

Artigo

Hipertensão Arterial Pulmonar na Esclerodermia

Pulmonary Arterial Hypertension on Systemic Sclerosis

Verônica Silva Vilela¹

Resumo

A esclerodermia é uma multissistêmica caracterizada por vasculopatia generalizada, autoimunidade e fibrose orgânica. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é a expressão do acometimento vascular na circulação pulmonar. É a principal causa de mortalidade na esclerodermia.

Atualmente prevalência da hipertensão arterial na esclerodermia é estimada em 10%. As manifestações clínicas são inespecíficas e procedimentos anuais de triagem devem ser realizados para seu diagnóstico. O ecocardiograma transtorácico fornece diversos sinais indiretos de HAP tais como aumento da velocidade tricúspide e disfunção de ventrículo direito. Atualmente, a triagem da HAP é realizada através de algoritmos compostos onde o ecocardiograma é indicado após outros exames de triagem. O diagnóstico da HAP é confirmado pelo cateterismo do ventrículo direito. O tratamento deve ser realizado com um fármaco dos três grupos de fármacos específicos. Resultados de registros recentes indicaram que preditivos de pior prognóstico são idade avançada, sexo masculino, teste da caminhada < 165m e alta resistência vascular periférica. A sobrevivência foi maior nos pacientes que receberam diagnóstico precoce e tratamento com novos fármacos específicos.

A HAP associada à esclerodermia é uma complicação comum e de alta mortalidade. Estudos recentes sugerem que o diagnóstico precoce seguido da instituição de terapia específica podem aumentar a sobrevivência destes pacientes.

Descritores: Esclerodermia; Hipertensão Arterial Pulmonar

Abstract

Systemic sclerosis is a systemic disease characterized by generalized vasculopathy, autoimmunity and organic fibrosis. Pulmonary artery hypertension (PAH) is the expression of the vascular involvement in the pulmonary circulation. It is the main cause of mortality in systemic sclerosis.

At the present the prevalence of PAH on systemic sclerosis is estimated at 10%. The clinical manifestations are nonspecific and annual screening procedures should be performed for its diagnosis. The transthoracic echocardiogram provides several indirect signs of PAH, this include increase on the tricuspid regurgitation velocity and right ventricle dysfunction. Currently, the screening of PAH is performed according to composed algorithms where the echocardiogram is indicated after other screening. The diagnosis of PAH is confirmed by the right ventricle catheterization. The treatment should be done with one drug of the three groups of specific drugs. Recent results of registries disclosed that bad prognosis predictors are: old age, male sex, six minute walk test < 165 and high peripheral vascular resistance. The survival was higher in patients that had early diagnosis and treatment with specific drugs.

PAP associated to systemic sclerosis is a frequent and severe complication. Recent studies suggest that early diagnosis followed by introduction of specific medication can increase the survival in these patients.

Key words: Systemic Sclerosis; Pulmonary Arterial Hypertension

1. MD - Médica do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Hospital Universitário Pedro Ernesto. Av 28 de Setembro 77, terceiro andar, Reumatologia. Vila Isabel, Rio de Janeiro
Email: veronicavilelavs@yahoo.com.br

Introdução

A esclerose sistêmica é uma doença difusa do tecido conjuntivo caracterizada por autoimunidade sistêmica, vasculopatia generalizada e graus variáveis de fibrose tecidual. A autoimunidade é desencadeada por ativação de linfócitos B e T e caracterizada por infiltrados inflamatórios teciduais e produção de autoanticorpos. A vasculopatia é causada por vasculogênese e angiogênese anormais levando à vasoconstrição e hipoxemia tecidual. A fibrose tecidual é causada pela ativação de fibroblastos e miofibroblastos e manifesta-se clinicamente por espessamento cutâneo e graus variáveis de fibrose em órgãos internos, principalmente nos pulmões. Os três fenômenos (autoimunidade, vasculopatia e fibrose) interagem em graus variáveis^{1,2}.

O diagnóstico da esclerose sistêmica é baseado em critérios clínicos, laboratoriais e de imagem estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia em 2013³. Distinguem-se duas apresentações clínicas principais da doença: a forma cutânea difusa e a forma cutânea limitada. A forma cutânea difusa é caracterizada por espessamento cutâneo proximal ao cotovelo e joelhos. Clinicamente está predominantemente associada à fibrose pulmonar. A forma limitada por espessamento restrito à região distal. Clinicamente está associada à predominância de fenômenos vasculares periféricos. A hipertensão arterial pulmonar é a principal complicação da forma cutânea limitada⁴.

A hipertensão pulmonar pode ocorrer na esclerodermia como consequência do fenômeno vascular, da fibrose pulmonar ou acometimento do ventrículo esquerdo. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) na esclerose sistêmica é uma expressão clínica da vasculopatia e caracteriza-se por proliferação intimal e vasoconstrição da artéria pulmonar. Nesta situação, é classificada no grupo I da hipertensão pulmonar⁵. Após a melhora na sobrevida de pacientes com crise renal, a HAP é atualmente a principal causa de mortalidade na esclerodermia⁶.

