

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS – UNIFAL / MG**

**TAINARA CRISTINA PINTO DIAS**

**PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE  
ESCLEROSE SISTÊMICA COM MEDICAMENTOS IMUNOBIOLÓGICOS – UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

**ALFENAS/MG**

**2025**

**TAINARA CRISTINA PINTO DIAS**

**PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE  
ESCLEROSE SISTÊMICA COM MEDICAMENTOS IMUNOBiolÓgICOS – UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos para  
obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina pela Universidade Federal de  
Alfenas.

Orientador: Profª Drª Márcia Cristina Livonesi

**ALFENAS/MG  
2025**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central

Dias, Tainara Cristina Pinto.

Perspectivas para o tratamento de pacientes portadores de Esclerose Sistêmica com medicamentos imunobiológicos - uma revisão da literatura / Tainara Cristina Pinto Dias. - Alfenas, MG, 2025.

33 f. : il. -

Orientador(a): Márcia Cristina Livonesi.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2025.

Bibliografia.

1. Esclerose Sistêmica. 2. Imunobiológicos. 3. Drogas imunomoduladoras. 4. Tratamento. I. Livonesi, Márcia Cristina, orient. II. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

TAINARA CRISTINA PINTO DIAS

**PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE  
ESCLEROSE SISTÊMICA COM MEDICAMENTOS IMUNOBIOLOGICOS – UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

O(A) Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovada em: 12 de dezembro de 2025.

Profa. Dra. Márcia Cristina Livonesi  
Universidade Federal de Alfenas - MG

Assinatura:



Documento assinado digitalmente

gov.br

MARCIA CRISTINA LIVONESI  
Data: 18/12/2025 16:29:15-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

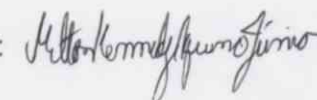
Profa. Dra. Jessyca Milene Ribeiro  
Universidade Federal de Alfenas - MG

Assinatura:



Prof. Dr. Milton Kennedy Aquino Júnior  
Universidade Federal de Alfenas - MG

Assinatura:



Dedico este trabalho à minha mãe, que sempre foi a luz mais constante nos meus dias incertos, a força silenciosa que segurou o mundo para que eu pudesse aprender a voar. Minha primeira casa e meu eterno porto seguro, por carregar meus medos no colo, por transformar cansaço em garra e estar sempre ao meu lado.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus e à Nossa Senhora, por me conceder força, esperança e direção em todos os momentos desta caminhada, pela proteção constante e pelo acolhimento silencioso que me sustentou nos dias de maior cansaço e incerteza.

À minha mãe, Jucelene, minha referência de coragem e amor. Obrigada por cada sacrifício, cada palavra de incentivo e cada gesto que, muitas vezes de forma invisível, tornou possível que eu chegasse até aqui. Ao Fernando, que com generosidade e presença assumiu o papel de pai, sendo apoio, cuidado e incentivo contínuo ao longo desta jornada. Ao Breno, pela companhia, paciência, compreensão e por acreditar em mim quando eu mesma duvidei. Sua presença tornou mais leves os dias difíceis.

À minha família, que me ensinou que raízes fortes sustentam qualquer sonho, até os que parecem grandes demais. A cada gesto de cuidado, a cada palavra de coragem, vocês plantaram em mim a certeza de que eu poderia chegar até aqui.

À minha madrinha Sandra e à Sheila, pelo apoio constante, pelas orações, pelos conselhos e pelo carinho que tantas vezes renovaram minhas forças.

Aos meus amigos, tanto os que caminharam comigo na universidade quanto os que estiveram ao meu lado fora dela, que dividiram estudos, risadas, cansaços, café e esperança. Obrigada por serem a leveza necessária em meio às dificuldades e por tornarem cada etapa dessa jornada mais humana e inesquecível.

Aos reumatologistas, que caminham ao lado dos pacientes com dedicação e humanidade, e aos pesquisadores que se empenham diariamente em buscar tratamentos mais eficazes e um futuro mais leve a nós, pessoas que convivem com a esclerose sistêmica. Meu respeito e minha gratidão por cada avanço, cada estudo e cada gesto de cuidado.

À Profa. Dra. Márcia Cristina Livonesi, minha orientadora, pela paciência, pelas orientações cuidadosas, pela confiança e por todo o conhecimento compartilhado. Sua orientação foi essencial para a construção deste trabalho e para minha formação enquanto profissional.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para esta conquista, deixo meu sincero e profundo agradecimento.

## RESUMO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença imunomediada, caracterizada pela tríade patogênica de fibrose, vasculopatia e disfunção imune, podendo acometer pele, pulmões, rins, coração e trato gastrointestinal, com maior incidência em mulheres entre 30 e 50 anos. Suas manifestações clínicas variam desde leves a complicações severas, que podem levar os pacientes a óbito. Considerando que não existe um tratamento padrão capaz de abranger todas as formas da doença e que os imunobiológicos ainda não integram as terapias disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde, este trabalho teve como objetivo revisar a literatura científica para identificar e avaliar medicamentos imunobiológicos promissores para o tratamento da ES. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com pesquisa dos artigos realizada entre agosto e novembro de 2025 em bases de dados confiáveis, utilizando descritores em português e inglês relacionados à doença e às terapias imunomoduladoras. A análise dos estudos permitiu identificar dez artigos relevantes que investigaram quatro imunobiológicos: Rituximabe, Tocilizumabe, Romilkimabe e Brentuximabe vedotina. O Rituximabe destacou-se por demonstrar melhora ou estabilização da função pulmonar e redução do espessamento cutâneo. O Tocilizumabe mostrou resultados consistentes na preservação da função pulmonar. O Romilkimabe apresentou um perfil antifibrótico promissor, contudo, necessita de investigações adicionais. O Brentuximabe vedotina apresentou melhora nas formas cutâneas refratárias. Em conclusão, embora nenhum dos imunobiológicos analisados atue de forma abrangente sobre todas as manifestações da ES, o Rituximabe emerge como o medicamento mais promissor para o manejo conjunto das formas pulmonares e cutâneas graves, representando potencial avanço terapêutico para pacientes com maior comprometimento sistêmico. Ainda assim, a literatura reforça a necessidade de ensaios clínicos controlados, com amostras maiores, a fim de consolidar a segurança, eficácia e aplicabilidade desses imunobiológicos no tratamento da ES.

Palavras-chave: Esclerose sistêmica, imunobiológicos, drogas imunomoduladoras, tratamento.

