

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Júlia Nogueira Holanda
Raquel de Reis Haddad

CRISE RENAL ESCLERODÉRMICA

SÃO JOÃO DEL REI- MG, JUNHO, 2022.

Júlia Nogueira Holanda
Raquel de Reis Haddad

CRISE RENAL ESCLERODÉRMICA

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. Diogo Couto de Carvalho

SÃO JOÃO DEL REI- MG, JUNHO, 2022.

CRISE RENAL ESCLERODÉRMICA

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Médico, no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 13 de junho de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Diogo Carvalho – Orientador (UNIPTAN)

Prof. Lilian Fernanda Coelho Lima -(UNIPTAN)

Profa. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira – Doutora (UNIPTAN)

RESUMO

A crise renal de esclerodermia (CRE) é uma complicação rara e potencialmente fatal que atinge de 2 a 15% dos pacientes com esclerose sistêmica (ES, também conhecida como esclerodermia). A CRE tipicamente se apresenta em pacientes com ES cutânea difusa precoce, rapidamente progressiva, nos primeiros 3-5 anos após o início de um sinal ou sintoma não-Raynaud. O objetivo desse trabalho foi entender a relação da crise renal com a esclerodermia sistêmica, o tratamento, os primeiros sinais e sintomas e formas de diagnóstico. O presente trabalho utilizou o método de Revisão Narrativa de Literatura, na qual, foi realizada a consulta a livros e artigos científicos selecionados por meio de busca nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Como resultados da leitura e análise dos textos selecionados para este trabalho, a anemia de início recente, trombocitopenia, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, derrame pericárdico e espessamento da pele rapidamente progressivo, são todos preditores potenciais de CRE. Neste contexto, corticosteróides em doses moderadas a altas e ciclosporina devem ser evitados e a instituição imediata de terapia com inibidores da ECA pode interromper a progressão, potencialmente, reverter o processo, evitando o desenvolvimento de insuficiência renal crônica e mortalidade prematura.

Palavras-chave: Esclerodermia. Crise Renal. Esclerose sistêmica.

ABSTRACT

Scleroderma renal crisis (SRC) is a rare and potentially fatal complication that affects 2 to 15% of patients with systemic sclerosis (SSc, also known as scleroderma). SRC typically presents in patients with early, rapidly progressive, diffuse cutaneous SSc within the first 3-5 years after the onset of a non-Raynaud sign or symptom. The objective of this work is to understand the relationship between renal crisis and systemic scleroderma, the treatment, the first signs and symptoms and forms of diagnosis. The present work used the method of Narrative Literature Review, in which, the consultation of books and scientific articles selected by means of a search in the following databases was carried out: Virtual Health Library (VHL) and PubMed. New-onset anemia, thrombocytopenia, congestive heart failure, arrhythmias, pericardial effusion, and rapidly progressive skin thickening are all potential predictors of SRC. Corticosteroids in moderate to high doses and cyclosporine should be avoided in these patients. Prompt institution of ACE inhibitor therapy can halt progression and potentially reverse the process, preventing the development of chronic renal failure and premature mortality.

Keywords: Scleroderma. Kidney Crisis. Systemic sclerosis.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Quadro com as principais informações dos trabalhos utilizados na revisão bibliográfica.....	11
---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. METODOLOGIA	9
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	10
4. CONCLUSÃO	16
5. REFERÊNCIAS	17

CRISE RENAL ESCLERODÉRMICA

Julia Nogueira Holanda*
Raquel De Reis Haddad†
Diogo Couto de Carvalho‡

RESUMO

A crise renal de esclerodermia (CRE) é uma complicação rara e potencialmente fatal que afeta 2 a 15% dos pacientes com esclerose sistêmica (ES, também conhecida como esclerodermia). A CRE tipicamente se apresenta em pacientes com ES cutânea difusa precoce, rapidamente progressiva, nos primeiros 3-5 anos após o início de um sinal ou sintoma não-Raynaud. O objetivo desse trabalho é, entender a relação da crise renal com a esclerodermia sistêmica, o tratamento, os primeiros sinais e sintomas e formas de diagnóstico. O presente trabalho utilizou o método de Revisão Narrativa de Literatura, na qual, foi realizada a consulta a livros e artigos científicos selecionados por meio de busca nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Anemia de início recente, trombocitopenia, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, derrame pericárdico e espessamento da pele rapidamente progressivo são todos preditores potenciais de CRE. Corticosteróides em doses moderadas a altas e ciclosporina devem ser evitados nesses pacientes. A instituição imediata de terapia com inibidores da ECA pode interromper a progressão e potencialmente reverter o processo, evitando o desenvolvimento de insuficiência renal crônica e mortalidade prematura.

Palavras-chave: Esclerodermia. Crise Renal. Esclerose sistêmica.

