

# AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ESCLEROSE SISTÊMICA EM MULHERES COM INÍCIO DA DOENÇA ANTES E APÓS A MENOPAUSA

*EVALUATION OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC SCLEROSIS IN WOMEN WITH ONSET OF DISEASE BEFORE AND AFTER MENOPAUSE*

Lais ZANLORENZI<sup>1,2</sup>, Patrícia MARTIM<sup>1,2</sup>, Marcelus Vinicius de Araujo Santos NIGRO<sup>2</sup>, Mariane Wehmuth Furlan EULALIO<sup>2</sup>, Joao Otavio Ribas ZAHDI<sup>2</sup>, Thelma L SKARE<sup>1,2</sup>

REV. MÉD. PARANÁ/1618

Zanlorenzi L, Martim P, Nigro MVAS, Eulalio MWF, Zahdi JOR, Skare TL. Avaliação das manifestações clínicas da esclerose sistêmica em mulheres com início da doença antes e após a menopausa. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(2):45-47.

**RESUMO** - A esclerodermia (ES) é doença de tecido conjuntivo com preponderância feminina. Os hormônios sexuais parecem modular seus achados clínicos. O objetivo deste trabalho foi estudar a influência do início da doença antes ou depois da menopausa. Estudo retrospectivo de 74 mulheres com ES de uma única unidade de reumatologia para dados clínicos, sorológicos e epidemiológicos. A gravidade da doença foi medida pelo índice Medsger e o envolvimento da pele pelo índice de Rodnan modificado. A comparação dos dados de doença de início na pré e pós-menopausa foi feita. Em conclusão, pacientes com ES com início da doença pré e pós-menopausa têm perfil clínico e sorológico semelhantes, exceto para úlceras digitais mais comuns nas pré-menopausais.

**DESCRIPTORES** – Esclerodermia. Hormônios. Menopausa. Estrógenos.

## INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é doença crônica autoimune que faz parte do grupo das collagenoses<sup>1</sup>. Compromete vários órgãos, além da pele, principalmente os pulmões, trato gastrointestinal, coração e rins, podendo levar a alterações estruturais e funcionais generalizadas<sup>2</sup>. Possui maior prevalência nas mulheres, iniciando-se, de preferência, entre 30-50 anos<sup>1</sup>.

Didaticamente ela pode ser classificada em 2 subgrupos: o difuso e o localizado, dependendo, principalmente, da extensão do envolvimento da pele. Na forma cutânea difusa, a doença afeta quase o corpo todo, incluindo-se nisto, a pele do tronco; na forma cutânea limitada, o envolvimento da pele limita-se às extremidades dos membros e do rosto, poupando o tronco<sup>3</sup>. Em alguns pacientes, ela inicialmente se manifesta com a ausência de envolvimento da pele, em uma síndrome chamada de esclerodermia “sine scleroderma”<sup>3</sup>. Esta diferenciação é importante já que os diferentes subgrupos têm curso clínico e prognóstico diferentes<sup>3</sup>.

Tanto sua patogênese assim como a existência de fatores desencadeantes, não estão completamente reconhecidas; parece existir predisposição genética que se manifesta quando o indivíduo é exposto a fatores ambientais. Os hormônios sexuais também parecem atuar neste contexto. Acredita-se que as alterações hormonais próprias da menopausa influem não só no início da doença como no padrão do seu envolvimento sistêmico<sup>4</sup>. O período pós-menopausa tem sido associado, por exemplo, com aparecimento de hipertensão pulmonar e alguns autores, como Beretta et al.<sup>4</sup>; eles sugerem que a reposição hormonal pode ser efetiva na prevenção desta morbidade.

O objetivo deste trabalho foi estudar se as manifestações clínicas da ES em mulheres diferem se a doença teve início antes ou depois da menopausa. O reconhecimento destas variações pode impactar o avanço terapêutico que, por sua vez, pode melhorar a morbidade e mortalidade.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em Pesquisa local. Trata-se de levantamento retrospectivo no qual foi feita a análise de prontuários de mulheres com diagnóstico confirmado de ES que frequentaram um único ambulatório de reumatologia de hospital terciário nos últimos 20 anos. Incluíram-se mulheres acima de 18 anos e que preenchiam os critérios classificatórios do EULAR (European League Against Rheumatism) e ACR (American College of Rheumatology) para ES. Indivíduos com doença de início em idade menor do que 16 anos foram excluídos (forma juvenil). Excluíram-se, também, aqueles cuja presença e data de menopausa não podiam ser julgados a partir da revisão dos prontuários.