## **ABSTRACT**

Systemic sclerosis (SSc) is an immune-mediated disease characterized by the pathogenic triad of fibrosis, vasculopathy, and immune dysfunction. It can affect the skin, lungs, kidneys, heart, and gastrointestinal tract, with a higher incidence in women between 30 and 50 years of age. Its clinical manifestations range from mild to severe complications, which can lead to patient death. Considering that there is no standard treatment capable of covering all forms of the disease and that immunobiologics are not yet integrated into the therapies provided by the Unified Health System, this work aimed to review the scientific literature to identify and evaluate promising immunobiological drugs for the treatment of systemic sclerosis. To this end, a narrative literature review was conducted, searching for studies between August and November 2025 in reliable databases, using descriptors in Portuguese and English related to the disease and immunomodulatory therapies. The analysis of the studies identified ten relevant articles that investigated four immunobiologics: Rituximab, Tocilizumab, Romilkimab, and Brentuximab vedotin. Rituximab stood out for demonstrating improvement or stabilization of pulmonary function and reduction of skin thickening. Tocilizumab showed consistent results in preserving pulmonary function. Romilkimab presented a promising antifibrotic profile; however, it requires further investigation. Brentuximab vedotin showed improvement in refractory cutaneous forms. In conclusion, although none of the analyzed immunobiologics act comprehensively on all manifestations of SSc, Rituximab emerges as the most promising drug for the combined management of severe pulmonary and cutaneous forms, representing a potential therapeutic advance for patients with greater systemic involvement. Even so, the literature reinforces the need for controlled clinical trials with larger samples to consolidate the safety, efficacy, and applicability of these immunobiologics in the treatment of SSc.

**Keywords:** Systemic sclerosis, immunobiologics, immunomodulatory drugs, treatment.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- | ACR – American College of Rheumatology
- | CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
- | CPU – Capilaroscopia Periungueal
- CRE – Crise Renal Esclerodermica
- CREST - Calcinosis, Raynaud, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly and Telangiectasia
- CVF – Capacidade Vital Forçada
- | DLCO – Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono
- | DPI – Doença Pulmonar Intersticial
- ES – Esclerose Sistêmica
- EROs – Espécies Reativas de Oxigênio
- | EULAR – European League Against Rheumatism
- | EVAG – Ectasia Vascular Antral Gástrica
- HAP – Hipertensão Arterial Pulmonar
- | IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
- | MMF – Micofenolato de Mofetila
- mRSS – Modified Rodnan Skin Score
- | MMAE – Agente Antimicrotúbulo Monometil Auristatina E
- | PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
- | SUS – Sistema Único de Saúde
- | TCAR – Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
- | TFP – Testes de Função Pulmonar

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>                        | <b>11</b> |
| 1.1      | OBJETIVOS.....                                | 13        |
| 1.1.1    | <b>Objetivo Geral.....</b>                    | <b>13</b> |
| 1.1.2    | <b>Objetivos Específicos.....</b>             | <b>13</b> |
| <b>2</b> | <b>DESENVOLVIMENTO.....</b>                   | <b>13</b> |
| 2.1      | ESCLEROSE SISTÊMICA E SUA FISIOPATOLOGIA..... | 13        |
| 2.2      | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....                   | 14        |
| 2.2.1    | <b>Alterações no Sistema Vascular .....</b>   | <b>14</b> |
| 2.2.2    | <b>Alterações cutâneas .....</b>              | <b>15</b> |
| 2.2.3    | <b>Alterações pulmonares .....</b>            | <b>15</b> |
| 2.2.4    | <b>Envolvimento cardíaco.....</b>             | <b>16</b> |
| 2.2.5    | <b>Envolvimento Renal .....</b>               | <b>16</b> |
| 2.2.6    | <b>Envolvimento Gastrointestinal .....</b>    | <b>17</b> |
| 2.2.7    | <b>Envolvimento Musculoesquelético .....</b>  | <b>17</b> |
| 2.3      | EPIDEMIOLOGIA .....                           | 17        |
| 2.4      | DIAGNÓSTICO.....                              | 18        |
| 2.4.1    | <b>Diagnóstico Clínico .....</b>              | <b>18</b> |
| 2.5      | TRATAMENTO DA ESCLEROSE SISTÊMICA.....        | 19        |
| 2.6      | IMUNOBIOLOGICOS.....                          | 22        |
| <b>3</b> | <b>METODOLOGIA .....</b>                      | <b>23</b> |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>           | <b>24</b> |
| 4.1      | <b>Rituximabe .....</b>                       | <b>25</b> |
| 4.2      | <b>Tocilizumabe .....</b>                     | <b>26</b> |
| 4.3      | <b>Romilkimabe .....</b>                      | <b>27</b> |
| 4.4      | <b>Brentuximabe vedotina .....</b>            | <b>27</b> |
| <b>5</b> | <b>CONCLUSÃO.....</b>                         | <b>29</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                       | <b>30</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença crônica rara, imunomediada e caracterizada por um quadro clínico variável (ASANO, 2017). Sua patogênese envolve a tríade: fibrose, vasculopatia e disfunção imune, cujas manifestações clínicas podem ser vasculares, pulmonares, gastrointestinais, renais, cardíacas, geniturinárias, musculoesqueléticas, neuromusculares e cutâneas, sendo que esta última pode ser dividida em três fases: edematosa, indurativa e atrófica (DENTON; KHANNA, 2017).

A ES é clinicamente classificada de acordo com a proporção do acometimento cutâneo, distribuídos em diferentes subtipos, somados às manifestações laboratoriais e clínicas (ADIGUN; GOYAL; HARIZ, 2024). Os três subtipos e suas principais manifestações são:

- *Sine* escleroderma: não possui acometimento cutâneo detectável, porém há característica clínica como fenômeno de *Raynaud* grave, hipertensão arterial pulmonar, úlceras digitais, além de presença de autoanticorpos específicos e padrão de capilaroscopia associado à ES (PCDT - ES, 2022).
- Esclerose Sistêmica Cutânea Difusa: está associada à presença de acometimento pulmonar intersticial precoce; risco elevado de desenvolverem crise renal esclerodérmica e acometimento cardíaco; espessamento da pele que se estende proximalmente à parte superior do braço, coxas ou tronco, geralmente com evolução progressiva e rápida e mãos edemaciadas, além disso, predominam anticorpos anti-topoisomerase I (anti Scl 70) e anti-RNA polimerase III (PCDT - ES, 2022).
- Esclerose sistêmica cutânea limitada: manifestações vasculares proeminentes, incluindo fenômeno de *Raynaud* grave; dedos edemaciados distais às articulações metacarpofalângicas, podendo desenvolver espessamento cutâneo em face e distalmente aos cotovelos e joelhos; telangiectasias, seguidos por um início tardio de hipertensão arterial pulmonar; geralmente associado à presença de anticorpos anti-centrômero (PCDT - ES, 2022).

A etiologia da ES ainda é desconhecida, e seu desenvolvimento é complexo e desafiador (VILAS; VEIGA; ABECASIS, 2002). A síntese excessiva de matriz extracelular com acúmulo de colágeno, a ativação imunológica e o dano vascular, são variáveis importantes nesse contexto. Dessa forma, as diferentes manifestações clínicas em diferentes pacientes com ES é provavelmente resultado de interações célula-célula, célula-citocina e célula-matriz (PCDT - ES, 2022).

