ao tipo de lesão, sendo os acometidos por imagens em vidro fosco mais responsivos ao tratamento imunossupressor do que os portadores de fibrose pulmonar <sup>5</sup>.

Quanto ao comprometimento ósseo, um dos estudos analisados mostrou uma relação entre calcificações foraminais e do segmento posterior com comprometimentos pulmonares e, dessa forma, com desfechos ruins. Além disso, mostra também uma relação positiva das calcinose presentes na radiografia de mão com a presença de hipertensão arterial pulmonar e das calcificações periarticulares com os piores prognósticos possíveis <sup>4</sup>.

Uma reunião europeia de especialistas por meio de um processo de consenso informado por evidências usando os procedimentos operacionais padrão da 'European League Against Rheumatism' chegou à conclusão de que, além dos corticosteroides utilizados no tratamento da Esclerodermia localizada juvenil, o metotrexato é recomendado como tratamento de primeira etapa e que, quando atingida a melhora clínica, o mesmo deve ser mantido por pelo menos 12 meses antes da sua redução gradual. Concomitantemente, alertam para a importância do tratamento e acompanhamento ser realizado em centros especializados, para que haja o melhor resultado possível e que patologias que acometem a pele, como esta, precisam ser tratadas com empenho pela sua grande associação com a morbidade psicológica e física <sup>7</sup>.

Mais um ponto a ser discutido é a crucialidade na avaliação da atividade da doença no momento do diagnóstico e durante o acompanhamento, pois é fundamental determinar se uma lesão está ativa para estabelecer um regime de tratamento adequado. O LoSCAT (Ferramenta de avaliação cutânea de esclerodermia localizada) é um sistema de pontuação que inclui um Índice de Gravidade da Pele (LoSSI) e um Índice de Danos à Pele (LoSDI) <sup>7</sup>.

O LoSSI é um instrumento clínico que permite avaliar a atividade e a gravidade das lesões e inclui quatro domínios (comprometimento da superfície corporal, grau de eritema, espessura da pele e aparecimento de lesão nova ou

extensão de lesão antiga), cada um graduado de 0 a 3, em 18 sítios anatômicos. O LoSDI avalia os danos através de um sistema de pontuação semelhante. Inclui três domínios: atrofia da pele, perda de tecido subcutâneo e hipopigmentação <sup>7</sup>.

Um dos outros artigos analisados nesta presente revisão foi realizado com pacientes pediátricos e sugere que a artrite inflamatória possui uma imunopatologia compartilhada com a morféia, além de que o anticorpo antinuclear (ANA) está presente na maioria dos enfermos que possuem ambas as patologias e, dessa forma, a Esclerodermia localizada pode

ser manifestação cutânea de um processo sistêmico de inflamação <sup>2</sup>.

Por fim, foi realizado um estudo que provou a maior incidência de recaídas da atividade da Esclerodermia localizada de início pediátrico em crianças mais velhas na época do início dos sintomas e em pacientes positivos para o ANA <sup>8</sup>.

**TABELA 3. Tabela que compara prognósticos e/ou fatores analisados nos artigos estudados entre esclerodermia sistêmica e esclerodermia localizada.**

Prognóstico / Fator analisado	Forma sistêmica	Forma localizada
Concentrações no soro e em biópsias de pele de E-selectina e IL-2, relacionado com mau prognóstico e inflamação	Ainda mais aumentado; pior prognóstico.	aumentado; pior prognóstico.
Níveis séricos dos miRNA-181b-5p, miRNA-223-3p, miRNA-21-5p, let 7i-5p, miRNA-29a-3p e miRNA-210-3p relacionados com mau prognóstico e pró-fibróticos.	Aumentados; pior prognóstico.	aumentado; pior prognóstico.
Infiltração eosinofílica e pigmentação basal em mau prognóstico e tratamentos adicionais.	Presentes; pior prognóstico.	presentes; pior prognóstico.
Níveis de interleucina 6 e proteína C reativa relacionados a mau prognóstico e manutenção de tratamento com tocilizumabe (anti-IL6).	Presentes; pior prognóstico.	aumentado; pior prognóstico.
Relação entre calcificações foraminais e do segmento posterior com comprometimentos pulmonares	Pior prognóstico possível quando há presença de calcificações periarticulares.	Ausente.
Ude corticosteróides com metotrexato no tratamento inicial.	Melhor prognóstico.	Melhor prognóstico.
Presença do ANA em pacientes pediátricos com artrite inflamatória.	Ausente.	Demonstra imunopatologias relacionadas; pior prognóstico.
Lesão localizada no tronco.	Não relata.	Maior gravidade de esclerose, pior prognóstico.
Lesão localizada em face e pescoço.	Não relata.	Menor gravidade de esclerose, melhor prognóstico.