ABSTRACT

Scleroderma renal crisis (SRC) is a rare and potentially fatal complication that affects 2 to 15% of patients with systemic sclerosis (SSc, also known as scleroderma). SRC typically presents in patients with early, rapidly progressive, diffuse cutaneous SSc within the first 3-5 years after the onset of a non-Raynaud sign or symptom. The objective of this work is to understand the relationship between renal crisis and systemic scleroderma, the treatment, the first signs and symptoms and forms of diagnosis. The present work used the method of Narrative Literature Review, in which, the consultation of books and scientific articles selected by means of a search in the following databases was carried out: Virtual Health Library (VHL) and PubMed. New-onset anemia, thrombocytopenia, congestive heart failure, arrhythmias, pericardial effusion, and rapidly progressive skin thickening are all potential predictors of SRC. Corticosteroids in moderate to high doses and cyclosporine should be avoided in these patients. Prompt institution of ACE inhibitor therapy can halt progression and potentially reverse the process, preventing the development of chronic renal failure and premature mortality.

Keywords: Scleroderma. Kidney Crisis. Systemic sclerosis.

* Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – Email: julia.holandan@gmail.com

† Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

‡ Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

1 INTRODUÇÃO

A Crise renal esclerodérmica (CRE) aparece como manifestação inicial de esclerose sistêmica (ES), uma doença generalizada de manifestação cutânea de evolução crônica e, frequentemente, progressiva¹. A doença envolve três modificações essenciais: ativação do sistema imune, alterações vasculares e aumento da deposição de matriz extracelular e colágeno na pele e em órgãos internos¹.

A Esclerose sistêmica ainda se divide em duas classes que são definidas pela forma de acometimento da pele, acompanhada de manifestações clínicas e laboratoriais. A primeira classe se trata da Esclerodermia sistêmica cutânea limitada, que tem como padrão espessamento cutâneo restrito às extremidades dos membros e face. Já a segunda classe é a Esclerodermia Sistêmica difusa, o espessamento cutâneo ocorre precocemente e se estende à região proximal dos membros e tronco, sendo a crise renal esclerodérmica mais frequente na segunda classe e nos primeiros 3- 5 anos da doença².

A crise renal de esclerodermia (CRE) é uma complicação rara e potencialmente fatal que afeta 2 a 15% dos pacientes com esclerose sistêmica (ES, também conhecida como esclerodermia). A CRE tipicamente se apresenta em pacientes com ES cutânea difusa precoce, rapidamente progressiva, nos primeiros 3-5 anos após o início de um sinal ou sintoma não-Raynaud. CRE é caracterizada por um aumento agudo, geralmente sintomático da pressão arterial, um aumento nos níveis de creatinina sérica, oligúria e microangiopatia trombótica em cerca de 50% dos pacientes³.

Os principais fatores envolvidos na progressão da doença renal incluem acúmulo de matriz extracelular nos compartimentos glomerulares e túbulo intersticial, transformação epitelial a mesenquimatosa e alterações vasculares¹.

Dentro da CRE, o quadro de hipertensão maligna, é responsável pela maioria dos sinais e sintomas como dispneia, cefaleia, distúrbios visuais, congestão pulmonar e insuficiência renal rapidamente progressiva⁴. Também é comum o quadro clínico cursar com anemia, presença de esquizócitos no sangue periférico, plaquetopenia, insuficiência renal, proteinúria e sedimento ativo⁵. Normalmente, as manifestações renais ocorrem após as manifestações cutâneas⁶. Ao analisar as manifestações características, o diagnóstico pode ser concluído. Contudo, há casos em que a biópsia renal é requerida para avaliar possíveis alterações histológicas⁷.

O tratamento da CRE é realizado principalmente por meio de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e comumente o Captopril é a medicação mais prescrita, pois

possui a meia vida curta e rápido início de ação⁸. Em pacientes com CRE, é obrigatório o controle precoce da pressão arterial com doses crescentes de inibidores da enzima conversora de angiotensina, juntamente com outros anti-hipertensivos, se necessário, como por exemplo bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e diuréticos, em casos onde o controle da pressão não for ótimo, e bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA), em casos de intolerância aos IECA³.

Os IECA são indispensáveis na CRE, porém não são utilizados profilaticamente no início da Esclerose sistêmica, tendo em vista que não há uma justificativa fisiológica clara para isso, uma vez que a maioria dos pacientes com ES não tem hiper-reninemia antes do início do CRE⁹. Além disso, existe uma preocupação teórica de que, ao mascarar a hipertensão, o uso profilático de inibidores da ECA possa levar a piores desfechos após o início do CRE. De fato, pacientes normotensos CRE têm um prognóstico pior que pacientes hipertensos¹⁰, possivelmente porque o diagnóstico pode ser retardado na ausência de hipertensão. De fato, dados retrospectivos forneceram algumas evidências preliminares sugerindo que aqueles expostos a inibidores da ECA antes do início do CRE podem ter piores resultados, em particular diálise mais crônica, do que aqueles com CRE não expostos a esses medicamentos. Em casos mais graves, onde o paciente não responde ao uso de IECA, acontece insuficiência renal instalada e a diálise deve ser realizada até a recuperação da função renal.