Quanto à epidemiologia, essa patologia possui incidência global de 38 e 341 casos por milhão de habitantes e sua prevalência é estimada em de 8 a 56 novos casos por milhão de pessoas (ADIGUN et al., 2024). A baixa frequência da ES na população contribui para a escassez de dados epidemiológicos consistentes. No Brasil, em um único estudo realizado no Mato Grosso do Sul constatou uma taxa de incidência estimada em 1,19 novos casos por 100 mil habitantes/ano e prevalência de 10,56 casos por 100 mil habitantes. Além disso, estudos internacionais sugerem que essa doença atinge em sua maioria mulheres com uma proporção de 3:1 a 8:1 com relação aos homens (PCDT - ES, 2022).

Apesar de apresentar sintomas conhecidos, ainda não existe um tipo de diagnóstico único, geralmente ele é feito através da presença de autoanticorpos, características clínicas e nos achados da capilaroscopia periungueal. Ademais, também não existe um padrão de tratamento visto que suas manifestações são variáveis e sua prevalência é baixa, o que dificulta essa padronização e a condução de ensaios clínicos (VILAS; VEIGA; ABECASIS, 2002). Desse modo, o tratamento da ES visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzir sintomas e morbidades. Os medicamentos mais utilizados e disponibilizados pelo SUS (Sistema Único de Saúde) através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF são: Azatioprina, Benzilato de Anlodipino, Captopril, Ciclofosfamida, Metotrexato, Metoclopramida, Nifedipino, Omeprazol, Prednisona e Sildenafil (PCDT – ES, 2022).

Como observado, nenhum dos medicamentos utilizados no Brasil, incluem imunobiológicos, que é uma classe de medicamentos que podem agir de forma direta no sistema imunológico, diminuindo processos inflamatórios intensos, inibindo produção de auto-anticorpos ou alterando uma resposta imunológica (AVOUA J.; ALLANORE Y., 2014). Dessa forma, o presente trabalho teve o objetivo pesquisar na literatura, medicamentos imunobiológicos que poderiam ser utilizados no tratamento

da ES de forma mais ampla, abrangendo todas as formas da doença, e mais especificamente na resposta imunomediada.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

- Realizar uma pesquisa na literatura atual à procura de medicamentos imunobiológicos que poderiam ser utilizados no tratamento da ES de forma mais ampla, abrangendo todas as formas clínicas da doença, e mais específica no que se refere a resposta imunomediada.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Fazer um levantamento bibliográfico em bases de dados confiáveis, em busca de terapias que utilizam imunobiológicos para o tratamento da ES.
- b) Identificar dentre estes medicamentos, qual seria o mais promissor e publicar os resultados em revistas médicas da área, sugerindo uma terapia alternativa para os pacientes acometidos pela ES.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 ESCLEROSE SISTÊMICA E SUA FISIOPATOLOGIA

A ES, também conhecida como esclerodermia sistêmica, é uma doença autoimune rara e complexa caracterizada por inflamação crônica, disfunção vascular e fibrose progressiva da pele e de órgãos internos, como pulmões, coração, trato gastrointestinal e rins. A fisiopatologia envolve a ativação do sistema imunológico, lesão endotelial e acúmulo anormal de matriz extracelular, resultando em comprometimento funcional dos tecidos afetados (DENTON; KHANNA, 2017).

Um dos primeiros eventos observados é um dano nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, o que desencadeia uma resposta inflamatória no organismo. Essa inflamação, por sua vez, ativa o sistema imunológico de maneira desregulada, tanto em sua parte inata quanto adquirida. Como resultado, o corpo passa a produzir uma grande quantidade de substâncias inflamatórias, como

citocinas, quimiocinas e autoanticorpos. Esses elementos não apenas mantêm a inflamação ativa, mas também estimulam os fibroblastos a se transformarem em miofibroblastos, células ainda mais ativas na produção de matriz extracelular. Esse processo leva ao acúmulo progressivo de um tecido conjuntivo denso e endurecido, característico da fibrose que compromete órgãos e sistemas ao longo do tempo (ROSENDAHL et al., 2022).

A inflamação e o descontrole imunológico contribuem significativamente para a patogênese da ES, onde ocorre um predomínio de células Th2 ativadas nos tecidos e no sangue periférico dos indivíduos afetados. Essa polarização mediada por citocinas pró-fibróticas como TGF- $\beta$  e interleucinas 4, 5 e 13 favorece o processo de fibrose, promovendo maior síntese de colágeno e a diferenciação de fibroblastos (ADIGUN et al. 2024).

Células dendríticas, macrófagos e monócitos ativados causam ainda mais fibrose e lesões vasculares, ativando células B e T. A maioria dos pacientes com ES apresentam autoanticorpos produzidos pelas células B ativadas e que são importantes marcadores para o diagnóstico da doença. A lesão vascular e a inflamação desencadeadas pela resposta autoimune desempenham um papel central na patogênese, promovendo a ativação e a diferenciação de células mesenquimais, levando a um acúmulo progressivo e irreversível de matriz extracelular, que contribui diretamente para o desenvolvimento da fibrose tecidual que é característica da doença (ADIGUN et al., 2024).

## 2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### 2.2.1 Alterações no Sistema Vascular

Na maioria dos pacientes o Fenômeno de *Raynaud*, condição que provoca diminuição transitória da perfusão sanguínea nas extremidades por vasoespasmo da microcirculação (GENNERINI S.; MATUCCI Cerinic M, 1999), manifesta-se como um dos primeiros sintomas, seguidos de alterações vasculares, danos cardíacos e renais, isquemia, ulcerações digitais e lesões digitais críticas (ROSENDAHL et al. 2022).

O comprometimento vascular na ES afeta predominantemente as arteríolas e a microvasculatura. Diversos estudos relatam alterações nos níveis circulantes de fatores angiogênicos e angiostáticos, bem como na geração de EROs; entretanto, os fatores desencadeantes iniciais permanecem pouco compreendidos (ROSENDAHL et al., 2022).

Recentemente, foram identificados autoanticorpos funcionais circulantes direcionados contra o receptor de angiotensina II tipo 1 e o receptor de endotelina 1 tipo A, os quais são considerados potenciais agentes patogênicos na ES. Entretanto, seu envolvimento na doença ainda não foi estabelecida (ROSENDAHL et al., 2022).

### **2.2.2 Alterações cutâneas**

O envolvimento cutâneo nos pacientes com ES ao longo do tempo, é bastante diverso. A fibrose cutânea geralmente se inicia nas extremidades distais dos dedos das mãos e dos pés, progredindo de forma proximal. Nas fases iniciais, observa-se edema nos dedos, conhecido como *puffy fingers*, decorrente de alterações microvasculares e inflamatórias. Com o tempo, a deposição excessiva de colágeno leva ao espessamento da pele, resultando em limitação dos movimentos articulares e, em alguns casos, contraturas nas articulações grandes e pequenas. Após anos de evolução da doença, a pele pode tornar-se rígida, espessa e, por vezes, atrófica (VOLKMANN et al. 2023).