Fonte: Autoria Própria.

## DISCUSSÃO

Existem duas formas de esclerodermia, sistêmica e localizada, e, assim, este estudo teve o objetivo de comparar fatores presentes em ambas, que mostraram ser critérios de melhor ou pior prognóstico. Isso inclui alterações histopatológicas das lesões, estudo genético e presença de outras citocinas, além de resposta clínica e laboratorial aos tratamentos.

Em ambas as formas da doença há uma expressão aumentada de moléculas de adesão na área da pele afetada pela patologia, que fortalecem a adesão de leucócitos e proteínas causando um aumento da inflamação. Uma dessas proteínas é a E-selectina, encontrada na superfície das células endoteliais estimuladas durante o processo inflamatório <sup>1</sup>.

Os níveis de E-selectina no soro e nas biópsias de lesões cutâneas são marcadores adequados de função endotelial, o que foi confirmado em muitos estudos sobre esclerose sistêmica e localizada. Isso se correlaciona com a gravidade e a área de superfície afetada pela doença. Nos casos de esclerose sistêmica, as alterações de órgãos também apresentam essa correlação. Assim, foram mostrados níveis significativamente mais altos de E-selectina em pacientes com esclerodermia localizada em comparação com o grupo controle, além de que houve correlação positiva com a gravidade das lesões cutâneas avaliadas pela escala LoSSI, um instrumento clínico validado que permite avaliar a atividade e a gravidade das lesões. Ademais, os maiores valores dessa proteína foram observados no subtipo de esclerodermia generalizada <sup>1</sup>.

Outra citocina presente nos pacientes com a doença é a interleucina-2 (IL-2), que tem função na promoção e modulação do processo inflamatório. Ela induz a produção de um receptor que ao se ligar com a IL-2 livre também contribui para as funções imunomoduladoras de outras interleucinas, assim, podendo ser utilizada para determinar a atividade imunológica pois seu aumento denota a expressão da atividade imune. Desse modo, ela se relaciona positivamente com a gravidade e área de superfície afetada e foi maior em pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa do que na forma sistêmica cutânea limitada. Além disso, o tratamento com imunossupressor foi capaz de diminuir as concentrações da ligação citocina-receptor, e, conseqüentemente, o processo inflamatório <sup>1</sup>. Ou seja, tanto as concentrações no soro e em biópsias de pele de E-selectina quanto de IL-2 demonstram correlação com a atividade e gravidade da doença, mostrando serem marcadores de prognóstico eficientes <sup>1</sup>.

Outrossim, a Esclerodermia localizada é uma doença autoimune rara que se manifesta por uma inflamação e esclerose da pele, e, outra forma que aparenta ser promissora para monitorização e estratificação de resposta às terapias da doença são os MicroRNAs, capazes de aumentar ou inibir a fibrose. Os estudos anteriores mostram que os miRNA-155 e miRNA-483 são pró - fibróticos e estão aumentados em pacientes com esclerodermia localizada, enquanto os miRNA-7, let-7 e miRNA-196a são antifibróticos com expressão regulada negativamente <sup>3</sup>. Contudo, os níveis séricos de let-7i-5p e miRNA-29a-3p (que são antifibróticos) se apresentaram aumentados nos indivíduos com Esclerodermia, mas se mostraram diminuídos nas amostras de pele desses indivíduos, mostrando que seus valores podem variar de acordo com o material analisado <sup>3</sup>.