A crise renal esclerodérmica é a manifestação mais preocupante dentre todas as outras complicações decorrentes da esclerodermia sistêmica e acomete de 15- 20 % dos pacientes, se iniciando nos primeiros cinco anos da doença¹¹. Sua patogenia resulta de um ciclo vicioso que culmina em hipertensão maligna⁴. Infelizmente, quando o paciente é acometido pela crise renal esclerodérmica e não demonstra melhora com o uso de inibidores de ECA e diálise, acaba se tornando candidato ao transplante renal³.

Apesar da utilização dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, o CRE continua sendo uma complicação com risco de vida. Estudos ainda precisam ser realizados para melhorar a compreensão da fisiopatologia, fatores de risco e manejo ideal. Assim, o objetivo desse trabalho foi tentar entender a relação da crise renal com a esclerodermia sistêmica, direcionando os esforços para o estudo sobre o tratamento, os primeiros sinais e sintomas e formas de diagnóstico. Com o diagnóstico precoce, o tratamento é mais eficiente, por isso, a importância de compreender os sinais clínicos iniciais.

2 METODOLOGIA

A pesquisa científica pode ser definida como o processo racional e sistemático que

possui como intuito proporcionar soluções aos problemas que são propostos¹². Desse modo, a pesquisa é elaborada perante o concurso das compreensões disponíveis e o uso cuidadoso de métodos, estratégias e outros processos científicos. Logo, a pesquisa se desenvolve no decorrer de um procedimento que abrange diversas etapas, desde a apropriada formulação do problema até a eficiente demonstração dos resultados¹³.

Para o desenvolvimento deste trabalho, utilizou-se o método Revisão Narrativa da Literatura a busca por referências adequadas se deopor meio de consulta a livros e dissertações, exemplos que estimulam a compreensão do tema e também em artigos científicos selecionados nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Biblioteca Nacional de Medicina do Governo dos Estados Unidos (PubMed).

Como critérios inclusivos, foram considerados conteúdos completos publicados nos últimos dez anos; que envolvessem trabalhos e artigos da área da medicina e que buscassem a mostrar informações relacionadas à esclerodermia sistêmica com a crise renal tratando-se de artigos científicos originais ou de revisão.

Como critérios de exclusão, rejeitou-se resenhas críticas; pesquisas que não vinculavam a esclerodermia com os aspectos estudados no presente trabalho e outras manifestações da doença. Para a realização das buscas foram utilizadas os seguintes termos e palavras-chave: “Esclerodermia Sistêmica”; “Crise renal esclerodérmica”; Tratamento; Sintoma e Diagnósticos.

A cronologia da pesquisa (últimos dez anos) foi estabelecida com o intuito de se pesquisar conteúdos científicos, relativamente, mais recentes. Após a coleta de dados, foi necessário realizar a leitura analítica de resumos, de maneira a qualificar ou não estudos que compatíveis com a proposta estabelecida. Como última etapa de seleção de referências, os textos foram lidos e estudados por completo, no intuito de selecionar apenas as publicações que contribuíam diretamente para a resposta à seguinte questão-problema: qual a associação entre a crise renal e a esclerodermia sistêmica?

Para cada texto selecionado nas bases de portais de dados, as principais informações foram extraídas e depositadas em formulário específico, constando das seguintes informações: título do documento; autor(es); fonte; ano de publicação; breve descrição do artigo e principais conclusões.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a leitura e análise dos achados, foram selecionados dez textos que compõem esta revisão. Os resultados compilados, apontam que as causas da Esclerodermia Sistêmica misturam

fatores genéticos e ambientais¹⁴ e a Crise renal, é uma das manifestações mais alarmantes da doença, podendo causar a morte do paciente³. O quadro 1 mostra os trabalhos selecionados para o presente estudo, bem como a metodologia utilizada pelos autores e os principais resultados vinculados ao tema.

Quadro 1 - Principais informações dos trabalhos selecionados (Continua).