Além da fibrose cutânea, cerca de 25% dos pacientes com ES desenvolvem também a calcinose cutânea, uma condição que costuma ser dolorosa por apresentar ulceração. É importante destacar que menos de 5% dos pacientes não apresentam fibrose cutânea clinicamente detectável, sendo classificados como portadores de esclerose sistêmica *sine esclerodermia* (VOLKMANN et al., 2023).

### **2.2.3 Alterações pulmonares**

A apresentação de anormalidades pulmonares intersticiais em Tomografias Computadorizadas de Alta Resolução (TCAR) de pacientes com ES é bastante comum afetando cerca de 50-65% dos pacientes (VOLKMANN; ANDRÉASSON;

SMITH, 2023). Nesse contexto, atualmente o comprometimento pulmonar é a principal causa de mortalidade, necessitando de cuidados interdisciplinares com pneumologistas, reumatologistas e cardiologistas (ADIGUN et al., 2024).

Os testes de função pulmonar (TFP) desempenham papel relevante na avaliação inicial de pacientes com esclerose sistêmica e são utilizados para o monitoramento de sua progressão ao longo do tempo. No entanto, os resultados dos TFP podem ser influenciados por variações intra individuais em medições repetidas, bem como por fatores extrapulmonares, como fibrose oral, restrição torácica, miopatia, fadiga e caquexia (VOLKMANN et al., 2023).

#### **2.2.4 Envolvimento cardíaco**

A ES está frequentemente associada a importantes manifestações cardíacas, como miocardite, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, fibrose miocárdica focal assintomática e disfunção do relaxamento ventricular (VOLKMANN et al., 2023). Cabe ressaltar que o comprometimento cardíaco na esclerose sistêmica representa uma das principais causas de mortalidade associada à doença, contribuindo de forma significativa para os desfechos fatais em pacientes acometidos (VOLKMANN et al., 2023).

#### **2.2.5 Envolvimento Renal**

Conhecida como Crise Renal Esclerodérmica (CRE), a elevação aguda de creatina sérica observada em pacientes com ES, pode ser acompanhada ou não por hipertensão de início recente, podendo ser classificada de moderada a grave, além de ser mais comum em pacientes com Esclerose Sistêmica Difusa (SCHEEN et al., 2023). As taxas de mortalidade em um ano apresentaram queda significativa desde a introdução dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), que se tornaram o principal pilar terapêutico na abordagem dessa complicação (SCHEEN et al., 2023).

#### **2.2.6 Envolvimento Gastrointestinal**

Cerca de 90% dos pacientes com ES apresentam envolvimento no trato gastrointestinal. As manifestações variam de pessoa para pessoa e podem ocorrer independente do tempo da doença. Uma das manifestações comuns é a disfunção esofágica e pode se manifestar com doença do refluxo com ou sem esofagite e o exame endoscópico é a forma de se diagnosticar corretamente (VOLKMANN et al., 2023). Dentre as possíveis complicações, destaca-se o sangramento gastrointestinal, que pode estar associado a diversas condições, como esofagite, úlceras esofágicas, gastrite, úlceras gástricas e Ectasia Vascular Antral Gástrica (EVAG) (VOLKMANN et al., 2023)

### **2.2.7 Envolvimento Musculoesquelético**

O comprometimento musculoesquelético é uma manifestação frequente na esclerose sistêmica, embora, por vezes, seja negligenciado diante do envolvimento grave de órgãos internos. Artralgias são comumente relatadas, porém, em alguns casos, a doença pode evoluir para artrite erosiva (VOLKMANN et al., 2023).

Alguns pacientes podem desenvolver miopatia decorrente de diferentes etiologias, onde é possível observar elevações discretas nos níveis de creatina quinase. Essas alterações costumam regredir com o início da terapia imunomoduladora direcionada ao tratamento da esclerose cutânea difusa. No entanto, um subgrupo de pacientes pode apresentar uma condição de miosite autoimune de sobreposição, caracterizada por elevações marcantes das enzimas musculares (VOLKMANN et al., 2023).

## **2.3 EPIDEMIOLOGIA**

A baixa frequência da ES na população contribui para a escassez de dados epidemiológicos consistentes. De modo geral, a prevalência global da doença situa-se entre 38 e 341 casos por milhão de habitantes, enquanto a incidência anual varia de 8 a 56 novos casos por milhão de pessoas (ADIGUN et al., 2024).

A ES apresenta predominância no sexo feminino, com uma proporção aproximada de 5:1 em relação aos homens. De modo geral, as mulheres tendem a desenvolver a doença em idade mais precoce. A faixa etária de maior incidência situa-se entre 45 e 54 anos em mulheres afro-americanas, e entre 55 e 64 anos em mulheres euro-americanas. A ocorrência da ES é incomum em crianças e adolescentes com até 15 anos de idade. Da mesma forma, o início da doença entre os 15 e 24 anos é raro, apresentando uma incidência de 21,2 por milhão em mulheres afro-americanas e 11,16 por milhão em mulheres euro-americanas. Indivíduos com ascendência africana demonstram maior risco para o desenvolvimento da ES, com início mais precoce e manifestações clínicas frequentemente mais graves (ADIGUN et al., 2024).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

### 2.4.1 Diagnóstico clínico

Nas fases iniciais da ES, é comum a manifestação do fenômeno de *Raynaud*, acompanhada por edema digital e sintomas relacionados ao refluxo gastroesofágico. A identificação de autoanticorpos específicos, como anticentrômero, anti-DNA topoisomerase I (anti-Scl-70) e anti-RNA polimerase I ou III, contribui significativamente para o diagnóstico da doença. Além disso, a capilaroscopia periungueal (CPU), exame que observa os capilares ao redor das unhas da mão, pode revelar um padrão característico de esclerodermia, com alterações estruturais como capilares dilatados, áreas de desvascularização, micro-hemorragias e sinais de neoangiogênese, sendo uma ferramenta útil na detecção precoce em casos com suspeita clínica da enfermidade (PCDT – ES, 2022).

O diagnóstico da ES é orientado pelos critérios de classificação estabelecidos em 2013 pelo *American College of Rheumatology* (ACR), em colaboração com a *European League Against Rheumatism* (EULAR). Esses critérios classificam o paciente como portador de ES quando a soma das pontuações obtidas atinge nove ou mais pontos, com base em oito categorias de manifestações clínicas e laboratoriais, conforme descrito a seguir:

- Espessamento cutâneo dos dedos das mãos proximal às articulações metacarpofalangeanas – 9 pontos;
- Espessamento cutâneo dos dedos distal às articulações metacarpofalangeanas – 4 pontos;
- Edema nas mãos – 2 pontos;
- Lesões de polpa digital: úlceras digitais – 2 pontos; microcicatrices – 3 pontos;
- Fenômeno de *Raynaud* – 3 pontos;
- Presença de autoanticorpos específicos para esclerose sistêmica (anticentrômero, anti-RNA polimerase III ou anti-topoisomerase I/anti-Scl-70) – 3 pontos;
- Telangiectasias – 2 pontos;
- Capilaroscopia periungueal com alterações características – 2 pontos;
- Comprometimento pulmonar (hipertensão arterial pulmonar ou doença pulmonar intersticial) – 2 pontos.