Ao tentar correlacionar tais marcadores com critérios de gravidade, descobriu-se que, no grupo de apenas mulheres, o nível sérico de let-7 se relacionou inversamente com a gravidade da esclerose cutânea, enquanto no grupo que abordava ambos os gêneros não houve tal correlação. Neste grupo também foi visto que o nível sérico do miRNA-21 está inversamente correlacionado com a inflamação. Ainda foi observado um nível mais alto de miRNA-29a nas pacientes do sexo feminino portadoras da doença sem a presença de doenças autoimunes concomitantes, bem como um nível mais alto de miRNA-210 em pacientes do sexo feminino portadoras de Esclerodermia com nível de PCR dentro da normalidade, em comparação das que tiveram um nível de PCR elevado, sendo esse um marcador anti-inflamatório <sup>3</sup>.

Ao se tratar da esclerose sistêmica, pode haver comprometimento de outros órgãos, como o pulmão, podendo haver associação da doença pulmonar intersticial nesses pacientes. Esse acometimento pulmonar pode ser visto na tomografia de tórax como "opacidade em vidro fosco disseminado ou maior", e os indivíduos com tal envolvimento foram os mais responsivos ao tratamento com Ciclofosfamida <sup>5</sup>.

Visto isto, a PCR basal quando aumentada, que é um marcador inflamatório, é mostrada por alguns estudos como má resposta ao tratamento nesses pacientes com acometimento pulmonar. No entanto, de uma forma geral, a inflamação e a PCR basal tendem a diminuir após 6 meses de tratamento com a ciclofosfamida. Sobre isso, altos níveis de PCR estão associados com altos níveis de IL-6, uma citocina importante no acometimento pulmonar pela Esclerodermia, e uma nova terapêutica com um inibidor da sinalização de IL-6, Tocilizumabe, aparenta ser promissora <sup>5</sup>.

A Esclerose Sistêmica pode acometer outros órgãos, a exemplo dos pulmões, como já dito, mas também coração, rins e estruturas osteoarticulares como as mãos, em que lesões são percebidas em radiografias como reabsorção, calcificações, retrações digitais, erosão e desmineralização. Assim, a presença de acometimento extra cutâneo pode estar relacionada a fatores de pior prognóstico. Um dos estudos selecionados mostra que as calcificações posteriores e foraminais estão relacionadas à presença de doença intersticial pulmonar e aumento na mortalidade junto com as calcificações periarticulares, além da calcinose nesta doença estar fortemente associada à hipertensão pulmonar <sup>4</sup>.

Em relação à Esclerodermia localizada e seus achados histopatológicos, alguns estudos sugeriram certos fatores de risco para um pior prognóstico, incluindo uma menor resposta ao tratamento. Primeiramente, pacientes com lesões de face e pescoço mostraram ter um grau de esclerose mais leve enquanto aqueles com lesões no tronco eram mais propensos a apresentar esclerose grave dos tecidos acometidos, e os que apresentavam esclerose profunda e infiltrados inflamatórios mais graves tiveram maior presença de limitações e/ou sintomas clínicos. Ademais, a disseminação recente de lesão e a presença de eosinófilos teciduais e pigmentação basal se mostraram como fatores de risco para uma resposta ruim ao tratamento. Ou seja, o grau da esclerose, os sintomas clínicos, a presença de eosinófilos e pigmentação, e disseminação recente, ou seja, desenvolvimento de novas lesões ou extensão de lesões existentes, se mostraram como fatores de pior prognóstico e indicam uma necessidade de tratamento mais agressivo, uma vez que estavam presentes nos pacientes menos responsivos <sup>6</sup>.

Quando acomete pacientes pediátricos, a doença é denominada esclerose sistêmica ou localizada juvenil, sendo uma doença reumática pediátrica rara. Justamente por conta disso foi lançada uma iniciativa europeia denominada Centro Único e Ponto de Acesso para Reumatologia Pediátrica na Europa (SHARE) para fornecer recomendações para avaliação e tratamento. Assim, as recomendações foram baseadas tanto em ensaios clínicos randomizados, quanto em opiniões de especialistas.

Como a avaliação e diagnóstico precoce são essenciais para o tratamento adequado e melhor prognóstico, as recomendações relacionadas a manifestações clínicas incluíram encaminhamento aos centros especializados em reumatologia pediátrica, a utilização das ferramentas LoSSI e LoSD para avaliar respectivamente a atividade, gravidade das lesões e os danos. Além disso, a termografia infravermelha pode avaliar a atividade das lesões e, assim como o USG Doppler colorido, avalia atividade, extensão e resposta ao tratamento. Por fim, devem ser efetuadas as avaliações articulares, ortodônticas, oftalmológicas e musculoesqueléticas em que a ressonância magnética pode ser útil <sup>7</sup>.