	Autor/ Ano	Metodologia	Principais Resultados
1	Boseet <i>al.</i> , 2015 ¹⁵	Revisão de Literatura	CRE ocorre em cerca de 10% de todos os pacientes com esclerodermia. É caracterizada por hipertensão maligna e insuficiência renal progressiva. Cerca de 10% dos casos de CRE podem apresentar pressão arterial normal, denominada crise renal normotensa. Presume-se que a etiopatogenia seja uma série de insultos aos rins, resultando em lesão endotelial, proliferação intimal e estreitamento das arteríolas renais, levando à diminuição do fluxo sanguíneo, hiperplasia do aparelho justaglomerular, hiperreninemia e hipertensão acelerada. Os fatores de risco incluem espessamento rápido da pele, uso de certos medicamentos como corticosteroides ou ciclosporina, anemia hemolítica microangiopática de início recente e/ou trombocitopenia, complicações cardíacas (derrame pericárdico, insuficiência cardíaca congestiva e/ou arritmias), contraturas articulares grandes e presença de anticorpo anti-RNA polimerase III. Desde a década de 1970, com o advento dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), a mortalidade associada ao CRE diminuiu de 76% para <10%. Alguns pacientes podem progredir para doença renal em estágio terminal e necessitar de diálise. O transplante renal melhorou a sobrevida, embora a CRE possa recorrer em rins transplantados.
2	Woodw orth, <i>et</i> <i>al.</i> , 2018 ³	Revisão sistemática de literatura	A CRE é uma complicação rara, potencialmente fatal, que afeta 2 a 15% dos pacientes com esclerose sistêmica. A CRE geralmente se apresenta em pacientes com Esclerose sistêmica (ES) cutânea difusa precoce, rapidamente progressiva, nos primeiros 3 a 5 anos após o início de um sinal ou sintoma não Raynaud. ACRE é caracterizada por um aumento agudo, geralmente sintomático da pressão arterial, aumento dos níveis de creatinina sérica, oligúria e microangiopatia trombótica em cerca de 50% dos pacientes. O prognóstico da CRE melhorou substancialmente na década de 1980 com a introdução de inibidores da enzima conversora de angiotensina para controle rápido da pressão arterial, com agentes anti-hipertensivos adicionais conforme necessário. No entanto, a sobrevida dos pacientes com CRE ainda pode ser melhorada. A sobrevida atual do paciente é de 70 a 82% em 1 ano, mas diminui para 50 a 60% em 5 anos, apesar do suporte de diálise. Pacientes com CRE que não apresentam sinais de recuperação funcional renal apesar do controle oportuno da pressão arterial, são candidatos ao transplante.
3	Hudson <i>et al.</i> , 2014 ¹⁶	Estudo de coorte prospectivo de incidência de CRE.	Um total de 87 indivíduos com CRE incidente foram identificados e dados de acompanhamento de 1 ano foram obtidos em 75 (86%) indivíduos. No geral, 27 (36%) indivíduos morreram no primeiro ano e outros 19 (25%) permaneceram em diálise 1 ano após o início do CRE. Em análises ajustadas, a exposição a inibidores de ECA antes do início da CRE foi associada a um risco aumentado de morte.

Quadro 2 - Principais informações dos trabalhos selecionados (Continua).

Autor/ Ano	Metodologia	Principais Resultados
4	Guillev inet <i>al.</i> , 2012 ¹⁷ Estudo do tipo caso e controle	Entre os 91 pacientes com CRE, 71 (78,0%) apresentavam hipertensão arterial, 53 (58,2%) encefalopatia hipertensiva e 51 (56,0%) microangiopatia trombótica; 64 (70,3%) receberam corticosteroides (CS) antes ou concomitantemente com CRE vs 156 (36,5%) pacientes não CRE. Os pacientes tratados com CRE também receberam mais prednisona 29,3 (28,4) vs 3,6 (9,9) mg do que os controles. Os resultados clínicos do grupo com CRE foram ruins: 49 (53,8%) pacientes necessitaram de diálise, que foi definitiva, isto é, diálise continuada, para 38. Trinta e sete (40,7%) pacientes com CRE morreram vs 10,8% dos controles. A morte foi mais frequente entre os pacientes dialisados que nunca recuperaram a função renal (22 vs 2) e 13 pacientes com CRE nunca dialisados morreram.
5	Cozzi, <i>et al.</i> , 2012 ¹⁸ Estudo de coorte retrospectivo	Dos 606 pacientes acometidos por esclerose sistêmica, 20 (3,3%) desenvolveram CRE. Um ano após o início da CRE, 55% dos pacientes desenvolveram CRE. A sobrevida foi de 70% em 1 ano e 50% em 5 anos; a taxa de mortalidade relacionada à CRE foi de 35%. Notavelmente, no subgrupo de pacientes tratados com troca de plasma, 20% desenvolveram CRE; a taxa de sobrevida foi de 90% em 1 ano e 70% em 5 anos; a taxa de mortalidade relacionada à CRE foi de 10%.
6	Pham, <i>et al.</i> , 2005 ¹⁹ Relato de caso	Dos cinco casos com CRE recorrente, todos desenvolveram Doença renal terminal (DRT) dentro de um ano após o início da CRE nativa, enquanto nenhum daqueles que desenvolveram DRT, mais de 1-2 anos após o início do CRE, desenvolveu recorrência. A anemia precedeu à CRE do aloenxerto em dois casos, derrame pericárdico em um e endurecimento da pele em outros dois. Os dados da UNOS (outubro de 1987 a julho de 2004) documentaram 260 transplantes realizados para o diagnóstico renal de esclerodermia, com uma taxa de sobrevida do enxerto em 5 anos de 56,7%. O risco de recorrência de CRE do aloenxerto parece correlacionar-se com a perda precoce da função renal nativa após o início do CRE. CRE recorrente no aloenxerto pode ser anunciado por vários marcadores clínicos, conhecidos por serem preditivos de esclerodermia grave, incluindo progressão de espessamento difuso da pele, anemia de início recente e complicações cardíacas.
7	Bertran d, et <i>al.</i> , 2017 ²⁰ Estudo retrospectivo multicêntrico realizado em 20 centros de transplante renal na França.	Trinta e quatro pacientes receberam transplantes renais durante o período do estudo. A doença renal inicial foi a crise renal de esclerodermia em 76,4% dos casos. O envolvimento extrarrenal da ES foi geralmente estável, exceto os envolvimentos cardíacos e gastrointestinais, que pioraram após o transplante renal em 45% e 26% dos casos, respectivamente. A sobrevida dos pacientes foi de 100%, 90,3% e 82,5% em 1, 3 e 5 anos pós-transplante, respectivamente. O envolvimento pulmonar da ES foi um fator de risco independente de morte após o transplante. A sobrevida do enxerto censurada por morte foi de 97,2% após 1 e 3 anos e de 92,8% após 5 anos. A recorrência de crise renal esclerodérmica foi diagnosticada em três casos.
8	Zanatta <i>et al.</i> , 2018 ²¹ Revisão de literatura	A incidência de CRE tem diminuído nas últimas décadas, provavelmente devido ao uso generalizado de vasodilatadores em pacientes com ES. É bem reconhecido que a exposição a diferentes drogas pode desencadear CRE (corticosteróides, ciclosporina) ou pode prevenir sua ocorrência (iloprost, bloqueadores dos canais de cálcio). O prognóstico dessa manifestação com risco de vida não melhorou substancialmente desde a década de 1980, quando os inibidores da ECA foram introduzidos em seu tratamento. Os inibidores da ECA continuam sendo a base na terapia do CRE devido à sua eficácia no controle da hipertensão maligna; de fato, o prognóstico depende em grande parte da rápida melhora da isquemia renal em curso. Bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos de terceira linha e