Esses critérios visam padronizar o diagnóstico e facilitar a identificação precoce da doença, sobretudo em suas formas iniciais e limitadas (PCDT - ES, 2022).

## 2.5 TRATAMENTO DA ESCLEROSE SISTÊMICA

O manejo terapêutico da ES no Sistema Único de Saúde (SUS) está regulamentado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) aprovado pela Portaria Conjunta nº 16, de 10 de agosto de 2022. O protocolo tem por objetivo padronizar o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes com ES, assegurando o cuidado integral e racional, com base em evidências científicas atualizadas (PCDT - ES, 2022). Assim sendo, até o presente momento, os medicamentos utilizados no tratamento da ES objetivam a redução do processo inflamatório, atuando sobre componentes do sistema imunológico inato e adaptativo. Apesar de serem comumente classificados como imunossupressores, essa designação pode não refletir completamente os mecanismos de ação dessas drogas. Alguns imunossupressores, como o micofenolato e o tocilizumabe, apresentam também ação antifibrótica. Da mesma forma, agentes primariamente antifibróticos,

como o nintedanibe, demonstram propriedades anti-inflamatórias em determinados contextos (VOLKMANN et al., 2023).

Os medicamentos comumente utilizados são:

- **Ciclofosfamida:** Geralmente utilizada quando há acometimento pulmonar e espessamento cutâneo. Tem como finalidade a redução da inflamação, atuando sobre o sistema imune inato e adaptativo, modulando linfócitos-T reguladoras, levando a diminuição de INF- $\gamma$  e IL-12 (VOLKMANN et al., 2023).
- **Azatioprina:** Opção para pacientes que possuem sensibilidade a Ciclofosfamida, também utilizado em casos de acometimento pulmonar (PCDT - ES, 2022). Atua inibindo a via da purina e diminuindo a proliferação celular, exercendo papel fundamental em tratamentos de várias doenças reumáticas (BROEN; LAAR, 2020).
- **Micofenolato Mofetil:** Também utilizado em casos de manifestações pulmonares, além de apresentar melhoras significativas em casos de fibrose radiográfica e extensão da esclerose cutânea (VOLKMANN et al., 2023). O micofenolato de mofetila (MMF) é um pró-fármaco que, após metabolizado, se converte em ácido micofenólico, um potente inibidor da enzima inosina monofosfato desidrogenase. Essa enzima é essencial para a síntese de novo de nucleotídeos de guanosina, processo fundamental para a proliferação de linfócitos T e B. Dessa forma, o MMF exerce seu efeito imunossupressor ao inibir seletivamente a resposta imunológica mediada por essas células (VOLKMANN, et al., 2023).
- **Prednisona:** Deve ser utilizado em casos específicos e de sintomas sistêmicos, como fadiga e dores musculoesqueléticas. Após sua conversão em prednisolona, liga-se ao receptor glicocorticoide intracelular, modulando a transcrição gênica e promovendo redução da produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), além de inibir a ativação de linfócitos T e B, assim atuando no controle da inflamação (ASANO, Y., 2017)

- **Metotrexato:** Utilizado em casos de espessamento cutâneo, é a primeira linha de tratamento em casos de pacientes com envolvimento cutâneo (PCDT - ES, 2022), exerce efeito imunomodulador e anti-inflamatório, reduzindo a ativação de linfócitos T e B e a produção de citocinas inflamatórias (ASANO, 2017).
- **Nifedipino:** Atua bloqueando canais de cálcio, diminuindo ataques isquêmicos além de apresentar eficácia para o tratamento do Fenômeno de *Raynaud* (BARROS et al., 2013).
- **Metoclopramida:** Indicado em casos de acometimento da motilidade gastrointestinal (PCDT - ES, 2022). Atua como antagonista dos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> e agonista parcial serotoninérgico, promovendo aumento da motilidade gastrointestinal e do tônus do esfíncter esofágico inferior (ASANO, 2017).
- **Captopril:** Vasodilatador, recomendado quando há envolvimento cardiovascular (PCDT - ES, 2022). inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) que reduz a formação de angiotensina II, promovendo vasodilatação e diminuição da resistência vascular sistêmica (ALLANORE, et al., 2015)
- **Omeprazol:** Inibidor de bomba de prótons, o omeprazol é indicado para evitar complicações causadas pelo refluxo gastroesofágico (PCDT - ES, 2022).
- **Besilato de Anlodipino:** Opção terapêutica vascular para ES, auxiliam na diminuição do Fenômeno de *Raynaud* e na prevenção de úlceras digitais (VOLKMANN et al., 2023). Bloqueador dos canais de cálcio do tipo L, responsável por induzir vasodilatação arterial periférica (ASANO, 2017).
- **Sildenafil:** um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), é empregada principalmente no manejo da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Além de ser útil em caso de úlceras digitais e Fenômeno de *Raynaud*, por conta do seu efeito vasodilatador (VOLKMANN et al., 2023).

Abaixo no quadro 1, observamos a relação de cada sintoma clínico da doença e os medicamentos que tratam tais condições:

**Quadro 1 - Distribuição dos principais medicamentos utilizados no tratamento da ES de acordo com o acometimento clínico**

| <b>Acometimento na ES</b>             | <b>Medicamentos utilizados</b>                                |
|---------------------------------------|---|
| <b>Cutâneo</b>                        | Metotrexato; Micofenolato mofetil; Ciclofosfamida             |
| <b>Pulmonar</b>                       | Micofenolato mofetil; Ciclofosfamida; Azatioprina; Sildenafil |
| <b>Vascular</b>                       | Nifedipino; Besilato de anlodipino; Sildenafil                |
| <b>Gastrointestinal</b>               | Metoclopramida; Omeprazol                                     |
| <b>Renal</b>                          | Captopril   |
| <b>Musculoesquelético / Sistêmico</b> | Prednisona; Metotrexato                                       |
| <b>Imunomodulação sistêmica</b>       | Micofenolato mofetil; Ciclofosfamida; Azatioprina             |

**Fonte:** Elaborado pela Autora (2025).

Como podemos observar, atualmente, no Brasil, o PCDT não inclui, no tratamento de ES, nenhum medicamento imunobiológico existente (Quadro 1) e que poderia atuar de uma maneira mais específica sobre a gênese da ES, como ocorre em outras doenças autoimunes que utilizam esses medicamentos para tratamento.

