

AValiação DO STATUS NUTRICIONAL EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA E ASSOCIAÇÃO COM NÍVEIS DE INTERLEUCINA-8

Mirla Mayara de Almeida¹; Angela Luzia Branco Pinto Duarte²

¹Estudante do Curso de Medicina- CCS– UFPE; E-mail: mirla_mayara@hotmail.com, ²Docente/pesquisador do Depto de Reumatologia– CCS – UFPE. E-mail: angelabduarte@hotmail.com.

Sumário: O objetivo geral deste trabalho foi a avaliar o perfil nutricional dos pacientes com Esclerose Sistêmica e a sua associação com os níveis de IL-8. Foram avaliados 58 pacientes do ambulatório de reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, selecionados de forma aleatória. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação contendo ficha clínica, questionário MUST, questionário SHAQ e Questionário de Queixas Gastrointestinais e à coleta de sangue para dosagem dos níveis de IL-8. Em 12% dos casos, verificou-se estado de alto risco de malnutrição. Os níveis de IL-8 foram maiores em pacientes com risco nutricional moderado a alto ($143,8 \pm 81,5$ ng/mL) em comparação com aqueles de baixo risco ($83,0 \pm 20,7$ ng/mL), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,46$).

Palavras-chave: esclerose sistêmica; interleucina-8; malnutrição

INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo crônica e potencialmente incapacitante, caracterizada por fibrose progressiva da pele e órgãos internos. Trata-se de uma doença com prognóstico reservado, altas taxas de morbimortalidade, sendo considerada a mais grave doença do tecido conjuntivo (CHIZZOLINI et al., 2011; MEDSGER JUNIOR, 1994). O trato gastrointestinal é acometido em até 90% dos casos, o que pode afetar o estado nutricional dos pacientes por vários mecanismos: dificuldade para se alimentar devido à microstomia e xerostomia; síndrome de má-absorção intestinal associada a supercrescimento bacteriano; e distúrbio de motilidade, levando a sensação de saciedade precoce, náuseas e vômitos, sendo a desnutrição uma complicação descrita em até 30% dos pacientes (BARON; HUDSON; STEELE, 2009) (THOUA et al., 2010). Acredita-se que a caquexia, definida como uma síndrome metabólica decorrente de uma resposta inflamatória sistêmica crônica e caracterizada pela presença de anorexia e perda de tecido adiposo e massa muscular, seja um dos mecanismos responsáveis pelo comprometimento nutricional dos pacientes com ES (KRAUSE et al., 2010; KOTLER, 2000). Sabe-se que a inflamação sistêmica, provocada por lesão celular ou ativação do sistema imune, desencadeia uma resposta inflamatória aguda caracterizada pela produção excessiva de diversas citocinas (MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006). A interleucina-8 (IL-8), membro da família das quimiocinas CXC tem sido caracterizada como indutora de angiogênese e crescimento e invasão tumoral nos casos de câncer e, mais recentemente, tem sido implicada na fisiopatologia da caquexia em pacientes com alguns tipos de neoplasia (SONG et al., 2009) (PFITZENMAIER et al., 2003) (KRZYSZEK-KORPACKA et al., 2007). Entretanto, sua participação na caquexia presente em doenças inflamatórias autoimunes ainda não foi estabelecida e o objetivo geral deste trabalho foi a avaliar a associação entre o perfil nutricional e os níveis de IL-8 em pacientes com Esclerose Sistêmica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados 58 pacientes, com idade acima de 18 anos, selecionados aleatoriamente no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), com diagnóstico de Esclerose Sistêmica segundo os critérios preliminares do *American College of Rheumatology* (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 1980), os critérios de ES precoce (LEROY; MEDSGER JUNIOR, 2001) ou os critérios do *American College of Rheumatology/European League against Rheumatism 2013* (HOOGEN et al., 2013).

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica detalhada e preenchimento de ficha clínica específica, com avaliação dos seguintes parâmetros: idade, sexo, forma clínica da doença (cutânea limitada ou cutânea difusa), tempo de aparecimento dos sintomas, tempo de diagnóstico e sistemas acometidos (cutâneo, vascular, musculoesquelético, gastrointestinal e pulmonar). Além disso, realizou-se avaliação antropométrica na qual foram avaliados o peso, a altura e o IMC (índice de massa corporal). Para avaliação do risco nutricional, foi utilizado o questionário MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*) (STRATTON et al., 2004). Os pacientes foram ainda avaliados segundo o Questionário das Queixas Gastrointestinais (*Baseado no UCLA SCTC GIT2.0*) (KHANNA et al., 2009).