Quadro 3 - Principais informações dos trabalhos selecionados (Conclusão).

			alfabloqueadores devem ser usados como terapia adicional se o controle da pressão arterial permanecer abaixo do ideal, apesar das doses máximas toleradas de inibidores da ECA. Dadas as crescentes evidências sobre o papel da ativação do complemento e da endotelina-1 na patogênese do CRE, recentes séries de casos e relatos de casos têm sugerido o uso de inibidores de C5 e antagonistas do receptor de endotelina na terapia do CRE, principalmente nos casos refratários. A troca de plasma parece dar alguns benefícios em pacientes com CRE e microangiopatia ou intolerantes aos inibidores da ECA. O transplante renal é a última opção de tratamento e seu resultado é semelhante ao relatado em outras doenças do tecido conjuntivo, com sobrevida em 5 anos de cerca de 82%.
9	Ghossein <i>et al.</i> , 2016 ²²	Revisão de literatura	Apesar do advento da terapia com inibidores da conversão da angiotensina, o CRE continua sendo uma complicação com risco de vida. Estudos recentes têm contribuído para uma melhor compreensão do CRE, mas muito permanece desconhecido em relação à sua fisiopatologia, fatores de risco e manejo ideal. Estudos genéticos fornecem evidências de que a desregulação imunológica pode ser um fator contribuinte, fornecendo esperança de que mais pesquisas nessa direção possam iluminar a patogênese e fornecer novos preditores para essa complicação.
10	Lynch <i>et al.</i> , 2016	Revisão de literatura	As estratégias atuais para reduzir a morbidade e mortalidade associadas incluem a identificação de pacientes em risco para auxiliar no diagnóstico precoce. A terapia com inibidores da ECA deve ser vitalícia em todos os pacientes, independentemente de necessitarem de terapia de substituição renal. Pacientes com CRE podem recuperar a função renal até 3 anos após a crise, mais frequentemente dentro de 12 a 18 meses.

Fonte: de acordo com bases e portais de dados consultados em 2022.

Bose, Chiesa-Vottero e Chatterjee¹⁵, afirmam que aCRE pode apresentar mal-estar, fadiga, dores de cabeça, convulsões, febre, encefalopatia, visão turva e dispneia, juntamente com hipertensão acelerada. Edema pulmonar, arritmias, miocardite e pericardite também podem se desenvolver e indicar mau prognóstico¹⁵. Ainda nesse ponto, Zanatta *et al.*²¹ acrescentam que, na maioria dos pacientes, há um início abrupto de hipertensão sistêmica acentuada com insuficiência renal concomitante, levando a insuficiência renal oligúrica. No entanto, cerca de 10% desses pacientes podem apresentar pressão arterial normal. Todavia, sua pressão arterial provavelmente será elevada em comparação com a linha de base²¹. Ghossein, Varga e Fenves²² completam que cerca de um quarto desses pacientes pode desenvolver primeiro CRE sem um diagnóstico prévio de esclerodermia.

Cozziet *al.*¹⁸, em seus estudos afirmam que anormalidades laboratoriais comuns incluem aumento da creatinina sérica, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia (a contagem de plaquetas geralmente não é de 50.000/mm³) e níveis elevados de renina (30 a 40 vezes acima do normal). Guillevinet *al.*¹⁷ complementam, afirmando que a análise da urina

pode revelar sedimento brando (hematúria microscópica e cilindros granulares ocasionais) com proteinúria não nefrótica¹⁷.