## 2.6 IMUNOBIOLÓGICOS

Os imunobiológicos são medicamentos obtidos por técnicas de biotecnologia, como anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes, que atuam de forma específica sobre alvos do sistema imunológico, incluindo citocinas, receptores celulares e populações linfocitárias envolvidas na resposta imune patológica (ALLANORE et al., 2015). Na ES, esses fármacos têm como objetivo modular a

disfunção imunológica, interferindo em vias inflamatórias e, em alguns casos, em mecanismos associados à fibrose tecidual (ASANO, 2017).

Entre as vantagens do uso de imunobiológicos, destaca-se a maior especificidade de ação, que permite um controle mais direcionado sobre a atividade da doença, especialmente em pacientes refratários às terapias convencionais (KOWAL-BIELECKA et al., 2017). Entretanto, os imunobiológicos apresentam limitações, como o alto custo, que restringe o acesso no sistema público de saúde, e a necessidade de administração parenteral, o que pode impactar a adesão ao tratamento (KOWAL-BIELECKA et al., 2017). Soma-se a isso o risco aumentado de infecções, decorrente da imunossupressão direcionada, além da escassez de dados de segurança e eficácia em longo prazo para todas as manifestações da ES (ALLANORE et al., 2015).

### **3. METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura cujo objetivo foi reunir e analisar dados disponíveis em artigos científicos sobre o uso de medicamentos imunobiológicos para o tratamento da ES.

O levantamento bibliográfico foi realizado entre os meses de agosto e novembro de 2025, nas bases de dados PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Periódicos CAPES (<https://www.periodicos.capes.gov.br/>), SCIELO (<https://www.scielo.br/>), Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/?hl=pt>). Foram utilizados descritores em português e inglês: “esclerose sistêmica”, “imunobiológicos”, “drogas imunomoduladoras”, “immunobiologicals”, “systemic sclerosis”, “immunomodulatory drugs”, “systemic sclerosis and immunobiologicals”, “systemic sclerosis and immunomodulatory drugs”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2005 e 2025, em português ou inglês, com texto completo disponível, que investigassem o uso de imunobiológicos para o tratamento da ES. Artigos de opinião, revisão e artigos repetidos foram excluídos.

### **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após realizar a pesquisa em bases de dados confiáveis, dos 19 artigos encontrados, selecionamos 10 artigos que descrevem pesquisas que utilizaram diferentes medicamentos imunobiológicos para tratar a ES (Quadro 2). Abaixo estão discriminados os medicamentos imunobiológicos mais promissores para tratamento da ES.

**Quadro 2 – Medicamentos imunobiológicos promissores para o tratamento da ES**

| Medicamento                  | O que é?   | Mecanismo de ação  | Atuação sobre a ES (achados clínicos)*  | Autores e ano   |
|------------------------------|--|--|---|---|
| <b>Rituximabe</b>            | Anticorpo monoclonal anti-CD20.                    | Depleção de linfócitos B → redução de autoanticorpos, citocinas inflamatórias e atividade fibroblástica. | Melhora/estabiliza CVF e DLCO; reduz espessamento cutâneo (mRSS) a longo prazo; regressão de calcinose em caso isolado. | Daoussis (2012a); Daoussis (2012b); Sircar et al.(2018); Ebata et al. (2021); Ebata et al. (2022); Hiura et al. (2024). |
| <b>Tocilizumabe</b>          | Anticorpo monoclonal anti-IL-6R.                   | Bloqueia o receptor de IL-6 → reduz inflamação sistêmica, fibrose e ativação de fibroblastos.            | Forte preservação da função pulmonar (CVF); tendência de melhora clínica; efeito discreto ou sem significância no mRSS. | Van den Hoogen et al. (2016); Khanna et al. (2020).   |
| <b>Romilkimabe</b>           | Anticorpo monoclonal biespecífico anti-IL-4/IL-13. | Dupla inibição de IL-4 e IL-13 → redução da ativação fibroblástica e deposição de matriz extracelular.   | Melhora clinicamente relevante do mRSS; tendência de benefício na DLCO; redução de biomarcadores pró-fibróticos.        | Allanore et al. (2020).   |
| <b>Brentuximabe vedotina</b> | Conjugado anticorpo-fármaco anti-CD30 ligado       | Induz apoptose de linfócitos-T CD30+ ativadas → reduz  | Melhora expressiva do mRSS; respostas positivas em escores compostos; possível  | Fernández-Codina et al. (2024).   |

|         |  |   |
|---------|--|---|
| a MMAE. | inflamação e atividade imune patogênica. | opção para formas cutâneas refratárias. |
|---------|--|---|

**Fonte:** Elaborado pela Autora (2025).\* CVF: capacidade vital forçada; DLCO: difusão de monóxido de carbono; mRSS: Modified Rodnan Skin Score; MMAE: agente antimicrotúbulo monometil auristatina E.

#### 4.1 Rituximabe

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que promove a depleção de linfócitos B, células envolvidas na produção de autoanticorpos, ativação de fibroblastos e secreção de citocinas pró-fibróticas. Essa depleção é resultado da ligação do medicamento na proteína CD20 presente na membrana das células B. Esse mecanismo fornece uma base biológica sólida para seu potencial uso em manifestações cutâneas e pulmonares da ES, onde a presença de fibrose é uma constante (ALLANORE et al., 2015).

Um estudo realizado por Daoussis (2012a) demonstrou efeito consistente do Rituximabe na melhora ou estabilização da função pulmonar, especialmente na capacidade vital forçada (CVF) e na difusão de monóxido de carbono (DLCO). Importante ressaltar que a melhora da CVF foi observada em acompanhamento prolongado do paciente (Daoussis 2012b). Estes achados foram também observados no estudo de ensaio controlado de Ebata et al. (2021 e 2022) utilizando Rituximabe e placebo, onde a estabilização pulmonar foi superior ao placebo e esse benefício foi prolongado. Em um estudo comparativo, o Rituximabe mostrou ser superior à ciclofosfamida, com ganho significativo em CVF e DLCO (Sircar et al., 2018). Adicionalmente, estudos retrospectivos recentes reforçam eficácia comparável ou superior à ciclofosfamida, com menor incidência de eventos adversos graves (Hiura et al., 2024).

Outra ação do Rituximabe foi sobre a pele dos pacientes com ES. Diversos estudos relatam redução progressiva do espessamento cutâneo (mRSS), sendo que a primeira evidência de benefício cutâneo significativo foi descrita em 2012 por Daoussis. Resultados semelhantes foram verificados em ensaio clínico controlado, no qual o Rituximabe superou o placebo no desfecho cutâneo (Ebata et al., 2021), e na extensão do estudo, que demonstrou manutenção da resposta (Ebata et al., 2022).

