O QUE CAUSA A ESCLERODERMIA
"WHAT CAUSES SCLERODERMA"

A CAUSA DA ESCLERODERMIA AINDA É UM ENIGMA
A causa da esclerodermia, tanto na forma localizada quanto na esclerose sistêmica ainda é desconhecida. Contudo, atualmente se conhece bastante sobre os processos biológicos envolvidos na esclerodermia. Diversas características clínicas e laboratoriais da esclerodermia nos fornecem importantes pistas. Estas pistas podem ser entendidas como peças de um quebra-cabeças que finalmente ao serem juntadas poderão revelar a verdadeira causa da esclerodermia.

PISTA 1: A DOENÇA VASCULAR NA ESCLERODERMIA
A diminuição do fluxo sanguíneo causada pela doença vascular na esclerodermia pode levar a um dano tissular de maneira semelhante ao que ocorre quando o endurecimento das artérias leva a um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral. Quase todo paciente esclerodérmico apresenta uma condição clínica onde o frio ou o estresse emocional podem desencadear alterações na coloração dos dedos (fenômeno de Raynaud). Na esclerodermia, o fenômeno de Raynaud está associado com dano tissular e ulcerações causadas pela diminuição do fluxo sanguíneo (isquemia). Esta doença vascular não está limitada aos dedos; ela pode ser observada em todos os órgãos internos acometidos na esclerose sistêmica (pulmões, coração, rins e trato gastrointestinal).

Na esclerodermia, as pequenas e médias artérias têm um lúmen (leito vascular) estreito que diminui o fluxo sanguíneo para a pele e para os órgãos internos. Este lúmen está estreitado devido ao endurecimento e espessamento da parede dos vasos sanguíneos pela deposição de camadas de fibras colágenas e outras substâncias da matriz extracelular. Juntamente com o estreitamento do lúmen, os vasos sanguíneos perdem sua capacidade normal de relaxamento, tornando-se predispostos a episódios de vasoespasmo (contração dos músculos da parede vascular). Estes vasos sanguíneos passam a ser bastante sensíveis às temperaturas frias e a outros estímulos como o estresse emocional. Em conjunto com a diminuição do fluxo sanguíneo, estes vasos sanguíneos "danificados" também poderão levar à produção de algumas substâncias (como radicais de oxigênio e citocinas) que poderão causar ainda mais dano tissular.

Teorias ainda não comprovadas sugerem que a lesão aos vasos sanguíneos é causada pelo sistema imunológico (uma reação auto-imune), ou por uma infecção, ou por um fator ambiental ainda não completamente elucidado. Alguns pesquisadores acreditam que exista um defeito genético no controle dos vasos sanguíneos e que vasoespasmos de repetição podem levar a danos vasculares. Entender as causas que levarão aos distúrbios dos vasos sanguíneos é uma peça chave no quebra-cabeças para compreender a causa da esclerodermia.

PISTA 2: A REAÇÃO AUTO-IMUNE NA ESCLERODERMIA
Quase todos os pacientes com esclerodermia apresentam alguma evidência de reação auto-imune (uma resposta imunológica dirigida contra células ou tecidos do próprio organismo). Células do sistema imune, conhecidas como células T, são encontradas em

número anormal nos tecidos dos pacientes com esclerodermia. Estas células T podem causar danos aos tecidos, e quando ativadas produzem substâncias (citocinas) que podem ativar outras células inflamatórias. Uma vez ativadas, as células T podem causar uma cascata de eventos inflamatórios. Alguns pesquisadores acreditam que a interação destes eventos inflamatórios possa explicar porque a esclerodermia é uma doença crônica (e pode continuar ativa por anos).

Uma maneira de explicar a ativação do sistema imune é encontrar anticorpos (proteínas produzidas pelas células do sistema imune) no sangue dos pacientes. De fato, um grupo de anticorpos específicos é encontrado somente nos pacientes esclerodérmicos. Estes anticorpos específicos podem ser considerados "pegadas" do processo biológico que causa a esclerodermia porque são encontrados somente em situações muito específicas. Quando nós compreendermos a natureza da produção destes anticorpos específicos e únicos na esclerodermia, nós teremos montado outra parte do quebra-cabeças da causa da esclerodermia.