Em relação ao tratamento, as principais recomendações envolvem o uso de Corticosteróides sistêmicos na fase inflamatória ativa, e, ao mesmo tempo em que os inicia, deve-se começar o tratamento com Metotrexato (MTX), ou análogo, por via oral ou subcutânea na dose de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana. Assim, alcançada uma melhora clínica aceitável, o metotrexato deve ser mantido por pelo menos 12 meses antes da redução gradual. Se houver intolerância ou refratariedade, o Micofenolato de Mofetil pode ser usado. Além disso, a fototerapia com UVA de média dose pode ser usada para melhorar a maciez da pele em lesões e o Imiquimode tópico pode ser usado para diminuir o espessamento da pele da morféia circunscrita <sup>7</sup>.

Ainda quanto ao acometimento na população juvenil, como visto, o consenso de tratamento envolve principalmente o MTX associado a corticosteróides sistêmicos capazes de reduzir a inflamação, interromper a progressão da doença e dano tecidual. Entretanto, observa-se a recidiva da doença em alguns indivíduos após desmame das medicações. Visto isto, um dos estudos analisados buscou relacionar fatores com a reativação da doença para direcionar melhor o tratamento e aconselhamento prognóstico. Ademais, um dos fatores observados como potencial de risco para recaída foi a Esclerodermia localizada juvenil de início tardio, justificado tanto pela menor adesão ao tratamento por parte dos adolescentes, quanto por um maior envolvimento imunológico no curso da doença quando essa tem início em idades mais avançadas nos pacientes pediátricos <sup>2</sup>.

Ainda sobre este tópico, não é possível afirmar que pacientes com Anticorpos antinucleares positivos apresentam maiores chances de recidiva, no entanto, podem indicar uma maior reatividade do sistema imunológico que pode predispor à tal acontecimento. Também não se pode afirmar, mas um maior tempo de tratamento e seu início precoce aparentam estar relacionados com menores chances de reativar a doença, portanto mais estudos sobre essa perspectiva são necessários <sup>2</sup>.

Por fim, a Esclerodermia localizada infantil, apesar de ser uma inflamação que resulta em fibrose da pele e tecidos subcutâneos, aparenta estar relacionada com artralguas e contraturas articulares. A positividade do ANA era mais evidente nos pacientes portadores de morféia e artrite

inflamatória concomitantemente, e, além disso, a citocina IL-17 foi encontrada significativamente no sangue periférico e na pele de pacientes com morféia, e no sangue e sinóvia dos que têm artrite inflamatória associada. Esses dados levantam a hipótese de que ambas as doenças tenham mecanismos patológicos semelhantes, justificando os acometimentos articulares na Esclerodermia Localizada <sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, foi possível concluir que em ambas as formas de esclerodermia, sistêmica e cutânea, há aumento da proteína de superfície E-selectina e da interleucina 2, promovendo e modulando o processo inflamatório, além de estarem intimamente ligadas a gravidade e extensão da doença.

Em relação a esclerodermia em sua forma sistêmica foi observado principalmente acometimento pulmonar e níveis altos de PCR relacionados a um pior prognóstico. Os altos níveis de PCR se associam diretamente com altos níveis de interleucina 6, que está relacionada com o acometimento pulmonar. Nesse âmbito, o tratamento com o imunomodulador tocilizumabe, inibidor da IL-6, aparenta ser promissor.

Em relação aos achados clínicos nos indivíduos com esclerodermia localizada, pacientes com lesões de face e pescoço costumam apresentar graus de esclerose mais leves quando comparados com aqueles com lesões no tronco. Além disso, a presença de eosinófilos, pigmentação e disseminação na análise histopatológica se mostraram como fatores de pior prognóstico, normalmente com menor resposta ao tratamento.