Em se tratando da biópsia renal, Bose, Chiesa-Vottero e Chatterjee¹⁵ anunciam que ela revela principalmente alterações em pequenas artérias interlobulares e arqueadas e não é diagnóstica para CRE (além de confirmar microangiopatia trombótica), onde Lynch, Stern, Ong, Harber, Burns e Denton²³ complementam que há uma pequena chance de sangramento (0-6%)²³. Dessa forma os fatores que podem minimizar as complicações hemorrágicas após a biópsia renal associada a este procedimento e, portanto, os riscos devem ser equilibrados com os benefícios percebidos²³.

ACRE às vezes pode ser diagnosticado erroneamente como púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica (PTT/SHU), como afirmam Bose, Chiesa-Vottero e Chatterjee¹⁵. Com relação a esse assunto, Ghossein, Varga e Fenves²² discorrem que a comparação de pacientes com PTT e esclerodermia difusa (com e sem crise renal) mostra que a atividade plasmática da enzima metaloproteinase ADAMTS 13 se encontra significativamente reduzida na PTT, enquanto permanece normal em pacientes com esclerodermia difusa, independentemente de ter crise renal. Assim, CRE e PTT não estão relacionados, apesar de compartilharem algumas características clínicas²². Portanto, a plasmaférese, que é a terapia padrão para PTT, provavelmente não será benéfica no CRE¹⁵.

Após a pesquisa, entendeu-se que a crise renal esclerodérmica (CRE), já foi mais temida, até meados de 1970, quando não se sabia um tratamento ideal, sendo a principal causa de morte da doença. Porém, com o aprimoramento dos estudos, percebeu-se o diagnóstico precoce e o uso dos IECA, mais precisamente o Captopril¹⁶, afirmam Hudson *et al.*¹⁶, em que houve um bom resultado em pacientes que normalmente apresentavam hipertensão arterial maligna, cursando com sintomas como dispneia, cefaleia, distúrbios visuais, congestão pulmonar e insuficiência renal rapidamente progressiva. Assim, devido aos benefícios dos inibidores da ECA no resultado do CRE, foi sugerido o uso profilático dessas drogas¹⁶. No entanto, Pham *et al.*¹⁹ argumentam que, na literatura, acredita-se que estas poderiam mascarar a hipertensão, levando a um diagnóstico tardio de CRE e, consequentemente, a um pior desfecho.

Durante a leitura dos artigos e livros, foi relatado por Retamozo, Higa e Cruz²⁴ que o diagnóstico, com base em sintomas clínicos iniciais, algumas vezes é concluído, porém, há casos nos quais a biópsia renal é requerida para avaliar possíveis alterações histológicas²⁴. Os fatores de risco que auxiliam no diagnóstico clínico vinculam-se a extensão do acometimento cutâneo, presença de crepitação tendínea, anemia de início recente e derrame pericárdio²¹.

Entendeu-se que, normalmente, os sintomas cutâneos aparecem primeiro que sintomas renais, e que os principais fatores envolvidos na progressão da doença renal incluem acúmulo de matriz extracelular nos compartimentos glomerular e tubulointersticial, transformação epitelial a mesenquimatosa e alterações vasculares³.

Hudson *et al.*¹⁶ afirmam que o tratamento é feito a partir dos IECA e deve ser iniciado o quanto antes, já que a doença pode causar uma lesão renal permanente, sendo necessários, dessa maneira, a diálise e, em caso de persistência, o transplante renal.

Guillevin *et al.*¹⁷ discorre que apesar do uso de inibidores da ECA, o prognóstico do CRE ainda é ruim, com uma taxa de mortalidade em 5 anos de cerca de 50-70%. Além disso, como acrescentam Retamozo, Higa e Cruz²⁴, 40-50% dos pacientes ainda evoluem para doença renal terminal (DRT) exigindo hemodiálise. Nesse ponto Zanatta *et al.*²¹ complementam que fatores associados a um desfecho ruim se relacionam à idade avançada, ser do sexo masculino, insuficiência cardíaca congestiva, pressão arterial inadequadamente controlada e nível inicial de creatinina sérica superior a 270 mmol/l. Lynch, Stern, Ong, Harber, Burns e Denton²³, apontam que, de fato, os pacientes que começaram a tomar inibidores da ECA quando sua concentração de creatinina era < 265 µmol/l (3 mg/dl) tiveram o melhor resultado. De acordo com Hudson *et al.*¹⁶, a exposição à prednisona no início do CRE foi associada a um aumento significativo no risco de morte, onde se estimou um risco aumentado de morte de 4% para cada miligrama de prednisona ingerida pelo paciente.

Segundo Zanatta *et al.*²¹, vale ressaltar que o prognóstico de pacientes com esclerose sistêmica cutânea difusa, ESCD-CRE, que não necessitaram de hemodiálise é semelhante ao de pacientes que tiveram ESCD sem crise renal. Portanto, um tratamento oportuno e adequado é fundamental para evitar a diálise e melhorar significativamente o prognóstico desses pacientes.