A expressão dos resultados das variáveis contínuas foi feita pelas médias e desvios-padrão ou medianas. O teste de D'Agostino foi utilizado para avaliação de normalidade da amostra. Para verificação de possíveis diferenças entre média, foi utilizado o teste "t" de Student para amostras independentes, quando a distribuição apresentou distribuição normal, ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney nos casos de distribuição não-gaussiana. O teste de correlação de Pearson (amostras com distribuição normal) ou de Spearman (amostras com distribuição não-gaussiana) foram usados para avaliar a relação entre duas variáveis contínuas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. As análises foram realizadas com o software GraphPad Prism (versão 6.0). O Projeto foi submetido e aprovado no COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS – Centro de Ciências da Saúde (registro nº 529/11), Universidade Federal de Pernambuco.

RESULTADOS

A avaliação clínica demonstrou que 93,1% dos pacientes avaliados eram do sexo feminino, com idade média de 47,1 anos e tempo médio de diagnóstico de 115,7 meses. Cerca de 90% dos pacientes possuíam comprometimento gastrointestinal e as comorbidades mais encontradas foram hipertensão arterial sistêmica (41,4%), dislipidemia (29,3%) e depressão e transtorno de ansiedade (24,1% cada uma).

Na avaliação do risco nutricional, apenas 12 pacientes (20,7%) pontuaram em relação ao IMC, 3 pacientes apresentaram perda de peso involuntária significativa (5,2%) e nenhum paciente apresentou dificuldade alimentar decorrente da gravidade da doença. A análise dos três parâmetros do MUST resultou nos dados representados na tabela 1.

<i>Risco Nutricional</i>	<i>N (%)</i>
Alto risco (MUST \geq 2)	07 (12,06)
Moderado risco (MUST = 1)	06 (10,35)
Baixo risco (MUST = 0)	45 (77,59)

Tabela 1. Avaliação do Risco Nutricional dos pacientes segundo os critérios do questionário MUST.

No questionário das queixas gastrointestinais, as maiores pontuações foram em relação à distensão abdominal (escore médio de 0,89) e refluxo (escore médio de 0,70). Por outro lado, a incontinência fecal foi o critério com menor escore médio (0,16).

A IL-8 foi dosada no soro de 39 pacientes. O nível sérico médio foi de 93,9 (\pm 138,3) ng/mL, sendo maior nos pacientes com a forma cutânea difusa (111,6 \pm 142,8 ng/mL) em comparação com a forma cutânea limitada (78,8 \pm 136,0 ng/mL), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,15$). Os níveis de IL-8 foram maiores em pacientes com risco nutricional moderado a alto (143,8 \pm 81,5 ng/mL) em comparação com aqueles de baixo risco (83,0 \pm 20,7 ng/mL), porém essa diferença também não foi estatisticamente significativa ($p=0,46$).

DISCUSSÃO

Os pacientes com Esclerose Sistêmica estão sujeitos a uma variedade de sintomas que podem culminar em um estado de malnutrição. Embora as manifestações gastroesofágicas sejam o problema mais significativo, outras causas não relacionadas ao acometimento do trato gastrointestinal também podem estar presentes, como no caso de uma diminuição do apetite causada por alterações de humor (depressão e ansiedade), bastante comuns nesses pacientes (HARRISON et al., 2012). Trabalho realizado por Baron M., Hudson M. e Steele R. (2009), avaliando 586 pacientes com base em dados do Canadian Scleroderma Research Group (CSRG), demonstrou que 18% dos pacientes apresentavam alto risco nutricional e apontou ainda para uma associação entre esse alto risco e o número de queixas gastrointestinais, o tempo de duração da doença, a presença de doença difusa, a avaliação médica global da gravidade da doença, entre outros fatores. Apesar de encontrar números aproximados no presente trabalho (12%), os pacientes avaliados apresentaram, em sua maioria, baixa gravidade dos sintomas gastrointestinais, como foi possível observar nos resultados do UCLA SCTC GIT 2.0, e apenas um pequeno número de pacientes queixou-se de vômitos, diarreia e nenhum paciente apresentou comprometimento devido a dificuldade alimentar em decorrência da doença. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre os níveis de IL-8 e o estado nutricional desses pacientes. Tais resultados podem ter sido afetados em razão do baixo número de pacientes com risco nutricional alto ($n=7$) e moderado ($n=6$) e em franca caquexia. Além disso, outras citocinas podem estar envolvidas no processo fisiopatológico da caquexia, exigindo maiores investigações.