### Dados coletados

Coletaram-se dados epidemiológicos (idade de início, uso do fumo, raça), acerca do subtipo de ES (se localizada, difusa ou sine escleroderma) clínicos, existência e data de menopausa, medida do envolvimento cutâneo (pelo Rodnan modificado ou Rodnan m<sup>5</sup>, presença de pneumonite intersticial, calcinose, telangiectasias, Raynaud, cicatrizes estelares, envolvimento de esôfago, hipertensão pulmonar, miosite e crise renal esclerodérmica. Foi feito o cálculo da gravidade da doença pelo índice de Medsger<sup>6</sup>. Anotou-se também a presença ou não de hipotireoidismo e de síndrome de Sjögren associados.

O índice de Rodnan m consiste na avaliação do espessamento cutâneo em 17 sítios do corpo, o qual é graduado de 0- pele normal, 1- espessamento leve, 2- espessamento moderado (a pele está espessada e não pode ser beliscada, mas ainda não adere ao plano profundo) e 3- com espessamento intenso e aderido à planos profundos. O valor mais alto desta escala é de 51, o qual denota o pior cenário possível<sup>5</sup>.

O índice de Medsger para gravidade de doença avalia nove órgãos e sistemas graduando seu comprometimento de acordo com escala pré-estabelecida; seu valor vai de 0 (sem

envolvimento) até 36 (envolvimento grave) <sup>5</sup>.

A amostra foi dividida em pacientes com ES de início pré e pós-menopausa sendo os dois grupos comparados entre si.

### Análise estatística

Todos os dados coletados foram planilhados em tabelas de frequência e de contingência. Variáveis nominais foram comparadas pelos testes de Fisher e de qui-quadrado. As variáveis numéricas foram comparadas pelos testes de Mann-Whitney ou teste t não pareado. A significância adotada foi de 5%. Os cálculos foram realizados com auxílio do software GraphPad Prism version 8.0.0 para Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com.

## RESULTADOS

Prontuários de 74 pacientes foram analisados. Destes, 41 (55%) eram de pacientes com diagnóstico na pré-menopausa e 33 (45%) de início pós- menopausa. A idade variou de 17-85 anos (mediana 51.6) sendo de 42.7 anos no grupo pré-menopausa e de 62.7 anos no pós-menopausa. Etnicidade foi similar nos dois grupos (p=0.32) assim como a exposição ao fumo (p=0.25).

Com respeito aos subtipos de esclerodermia, não foram encontradas diferenças entre os grupos (p=0.15).

O perfil clínico dos dois grupos pode ser apreciado na Tabela 1. Nela observa-se que úlceras digitais foram mais comuns na doença de início na pré-menopausa.

**TABELA 1 - COMPARAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO DA ESCLERODERMIA DE INÍCIO NA PRÉ E NA PÓS-MENOPAUSA**

	Pré-menopausa N=41	Pós-menopausa N=33	Total n=74	P (*)
Hipertensão pulmonar	17/41 (41,4%)	18/33 (54,5%)	35/74 (54,5%)	0,26
Doenças pulmonar intersticial	18/41 (43,9%)	17/33 (51,5%)	35/74 (51,5%)	0,51
Calcinose	6/41 (14,6%)	4/33 (12,1%)	10/74 (12,1%)	1
Telangiectasia	17/41 (41,4%)	15/33 (45,4%)	32/74 (45,4%)	0,73
Raynaud	40/41 (97,5%)	30/33 (90,9%)	70/74 (90,9%)	0,31
Isquemia digital	6/41 (14,6%)	6/33 (18,1%)	12/74 (18,1%)	0,68
Úlceras digitais	13/41 (31,7%)	2/33 (6,0%)	15/74 (6,0%)	0,008 (**)
Envolvimento esofágico	30/41 (73,1%)	21/33 (63,6%)	51/74 (63,6%)	0,37
Miosite	4/41 (9,7%)	1/33 (3,0%)	5/74 (3,0%)	0,37
Crise renal esclerodérmica	0	0	0	
Cicatrizes estelares	9/41 (21,9%)	5/33 (15,1%)	14/74 (15,1%)	0,45
Índice de Medsger	1-10 (mediana 4)	0-8 (mediana 4)	0-10 (mediana 4)	0,47
Rodnan m	0-23 (mediana 6,5)	0-22 (mediana 7)	0-23 (mediana 6,5)	0,28

(\*)=p refere-se à comparação de pré e pós-menopausa; (\*\*)-OR=7,1; IC95% = 1,49-34,0,

A comparação do perfil de laboratório e doenças associadas está na Tabela 2. Hipotireoidismo foi mais comum na doença de início na pós-menopausa.