Além da ação pulmonar e cutânea, o Rituximabe também mostrou eficácia na regressão da calcinose em síndrome CREST, subtipo da ES caracterizada por depósitos de cálcio (C), fenômeno de *Raynaud* (R), disfunção esofágica (E), esclerodactilia (S) e telangiectasias (T) (MSD MANUAIS, 2024), observada em relato de caso clássico (DAOSSIS, 2012).

Dessa forma, as evidências apontam que o Rituximabe seria um medicamento imunobiológico muito promissor a ser utilizado no tratamento de pacientes com ES que possuem quadro clínico grave relacionado ao comprometimento pulmonar e cutâneo e com relatos de calcinose (Quadro 2).

## 4.2 Tocilizumabe

O Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antagonista do receptor de IL-6, citocina central na inflamação sistêmica, ativação de fibroblastos e progressão da fibrose, age se ligando ao receptor da IL-6 impedindo com que ela se ligue cumprindo suas funções, com isso, seu bloqueio reduz inflamação e pode proteger órgãos-alvo, especialmente os pulmões (KHANNA et al., 2020).

Van den Hoogen et al. (2016) mostraram que o Tocilizumabe se destacou por sua capacidade de preservar a função pulmonar na ES. Neste caso, foi observado tendência de estabilização da CVF e melhora clínica global, apesar de o desfecho cutâneo primário não ter sido atingido. Esse achado foi corroborado em um ensaio de Fase 3, onde Khanna et al. (2020) observou uma melhora significativa da CVF, representando uma das evidências mais robustas para doença pulmonar intersticial associada à ES.

Ao contrário do Rituximabe, o Tocilizumabe não teve uma ação significativa na melhora das lesões cutâneas (Van den Hoogen et al., 2016; Khanna et al., 2020).

Assim sendo, o Tocilizumabe apresenta evidências consolidadas de proteção pulmonar, sendo atualmente uma das terapias com melhor suporte clínico para retardar a progressão da doença pulmonar intersticial na ES, mas sem impacto significativo no mRSS (Quadro 2). Contudo, mais estudos são necessários para consolidá-lo como terapia na ES.

### 4.3 Romilkimabe

Romilkimabe (SAR156597) é um anticorpo monoclonal biespecífico que bloqueia simultaneamente IL-4 e IL-13, citocinas chave na ativação fibroblástica e na deposição de matriz extracelular. Essa dupla inibição confere potencial antifibrótico tanto cutâneo quanto pulmonar (ALLANORE et al., 2020).

Um estudo de Fase 2 mostrou efeitos significativos nas alterações cutâneas na ES cutânea difusa inicial, contudo, requerem confirmação com um estudo de fase III mais longo e mais abrangente para determinar a relevância clínica dos achados (ALLANORE et al., 2020). Também mostrou uma tendência favorável na preservação da difusão de monóxido de carbono (DLCO), sugerindo um possível benefício pulmonar e redução consistente em biomarcadores séricos relacionados à fibrose (ALLANORE et al., 2020).

Deste modo, o Romilkimabe, agindo como inibidor da IL-4 e IL-13 é uma via terapêutica alternativa para as lesões de pele e pulmonares presentes em pacientes com ES. Contudo, seus efeitos ainda necessitam de maior investigação.

### 4.4 Brentuximabe vedotina

O brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-droga (CAD) direcionado ao CD30, ligado covalentemente ao agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE). Após a ligação ao CD30 na superfície das células T ativadas, o complexo é endocitado, promovendo a liberação intracelular da MMAE, que inibe a polimerização dos microtúbulos, levando à apoptose das células-alvo. Considerando que células T ativadas participam da resposta inflamatória, ativação de fibroblastos e progressão da fibrose, seu bloqueio pode interferir favoravelmente na fisiopatologia da esclerose sistêmica (FERNÁNDEZ-CODINA et al., 2024)

Em um estudo piloto aberto, o Brentuximabe vedotina demonstrou melhora expressiva do mRSS em pacientes com formas cutâneas refratárias, representando um possível benefício antifibrótico (FERNÁNDEZ-CODINA et al., 2024). A maioria dos

pacientes apresentou respostas positivas ao uso do Brentuximabe vedotina. Neste estudo, não foi relatado a ação do medicamento sobre a função pulmonar (Quadro 2).

Conseqüentemente, o Brentuximabe vedotina se destacou mais como alternativa para o tratamento das formas cutâneas graves e resistentes ao tratamento convencional.

Em resumo, de todos artigos selecionados, pudemos observar que o medicamento mais promissor para tratar tanto as formas pulmonares como cutâneas da ES é o Rituximabe seguido pelo Romilkimabe, enquanto, o Tocilizumabe poderia ser utilizado para tratamento das formas pulmonares e o Brentuximabe vedotina as formas cutânea (quadro 3).

**Quadro 3 – Potencial terapêutico dos imunobiológicos nas manifestações da ES**

| <b>Imunobiológicos</b> | <b>Ação promissora em:</b> |
|------------------------|----------------------------|
| <b>Rituximabe</b>      | Cutâneo e Pulmonar         |
| <b>Romilkimabe</b>     | Cutâneo e Pulmonar         |
| <b>Tocilizumabe</b>    | Pulmonar                   |
| <b>Brenduximabe</b>    | Cutâneo                    |

**Fonte:** Elaborado pela Autora (2025).

A ES é uma doença com amplo espectro de sintomas e vários órgãos e tecidos podem ser afetados ao mesmo tempo ou de forma direcionada. Seu tratamento, infelizmente ainda não possui um medicamento que possa controlar e redimir vários sintomas ao mesmo tempo, contudo, neste estudo, observamos que o imunobiológico Rituximabe seria um bom candidato ao tratamento de duas formas importantes observadas na ES, a forma pulmonar e a cutânea, que melhoraria muito a qualidade de vida desses pacientes.

Além disso, este estudo apresentou algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Por tratar-se de uma revisão narrativa da literatura, não foi adotado um método sistemático de busca e seleção dos artigos, o que pode resultar em viés de seleção e limitar a reprodutibilidade dos achados. Além disso, grande parte das evidências disponíveis sobre o uso de imunobiológicos na ES deriva de ensaios clínicos com amostras reduzidas, heterogeneidade clínica dos pacientes e tempo de seguimento limitado, dificultando a extrapolação dos resultados para a prática clínica. Soma-se a isso a escassez de estudos nacionais e de dados de longo prazo sobre segurança e eficácia, bem como a ausência de comparações diretas entre diferentes imunobiológicos, o que reforça a necessidade de novos estudos prospectivos, randomizados e com maior poder estatístico.

## **5. CONCLUSÃO**

Dos 10 artigos encontrados, pudemos observar que:

O medicamento mais promissor para tratar tanto as formas pulmonares como cutâneas é o Rituximabe, seguido pelo Romilkimabe;

O Tocilizumabe poderia ser utilizado para tratamento das formas pulmonares;

O Brentuximabe vedotina poderia ser utilizado para as formas cutâneas graves e resistentes ao tratamento convencional;

Infelizmente, nenhum dos medicamentos disponíveis foram capazes de agir em todas as formas clínicas da ES.