Foi observado que há uma ampla variedade de tratamentos para esclerodermia, que visam a redução da inflamação e a interrupção do dano tecidual, retardando a progressão da doença. Visto isso, esta condição deve ser tratada em centro especializado. Para avaliação da atividade, gravidade e danos da doença são dispostos alguns instrumentos validados, dentre os quais foram citados o LoSSI e o LoSDI.

No tratamento da fase ativa da doença, destacam-se os Corticosteróides sistêmicos associado a uma droga modificadora do curso da doença, como o metotrexato, sendo esta a primeira escolha. Após o quadro estável, o metotrexato deve ser mantido por pelo menos 12 meses antes da redução gradual. No caso de intolerância ou refratariedade ao metotrexato, pode ser utilizado o Micofenolato de Mofetil ou outros imunossuppressores e imunomodulares. Para as manifestações cutâneas a fototerapia com UVA e o Imiquimode tópico diminuem o espessamento da pele e podem ser muito úteis.

Em conclusão, a esclerodermia é uma doença multissistêmica, com acometimento em diversos locais do organismo, e é de extrema importância que os fatores prognósticos envolvidos e opções de tratamento ainda sejam mais estudados na prática clínica, facilitando, assim, o diagnóstico precoce, melhor controle da doença e melhora da qualidade de vida desses pacientes.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

## FINANCIAMENTO

Não foram utilizados recursos financeiros na produção do artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Wodok-Wieczorek, K., Salwowska, N., Syguła, E., Wodok, A., Wcisło-Dziadecka, D., Bebenek, K., Bergler-Czop, B., & Brzezińska-Wcisło, L. (2018). The correlation between serum E-selectin levels and soluble interleukin-2 receptors with relation to disease activity in localized scleroderma. *Postepy dermatologii i alergologii*, 35(6), 614–619. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.77613>
2. Kurzinski, K. L., Zigler, C. K., & Torok, K. S. (2019). Prediction of disease relapse in a cohort of paediatric patients with localized scleroderma. *The British journal of dermatology*, 180(5), 1183–1189. <https://doi.org/10.1111/bjd.17312>
3. Wolska-Gawron, K., Bartosińska, J., Rusek, M., Kowal, M., Raczekiewicz, D., & Krasowska, D. (2020). Circulating miRNA-181b-5p, miRNA-223-3p, miRNA-210-3p, let 7i-5p, miRNA-21-5p and miRNA-29a-3p in patients with localized scleroderma as potential biomarkers. *Scientific reports*, 10(1), 20218. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76995-2>
4. Bauer, E., Fauny, M., Tanguy, M., Albuissou, E., Mandry, D., Huttin, O., Chabot, F., Deibener, J., Chary-Valckenaere, I., & Loeuille, D. (2020). Relationship between calcifications and structural lesions on hand radiography and axial calcifications on CT-scan: A retrospective study in systemic sclerosis. *Medicine*, 99(43), e22443. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022443>
5. Yoshida, Y., Sugimoto, T., Hosokawa, Y., Suma, H., Kobayashi, H., Ishitoku, M., Kohno, H., Tokunaga, T., Watanabe, H., Mokuda, S., Nojima, T., Hirata, S., & Sugiyama, E. (2022). C-reactive protein and ground-glass opacity as predictors for intractable interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis under cyclophosphamide treatment regardless of concomitant glucocorticoids. *Modern rheumatology*, 32(1), 141–148. <https://doi.org/10.1080/14397595.2021.1907014>
6. Kim, J., Chung, K. B., Lee, Y. I., Kim, J., & Lee, J. H. (2021). Clinical characteristics and histopathologic changes of morphea: A single-center, retrospective study of 137 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(1), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.006>
7. Zulian, F., Culp, R., Sperotto, F., Anton, J., Avcin, T., Baidam, E. M., Boros, C., Chaitow, J., Constantin, T., Kasapcopur, O., Knupp Feitosa de Oliveira, S., Pilkington, C. A., Russo, R., Toplak, N., van Royen, A., Saad Magalhães, C., Vastert, S. J., Wulffraat, N. M., & Foeldvari, I. (2019). Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(8), 1019–1024. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214697>
8. Kashem, S. W., Correll, C. K., Vehe, R. K., Hobday, P. M., Binstadt, B. A., & Maguiness, S. M. (2018). Inflammatory arthritis in pediatric patients with morphea. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(1), 47–51.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.005>