**TABELA 2 - COMPARAÇÃO DO PERFIL DE AUTOANTICORPOS E DOENÇAS ASSOCIADAS NAS FORMAS DE ESCLERODERMIA COM INÍCIO NA PRÉ E NA PÓS-MENOPAUSA.**

	Início na pré- menopausa	Início na pós- menopausa	Total	p (*)
Fator antinuclear	37/41 (90,2%)	28/33 (84,8%)	65/74 (87,8%)	0,50
Anti-Ro	11/41 (26,8%)	5/33 (15,1%)	16/74 (21,6%)	0,22
Anti-La	8/41 (19,4%)	4/33 (12,1%)	12/74 (16,2%)	0,52
Anti-topoisomerase	3/41 (7,3%)	6/33 (18,1%)	8/74 (10,8%)	0,17
Anti centrômero	13/41 (31,7%)	11/33 (33,3%)	24/74 (32,4%)	0,88
Anti-RNP	9/41 (21,9%)	4/33 (12,1%)	13/74 (17,5%)	0,36
Fator reumatoide	4/41 (9,5%)	5/33 (15,1%)	9/74 (12,1%)	0,50
Hipotireoidismo	15/41 (36,5%)	15/33 (45,4%)	30/74 (40,5%)	0,0008(**)
Sjögren secundário	8/41 (19,5%)	5/33 (15,1%)	13/74 (17,5%)	0,62

(\*)=valor de p refere-se a comparação entre grupos de início na pré e pós-menopausa;

(\*\*)=OR=5,4; 95%CI=1,95-15

## DISCUSSÃO

ES é doença do tecido conjuntivo que afeta qualquer órgão ou sistema do corpo humano<sup>7</sup>. Tem alta morbidade e mortalidade além de grande impacto na qualidade de vida. Do ponto de vista fisiopatológico aparecem vasculopatia e disfunção endotelial, disfunção do sistema imune e superprodução de colágeno levando à fibrose de tecidos<sup>7</sup>.

A preponderância pelo gênero feminino é marca característica de todas as collagenoses. Tal preponderância chega a 90% no lúpus e 75% na artrite reumatoide<sup>8</sup>. Na ES acredita-se que 3 ou mais mulheres são afetadas para cada homem com a doença<sup>7</sup>; esta proporção pode chegar em 10 mulheres:1 homem na idade reprodutiva<sup>9</sup>. Este achado sugere que fatores hormonais como os estrógenos podem modular a patogênese da doença.

Os estrógenos são, reconhecidamente, capazes de desencadear doenças autoimunes por promover ativação e aumento de sobrevivência de linfócitos B e por facilitar a autorreatividade<sup>9</sup>. Existem, inclusive, estudos que apontam para o fato de que o estradiol (E2) promove um fenótipo fibrótico em tecidos humanos. Outras pesquisas demonstraram que mulheres com ES na pós-menopausa têm níveis mais altos de E2 do que as sem ES (saudáveis)<sup>7</sup>.

Aspectos clínicos de reposição hormonal (TRH) têm sido estudados na ES e os resultados sugerem que a espessura da derme e conteúdo de colágeno aumentam nas mulheres que recebem TRH quando comparadas com as que não recebem<sup>9</sup>. A menopausa está associada com afinamento e diminuição de matriz colágena pelos fibroblastos de pele; observou-se que o colágeno dérmico diminui de 1-2% por ano depois da menopausa<sup>11</sup>. Vinet et al.<sup>11</sup> observaram que o estado pós-menopausa em mulheres com ES está ligado aos menores valores do Rodnan m. No presente estudo não foi possível esta observação. Todavia é importante lembrar que a medida utilizada para avaliar espessamento cutâneo (Rodnan m) é bastante subjetiva e sujeita a variabilidade de acordo com a experiência do examinador. Outro aspecto a ser lembrado é o de que o tratamento instituído pode ter modificado estes valores. Todavia, a associação entre formação de tecido colágeno e TRH é assunto que precisa ser melhor estudado.

É interessante que a influência da menopausa sobre as doenças do colágeno parece divergir. No lúpus e na ES, ela

está associada com diminuição de atividade e dos surtos de exacerbação. Já na artrite reumatoide ocorre o inverso, com aumento do dano estrutural pela doença<sup>8</sup>; menopausa precoce é considerada fator de risco para artrite reumatoide<sup>10</sup>.