CONCLUSÕES

A avaliação nutricional dos portadores de ES do ambulatório de reumatologia do HC/UFPE mostrou que um percentual significativo de pacientes apresenta alto ou moderado risco nutricional e que, apesar de a IL-8 ter sido reportada como tendo papel significativo na fisiopatologia da caquexia em alguns tipos de câncer, não parece estar relacionada com a desnutrição na ES. Contudo, estudos mais amplos são necessários para investigar o papel da IL-8 nesses doentes bem como para avaliar o papel de outras citocinas na fisiopatologia da caquexia em pacientes com ES.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq/PIBIC/UFPE pela bolsa concedida para a realização do trabalho. À Professora Doutora Angela Luzia Branco Pinto Duarte pela orientação do projeto. À Professora Andrea Dantas, à médica residente Aysa Pinheiro e aos demais colegas pela colaboração durante a execução do trabalho.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. **Arthritis Rheum.**, [s.l.], v. 5, n. 23, p.581-590, maio 1980.
- BARON, M.; HUDSON, M.; STEELE, R.. Malnutrition Is Common in Systemic Sclerosis: Results from the Canadian Scleroderma Research Group Database. **The Journal Of Rheumatology**, [s.l.], v. 36, n. 12, p.2737-2743, 15 out. 2009. The Journal of Rheumatology. DOI: 10.3899/jrheum.090694.
- CHIZZOLINI, Carlo et al. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], v. 10, n. 5, p.276-281, mar. 2011. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.09.016.
- HARRISON, E. et al. Malnutrition in systemic sclerosis. **Rheumatology**, [s.l.], v. 51, n. 10, p.1747-1756, 31 jul. 2012. Oxford University Press (OUP). DOI: 10.1093/rheumatology/kes160.
- HOOGEN, F. van Den et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 72, n. 11, p.1747-1755, 3 out. 2013. BMJ. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
- KHANNA, Dinesh et al. Reliability and validity of the university of california, los angeles scleroderma clinical trial consortium gastrointestinal tract instrument. **Arthritis Rheum**, [s.l.], v. 61, n. 9, p.1257-1263, 15 set. 2009. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1002/art.24730.
- KOTLER, Donald P.. Cachexia. **Ann Intern Med**, [s.l.], v. 8, n. 133, p.622-634, out. 2000.
- KRAUSE, L. et al. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 69, n. 11, p.1951-1957, 28 maio 2010. BMJ. DOI: 10.1136/ard.2009.123273.
- KRZYSZEK-KORPACKA, Malgorzata et al. Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients. **Clinical Biochemistry**, [s.l.], v. 40, n. 18, p.1353-1360, dez. 2007. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.07.013.
- LEROY, E. Carwile; A MEDSGER JUNIOR, Thomas. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. **J Rheumatol**, [s.l.], v. 7, n. 28, p.1573-1628, jul. 2001.
- MEDSGER JUNIOR, Thomas A.. Epidemiology of systemic sclerosis. **Clin Dermatol**, [s.l.], v. 2, n. 12, p.207-216, 1994
- MORLEY, John E; THOMAS, David R; WILSON, Margaret-mary G. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. **Am J Clin Nutr**, [s.l.], v. 4, n. 83, p.735-743, abr. 2006.
- SONG, Bo et al. Association of Interleukin-8 with Cachexia from Patients with Low-Third Gastric Cancer. **Comparative And Functional Genomics**, [s.l.], v. 2009, p.1-6, 2009. Hindawi Publishing Corporation. DOI: 10.1155/2009/212345.
- STRATTON, Rebecca J et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. **Br J Nutr.**, [s.l.], v. 5, n. 92, p.799-808, nov. 2004.
- PFITZENMAIER, Jesco et al. Elevation of cytokine levels in cachectic patients with prostate carcinoma. **Cancer**, [s.l.], v. 97, n. 5, p.1211-1216, 20 fev. 2003. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1002/cncr.11178.
- THOUA, Nora M. et al. Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. **Rheumatology**, [s.l.], v. 9, n. 49, p.1770-1775, jun. 2010.