Os autores supracitados afirmam que a incidência de CRE parece estar diminuindo, em parte como resultado da crescente atenção às medidas preventivas²¹. O manejo proativo por monitoramento rigoroso da pressão arterial em pacientes com ES precoce e doença de pele de progressão rápida, especialmente naqueles com anticorpos antiRNAP III, é um bom exemplo dessas medidas preventivas²¹. Além disso, de acordo com Ghossein, Varga e Fenves²², a presença de inflamação ativa caracterizada por atrito de tendão e/ou artrite deve alertar o paciente e o médico para um risco aumentado de CRE. Dessa forma, os autores observam que levar em consideração esse risco aumentado deve resultar na limitação do uso de glicocorticóides à menor dose e à menor duração possível, apesar dos sintomas inflamatórios dolorosos, dada a forte evidência de uma associação entre o uso de glicocorticóides no curto prazo e o desenvolvimento de CRE²².

De acordo com Woodworth, Suliman, Li, Furst e Clements³, destaca-se a necessidade de melhorar a sobrevida após cinco anos convivendo com CRE. A taxa de sobrevida ainda permanece na faixa de 50 a 70% na maioria das séries de casos relatados²⁴.

Segundo Cozzi *et al.*¹⁸ mesmo quando o CRE é prontamente reconhecida e tratada, a DRT pode se desenvolver em 45–55% dos pacientes. Assim, Bose, Chesa-Vottero e Chatterjee¹⁵ afirmam que para esses pacientes, o transplante renal é uma opção razoável e pode oferecer uma vantagem de sobrevida em relação à diálise crônica em andamento. Pacientes com DRT devido a CRE têm uma sobrevida global piorada em comparação com pacientes com DRT com um diagnóstico subjacente diferente¹⁹.

Bertrand *et al.*²⁰ relataram uma sobrevida dos pacientes de 100%, 90,3% e 82,5% em 1, 3 e 5 anos pós-transplante, respectivamente.. Segundo Pham *et al.*¹⁹, a porcentagem de recorrência de CRE após transplante renal relatada na literatura é baixa, variando de 1,9 a 5% e os fatores de risco parecem ser a atividade da doença antes da recorrência de CRE, como anemia, espessamento da pele, pleuropericardite e derrame pericárdico¹⁹.

4 CONCLUSÃO

A terapia do CRE permanece baseada, principalmente, em um tratamento oportuno e agressivo com inibidores da ECA, a fim de controlar adequadamente a pressão arterial e aumentar a perfusão renal, pois o prognóstico depende em grande parte de uma rápida melhora da isquemia renal em curso. Se o controle da pressão arterial permanecer abaixo do ideal, nas doses máximas toleradas de inibidores da ECA, outros medicamentos anti-hipertensivos (BCCs como segunda linha e diuréticos e alfabloqueadores como tratamento de terceira linha) devem ser adicionados. Os BRAs devem ser usados apenas em pacientes intolerantes aos inibidores da ECA.

Embora o advento dos inibidores da ECA tenha melhorado substancialmente o prognóstico da CRE, ainda é uma complicação potencialmente fatal da ES. Os médicos devem ser capazes de identificar os pacientes em risco e instituir o monitoramento adequado. Anemia de início recente, trombocitopenia, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, derrame pericárdico e espessamento da pele rapidamente progressivo, são todos preditores potenciais de CRE. Corticosteróides em doses moderadas a altas e ciclosporina devem ser evitados nesses pacientes. A consulta com reumatologistas e nefrologistas é apropriada nessas situações para ajudar no manejo desses pacientes. A instituição imediata de terapia com inibidores da ECA

pode interromper a progressão e potencialmente reverter o processo, evitando o desenvolvimento de insuficiência renal crônica e mortalidade prematura.