A gravidade de doença foi estudada, aqui, pelo índice de Medsger<sup>12</sup> e não foi possível encontrar diferenças sugerindo que a gravidade não se alterou com o estado menopausal nesta amostra. Pesquisas futuras, prospectivas, podem esclarecer melhor este aspecto.

Úlceras digitais foram encontradas com maior frequência na pré-menopausa. Não se identificaram estudos na literatura para comparação. Todavia, é sabido que estrógenos conseguem melhorar a disfunção endotelial das com Raynaud secundário<sup>13</sup>.

Neste estudo encontrou-se, também, aumento de hipotireoidismo associado na amostra pós-menopausa. Esta é observação que já existe para a população em geral. Acredita-se que, com a idade, há redução na absorção de iodo, redução da

tiroxina livre e da síntese de triiodotironina<sup>14</sup>. Assim, o efeito da menopausa, neste contexto não é bem distinto do próprio envelhecimento<sup>15</sup>. Além disso, até 25% das mulheres acima de 60 anos têm anticorpos anti-peroxidase e/ou anti-tireoglobulina e a tireoidite autoimune é cerca de 8 a 9 vezes mais comum em mulheres que homens com prevalência aumentando com a idade<sup>14</sup>.

## CONCLUSÕES

Presentemente, a única diferença encontrada no espectro clínico da ES pré e pós-menopausa foi acerca de prevalência de úlceras digitais. Todas as demais comparações foram não significativas, incluindo-se nisto a de gravidade da doença. Em relação à associação com outras enfermidades, mulheres na pós-menopausa tinham mais hipotireoidismo associado.

Zanlirenzi L, Martim P, Nigro MVAS, Eulalio MWF, Zahdi JOR, Skare TL.. Evaluation of clinical manifestations of systemic sclerosis in women with onset of disease before and after menopause. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(2):45-47.

**ABSTRACT** - Scleroderma (SSc) is a connective tissue disease with female preponderance. Sex hormones appear to modulate their clinical findings. The objective of this work was to study the influence of the onset of the disease before or after menopause. Retrospective evaluation of 74 women with SSc from a single rheumatology unit for clinical, serological and epidemiological data. Disease severity was measured by the Medsger index and skin involvement by the modified Rodman index. Comparison of pre- and post-menopausal onset disease data was performed. In conclusion, patients with SSc with pre- and post-menopausal disease onset have similar clinical and serological profiles, except for digital ulcers that are more common in pre-menopausal women.

**HEADINGS** - Scleroderma. Hormonal. Menopause. Estrogens.

## REFERÊNCIAS

- Skare TL. Esclerodermia. In Skare TL (Ed) Reumatologia Princípios e Prática. 2. Ed.: Guanabara Koogan, 2007; p.126-132.
- Fauci AS. In Harrison's Medicina Interna. 17. ed.: AMGH Editora Ltda., 2008. V.2. p.2096-2106.
- Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2011;40(2):78-83.
- Beretta L, Caronni M, Origgi L, Ponti A, Santaniello A, Scorza R. Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. Scand J Rheumatol.2006;35(6):468-71.
- Akenson A, Fiori G, Krieg T, van den Hoogen FHJ, Seibold JR. The assessment of the patient with systemic sclerosis. The assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. Clin Exp Rheumatol. 2003; 21(3 Suppl 29): S5-8
- Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J Rheumatol. 1999;26: 2159-67.
- Peoples C, Medsger Jr TA, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. J Scleroderma Relat Disord. 2016; 1(2): 177-240
- Marder W, Vinet E, Somers EC. Rheumatic autoimmune diseases in women and midlife health. Women's Midlife Health 2015; 1:11.
- Aida-Yasuoka K, Peoples C, Yasuoka H, Hershberger P, Thiel K, Cauley JA et al. Estradiol promotes the development of a fibrotic phenotype and is increased in the serum of patients with systemic sclerosis. Arthritis Research & Therapy 2013;15(1): R10.
- Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. Autoimmunity Rev.2012; 11(6-7): A430-6.
- Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. Arthritis Res & Ther. 2014. 16(3): R130.
- Freire EAM, Ciconelli RM, Sampaio-Barros, PD. Análise dos critérios diagnósticos, de classificação, atividade e gravidade de doença na esclerose sistêmica. Rev. Bras. Reumatol. 2004; 44 (1): 40-5.
- Generini S, Seibold JR, Matucci-Cerinic M. Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. Rheum Dis Clin North Am. 2005;31(1):177-86.
- Uygur MM, Yoldemir T, Yavuz DG. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. Climacteric. 2018 ;21(6):542-8.
- Panda AD. Analyzing thyroid dysfunction in the climacteric. J Mid-life Health. 2018; 9(3): 113-6.