PISTA 3: A REAÇÃO FIBRÓTICA NA ESCLERODERMIA

Quase todo paciente esclerodérmico desenvolve uma reação fibrótica nos tecidos acometidos pela doença (por exemplo, pele, pulmões e coração). É sabido que a fibrose é causada pela produção excessiva de fibras colágenas e outras substâncias da matriz extracelular. O colágeno é produzido pelos fibroblastos, que podem ser ativados para produzir ainda mais colágeno. A fibrose formada nos tecidos afetados causa danos celulares, diminuição da flexibilidade e disfunção dos tecidos ou órgãos afetados.

Evidências científicas demonstram que os fibroblastos são ativados na esclerodermia para produzir uma fibrose excessiva. Embora existam evidências de que possa ocorrer um defeito no próprio fibroblasto, a maioria dos estudos sugere que os fibroblastos são "vítimas inocentes", ativados por substâncias (citocinas) produzidas durante outros processos biológicos. Por exemplo, citocinas produzidas por células T ativadas ou células inflamatórias (como macrófagos, mastócitos ou plaquetas) podem ativar os fibroblastos. Estes fibroblastos também podem ser influenciados pela baixa oxigenação produzida durante os eventos de injúria-reperfusão associados com a doença vascular da esclerodermia.

PISTA 4: AS CARACTERÍSTICAS DO HOSPEDEIRO SUSCETÍVEL À ESCLERODERMIA

Existem muitas pistas que definem as características da suscetibilidade a desenvolver esclerodermia. Uma base genética para a esclerodermia tem sido sugerida pelo fato da doença ser encontrada entre pacientes cujos familiares estão propensos a desenvolver outras doenças auto-imunes (como o lupus). Em geral, os pacientes negros apresentam uma pior evolução da doença, nos Estados Unidos.

As mulheres desenvolvem mais esclerodermia que os homens, o que ocorre também em outras doenças auto-imunes, sugerindo alguma influência hormonal. Acredita-se que fatores ambientais possam desencadear a doença em indivíduos suscetíveis, mas a natureza destes fatores ainda é desconhecida. Por exemplo, a exposição à sílica tem sido associada à esclerodermia em homens e alguns medicamentos podem causar reações esclerodermóides.

UMA VISÃO GERAL DO QUEBRA-CABEÇAS DA ESCLERODERMIA

Evidências sugerem que os indivíduos suscetíveis à esclerodermia são pessoas predispostas geneticamente a desenvolver danos específicos a insultos ambientais específicos. Estes insultos ou causam danos diretos aos vasos sanguíneos ou perturbam indiretamente os vasos sanguíneos através da ativação do sistema imune. O dano aos vasos sanguíneos progride e causa repetidos eventos isquêmicos aos tecidos, amplificando desta forma as reações inflamatórias e auto-imunes pela produção local de radicais de oxigênio. Os fibroblastos são ativados como parte da resposta ao dano tissular e à produção de radicais de oxigênio e citocinas. A interação destes eventos inflamatórios contribuirá para a cronificação da doença. O colágeno e outras proteínas da matriz extracelular serão produzidos em excesso e levarão a danos aos tecidos, podendo acarretar disfunção e até insuficiência dos órgãos acometidos. Este processo pode entrar em fase de remissão em muitos casos após alguns anos de atividade.

Recentes pesquisas estão contribuindo para que todos os pedaços do "quebra-cabeças" da causa da esclerodermia sejam rapidamente juntados.

Panfleto da Scleroderma Foundation, elaborado com o auxílio do Dr. Fredrick M. Wigley (Johns Hopkins University, Baltimore – EUA); tradução do Dr. Percival D. Sampaio-Barros (UNICAMP).