## REFERÊNCIAS

ADIGUN, Rotimi; GOYAL, Amandeep; HARIZ, Anis. **Systemic sclerosis (scleroderma)**, National Library of Medicine, abr.2024.

ALLANORE, Yannick; SIMMS, Robert; DISTLER, Oliver et al. **Systemic sclerosis**. Nature Reviews Disease Primers, Londres, v. 1, p. 15002, 2015.

DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.2>.

ALLANORE, Y. et al. **A randomised, double-blind, placebo-controlled, 24-week, phase II, proof-of-concept study of romilkimab (SAR156597) in early diffuse cutaneous systemic sclerosis**. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 79, n. 12, p. 1600–1607, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216218>.

ASANO Y. **Recent advances in the treatment of skin involvement in systemic sclerosis**. Inflammation and Regeneration. 2017;37:12. DOI: 10.1186/s41232-017-0047-4

AVOUAC J, ALLANORE Y. **Imunoterapias direcionadas na esclerose sistêmica**. Clin Exp Reumatol. Mar. a abril de 2014; 32(2 Suppl 81): 165-72. Publicado em 2014 15 de abr. PMID: 24742451.

BARROS, Percival et al. **Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 53, n. 4, p. 258-275, jul.-ago. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042013000400002>

BATTISTA, S. et al. **Systemic sclerosis: a year in review**. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 41, n. 8, p. 1569-1579, ago. 2023. DOI: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/2hhjh2..>

BERGAMASCO, Aurora et al. **Epidemiology of Systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease**. Clinical Epidemiology, v. 11, p. 257-273, 2019. DOI: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S191418>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção Especializada à Saúde**. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 16, de 5 de agosto de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 140, 12 ago. 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-conjunta-saes/sctie/ms-n-16-de-5-de-agosto-de-2022-422202343>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF**. Brasília: Ministério da Saúde, [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/ceaf>.

BUKIRI, Heather; VOLKMANN, Elizabeth R. **Current advances in the treatment of systemic sclerosis**. Current Opinion in Pharmacology, v. 64, 102225, jun. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102225>.

DAOUSSIS, D. et al. **Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis**. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 30, n. 2, supl. 71, p. S17-S22, mar.-abr. 2012a. (a)

DAOUSSIS, D. et al. **Treatment of systemic sclerosis associated calcinosis: A case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature**. Seminars in Arthritis and Rheumatism, v. 41, n. 6, p. 822-829, jun. 2012b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.11.008>. (b)

DENTON CP, KHANNA D. **Esclerose sistêmica**. Lancet. 7 de outubro de 2017; 390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9. Epub 2017 13 de abril. PMID: 28413064.

EBATA, S. et al. **Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): open-label extension of a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial**. The Lancet Rheumatology, v. 4, n. 8, p. e546-e555, ago. 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(22\)00141-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00141-7)

EBATA, S. et al. **Rituximab for systemic sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. Rheumatology Advances in Practice, v. 5, supl. 2, p. ii3-ii4, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/rap/rkab043.003>.

FABRIN, Saulo et al. **Caracterização dos acometimentos relacionados à morbimortalidade na esclerose sistêmica**. Fisioterapia Brasil, v. 17, n. 1, p. 40-48, abr. 2015. DOI: <https://doi.org/10.33233/fb.v17i1.597>.

FERNÁNDEZ-CODINA, A. et al. **Brentuximab vedotin for skin involvement in refractory diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label trial**. Rheumatology, v. 63, n. 3, p. 839-843, mar. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead334>.

GENNERINI S, MATUCCI Cerinic M. **Fenômeno de Raynaud e doença vascular na esclerose sistêmica**. Medicina Avançada Experiência Biol. 1999;455:93-100. doi: 10.1007/978-1-4615-4857-7\_13. PMID: 10599328.

GONÇALVES, J. L. et al. **Desfechos clínicos em pacientes com esclerose sistêmica no Brasil**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 61, supl. 1, p. S9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2020.11.018>.

HIURA, R. et al. **Efficacy and safety of rituximab versus intravenous cyclophosphamide for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study**. Arthritis Research & Therapy, v. 26, n. 1, p. 213, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03461-1>.

KHANNA, D. et al. **Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial**. The Lancet Respiratory Medicine, v. 8, n. 10, p. 963-974, out. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30318-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30318-0).

KOWAL-BIELECKA, Otylia et al. **Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis**. Annals of the Rheumatic Diseases, Londres, v. 76, n. 8, p. 1327-1339, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.

MONGIN, Denis et al. **Oral glucocorticoids for skin fibrosis in early diffuse systemic sclerosis: a target trial emulation study from the European Scleroderma Trials and Research group database**. The Lancet Rheumatology, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(24\)00197-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(24)00197-6).

MSD MANUAIS. **Esclerose sistêmica (Esclerodermia)**. In: Manual MSD – Versão Saúde para a Família. Kenilworth, NJ: Merck & Co., Inc., 2024. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-%C3%B3sseos-articulares-e-musculares/doen%C3%A7as-reum%C3%A1ticas-sist%C3%Amicas/esclerose-sist%C3%AAmica>

OLIVEIRA, Fábio et al. **As manifestações clínicas e o diagnóstico da Esclerose sistêmica em adultos**. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 5, n. 6, p. 23189-23200, nov.-dez. 2022. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n6-121>.

ROSENDAHL, Ann-Helen et al. **Pathophysiology of Systemic sclerosis (scleroderma)**. Kaohsiung Journal of Medical Sciences, v. 38, n. 1, p. 15-23, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/kjm2.12449>.

SCHEEN, Mark et al. **Renal involvement in systemic sclerosis**. Autoimmunity Reviews, v. 22, n. 4, 103307, abr. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103307>.

SIRCAR, G. et al. **Intravenous cyclophosphamide versus rituximab for the treatment of early diffuse systemic sclerosis-associated interstitial lung**

**disease: an open-label, randomized, controlled trial.** Rheumatology, v. 57, n. 12, p. 2106-2113, dez. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key213>.

VAN DEN HOOGEN, F. et al. **Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial.** The Lancet, v. 387, n. 10038, p. 2630-2640, jun. 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00232-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00232-4).

VILAS, Ana; VEIGA, Manuela; ABECASIS, Pedro. **Esclerose sistémica - perspectivas actuais.** Medicina Interna, v. 9, n. 2, p. 57-65, abr.-jun. 2002.

VOLKMANN, Elizabeth R. et al. **Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Pathogenesis, assessment, and treatment.** Current Opinion in Rheumatology, v. 34, n. 6, p. 328-336, nov. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000896>.

VOLKMANN, Elizabeth R.; ANDRÉASSON, Kristofer; SMITH, Vanessa. **Systemic sclerosis.** The Lancet, v. 401, n. 10373, p. 304-318, jan. 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01692-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01692-0).