5 REFERÊNCIAS

- 1- Fauci AS, Langford CA. Reumatologia de Harrison-3. AMGH Editora; 2014.
- 2- Carvalho MAP, Lanna CCD, Bértolo, MB, Ferreira GA. Reumatologia: Diagnóstico E Tratamento. Grupo Gen-Guanabara Koogan; 2000.
- 3- Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016 [acesso em 02 de maio de 2022]; 12(11):678-91. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2016.124>
- 4- Bortolotto, L. A. Hipertensão acelerada-maligna. 2014. *Rev Bras Hipertens*, [acesso em 23 de maio de 2022]; 21(4):203-8.
- 5- Sampaio-Barros, P. D., Magalhães, E. D. P., Sachetto, Z., & Samara, A. M. Alterações hematológicas na esclerose sistêmica. 2000. *Rev. bras. reumatol*, [acesso em 23 de maio de 2022]; 123-127.
- 6- Logee, K. M., & Lakshminarayanan, S. Case report Scleroderma renal crisis as an initial presentation of systemic sclerosis: a case report and review of the literature. 2015. *Clin Exp Rheumatol*, [acesso em 22 de maio de 2022]; 33(91):S171-S174. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=8105>
- 7- Pérez, N. A., Morales, M. L. A., Sánchez, R. S., Salas, R. M. O., Puebla, R. Á. F. D. L., & Hernández, M. E. Lesão endotelial e ativação do complemento em pacientes com crise renal esclerodérmica. 2019. *Brazilian Journal of Nephrology* [acesso em 22 de maio de 2022]; 41: 580-584. <https://www.scielo.br/j/jbn/a/ZYvYDSbWDd3bkWyxZxgV4d/abstract/?lang=pt>
- 8- Batista, S. E. R., Marrero, K. D., Martínez, A. H., Ramírez, S. G., & Hernández, E. F. Esclerose sistêmica: aspectos etiopatogênicos, clínicos, terapêuticos y de supervivencia. 2021. *Investigaciones Médicoquirúrgicas* [acesso em 22 de maio de 2022]; 13(2) Disponível em: <http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/713>.
- 9- Steen, V. D., Medsger Jr, T. A., Osial Jr, T. A., Ziegler, G. L., Shapiro, A. P., & Rodnan, G. P. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. 1984. *The American journal of medicine*. [acesso em 23 de maio de 2022]; 76(5):779-786. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002934384909860>
- 10- Teixeira, L., Mouthon, L., Mahr, A., Bérezné, A., Agard, C., Mehrenberger, M., ... & Guillemin, L. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. 2008 *Annals of the rheumatic diseases* [acesso em 23 de maio de 2022]; 67(12):1711-1716.

- em23 de maio de 2022]; 67(1):110-116.Disponível em:
<https://ard.bmj.com/content/67/1/110>
- 11- Appenzeller, S., Sampaio-Barros, P. D., Samara, A. M., & Marques Neto, J. F. Crise renal como manifestação inicial de esclerose sistêmica sin escleroderma. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 44, 87-89. apud Steen VD: Scleroderma renal crisis. 2004 *Rheum Dis Clin North Am* [acesso em 23 de maio de 2022] 22: 861-78. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/ynXSWSp77VWBNsVYjpyZV4k/abstract/?lang=pt>
 - 12- Marconi MdA, Lakatos EM. Fundamentos de metodologia científica. 5. ed.-São Paulo: Atlas; 2003.
 - 13- Gil AC, et al. Como elaborar projetos de pesquisa. vol. 4. Atlas São Paulo; 2002.
 - 14- Allanore, Y., Simms, R., Distler, O., Trojanowska, M., Pope, J., Denton, C. P., & Varga, J. (). Systemic sclerosis. 2015 *Nature reviews Disease primers* [acesso em 23 de maio de 2022];1(1):1-21. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp20152>
 - 15- Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. vol. 44. 2015 Elsevier; [acesso em 02 de maio de 2022]. p. 687-94. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017214003217>
 - 16- Hudson M, Baron M, Tatibouet S, Furst DE, Khanna D, Investigators ISRCS, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis—results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. vol. 43. 2014 Elsevier [acesso em 04 de maio de 2022] p. 666-72. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017213002047>
 - 17- Guillevin L, B´erezn´e A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. 2012 *Rheumatology*. [acesso em 04 de maio de 2022];51(3):460-7. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/51/3/460/1796598>
 - 18- Cozzi F, Marson P, Cardarelli S, Favaro M, Tison T, Tonello M, et al. Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. 2012 *Nephrology Dialysis Transplantation*. [acesso em 10 de maio de 2022];27(12):4398-403. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/27/12/4398/1821937?login=false>
 - 19- Pham PTT, Pham PCT, Danovitch GM, Gritsch HA, Singer J, Wallace WD, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. 2005 *American journal of transplantation*. [acesso em 10 de maio de 2022];5(10):2565-9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2005.01035.x>
 - 20- Bertrand D, Dehay J, Ott J, Sberro R, Brunelle C, Kamar N, et al. Kidney transplantation in patients with systemic sclerosis: a nationwide multicentre study.

- 2017 *Transplant International*. [acesso em 10 de maio de 2022];30(3):256-65. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tri.12923>
- 21- Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F, et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. 2018 *Autoimmunity Reviews*. [acesso em 02 de maio de 2022];17(9):882-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997218301575>
- 22- Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. Recent developments in the classification, evaluation, pathophysiology, and management of scleroderma renal crisis. 2016 *Current rheumatology reports*. [acesso em 03 de maio de 2022];18(1):1-6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-015-0551-y>
- 23- Lynch BM, Stern EP, Ong V, Harber M, Burns A, Denton CP. UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis. 2016 *Clinical and experimental rheumatology*. [acesso em 03 de maio de 2022];34(5):106-9. Disponível em: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/1522559/>
- 24- Retamozo RA, Higa CA, Cruz MC. Crisis renal esclerodérmica. 2017 *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. [acesso em 03 de maio de 2022];30(1):47-50. Disponível em: <http://51.79.48.69/index.php/spmi/article/view/95>