Epidemiologia

A prevalência da HAP na esclerose sistêmica é variável de acordo com o método utilizado para diagnóstico. O ecocardiograma transtorácico é um método não invasivo e seguro porém apresenta diversas limitações. Não há parâmetros bem definidos para a estimativa da pressão da artéria pulmonar, é dependente do examinador e da existência de refluxo tricúspide tendendo a ser pouco sensível. O método mais fidedigno para a determinação da artéria pulmonar é o cateterismo do ventrículo direito e este é necessário para o diagnóstico da HAP na esclerose sistêmica. Em estudos que utilizaram o cateterismo do ventrículo direito como parâmetro diagnóstico, a prevalência de HAP foi de 10-12%⁷.

Os fatores de risco associados ao desenvolvi-

mento da HAP na esclerose sistêmica são: forma limitada da doença, sexo masculino, duração de doença acima de 10 anos, presença de telangiectasias, idade acima de 47 anos no início da doença, presença do anticorpo anticentromero e anti-U3 RNA polimerase e redução da capacidade difusora de monóxido de carbono (DLCO)^{8,9}.

Manifestações clínicas

A HAP na ES se apresenta geralmente como manifestação tardia da doença e principalmente em pacientes com a forma limitada da doença. A sintomatologia pode ser inespecífica como dispneia em repouso, mal estar e fadiga. Outros acometimentos orgânicos da doença tais como síndrome disabsortiva, anemia, endurecimento da pele e artrite podem gerar a mesma apresentação clínica. Sinais clínicos de HAP tais como hiperfonese da segunda bulha cardíaca, aumento do ventrículo direito, hepatomegalia e turgência jugular surgem tardiamente⁹.

Investigação e diagnóstico

A HAP é uma manifestação grave da esclerose sistêmica e seu diagnóstico precoce deve ser realizado. Assim, recomenda-se que todos os pacientes sejam submetidos anualmente à procedimentos de triagem. Esses procedimentos incluem ecocardiograma transtorácico, eletrocardiograma, provas de função respiratória com DLCO e dosagem sérica de peptídeo atrial natriurético (NT-pró-BNP).

O ecocardiograma transtorácico fornece diversas evidências indiretas de HAP. Entre os parâmetros avaliados pelo ecocardiograma, a velocidade de regurgitação tricúspide é o melhor preditivo de HAP. Admite-se que a velocidade de regurgitação tricúspide acima de 3,4 m/s é altamente sugestiva de HAP. Em pacientes com valores de regurgitação tricúspide entre 2,8 e 3,4m/s, considera-se que a HAP é provável apenas se o paciente apresentar sintomas ou presença de NT-pró-BNP elevado⁵. Outros sinais indiretos de HAP que podem ser detectados no ecocardiograma são aumento dos volumes do átrio e ventrículo direito, alterações de forma e função do septo interventricular. A medida da excursão tricúspide sistólica no plano anular (*tricuspid annular plane systolic excursion* ou TAPSE) tem excelente correlação com a função do ventrículo direito. Valores de TAPSE abaixo de 1,7cm tem alta correlação com a presença de HAP^{10,11}. O ecocardiograma permite ainda a avaliação de funções e diâmetros esquerdos permitindo excluir causas cardíacas de hipertensão pulmonar¹².

Entre os estudos de função pulmonar, demonstrou-se que a DLCO abaixo de 60 e a relação entre capacidade vital forçada (CVF) e DLCO acima de 1,6 estão associados ao risco aumentado de HAP. Steen e Medsger verificaram que em pacientes com esclerose sistêmica, aqueles com HAP tinham DLCO média de 53 enquanto

que nos pacientes sem HAP a DLCO média era de 80. Além disso, nos pacientes com HAP houve diminuição evolutiva da DLCO ao longo dos anos¹³. No estudo DETECT e no registro PHAROS, mais de 60% dos pacientes com HAP tinham DLCO abaixo de 60^{9,14}.

Preconiza-se que a triagem de HAP e indicação de cateterismo do ventrículo direito na esclerose sistêmica seja realizada por algoritmos compostos e não apenas pelo ecocardiograma transtorácico. Os algoritmos DETECT¹⁴ e ou *Australian Scleroderma Interest Group* (ASIG)^{15,16} podem ser utilizados. Em ambos, o NT-pró-BNP e a prova de função pulmonar com DLCO são utilizados

como triagem de HAP. O ecocardiograma transtorácico é indicado apenas após uma etapa inicial que utiliza pontuação em valores NT-pró-BNP e na relação CVF/DLCO (figura 1).

O diagnóstico definitivo da HAP na esclerose sistêmica é realizado através do cateterismo do ventrículo direito. Neste método, a presença de pressão média da artéria pulmonar igual ou maior do que 25mmHg em repouso associada a uma pressão de oclusão na rede capilar pulmonar menor ou igual a 15mmHg estabelece o diagnóstico da HAP⁵.

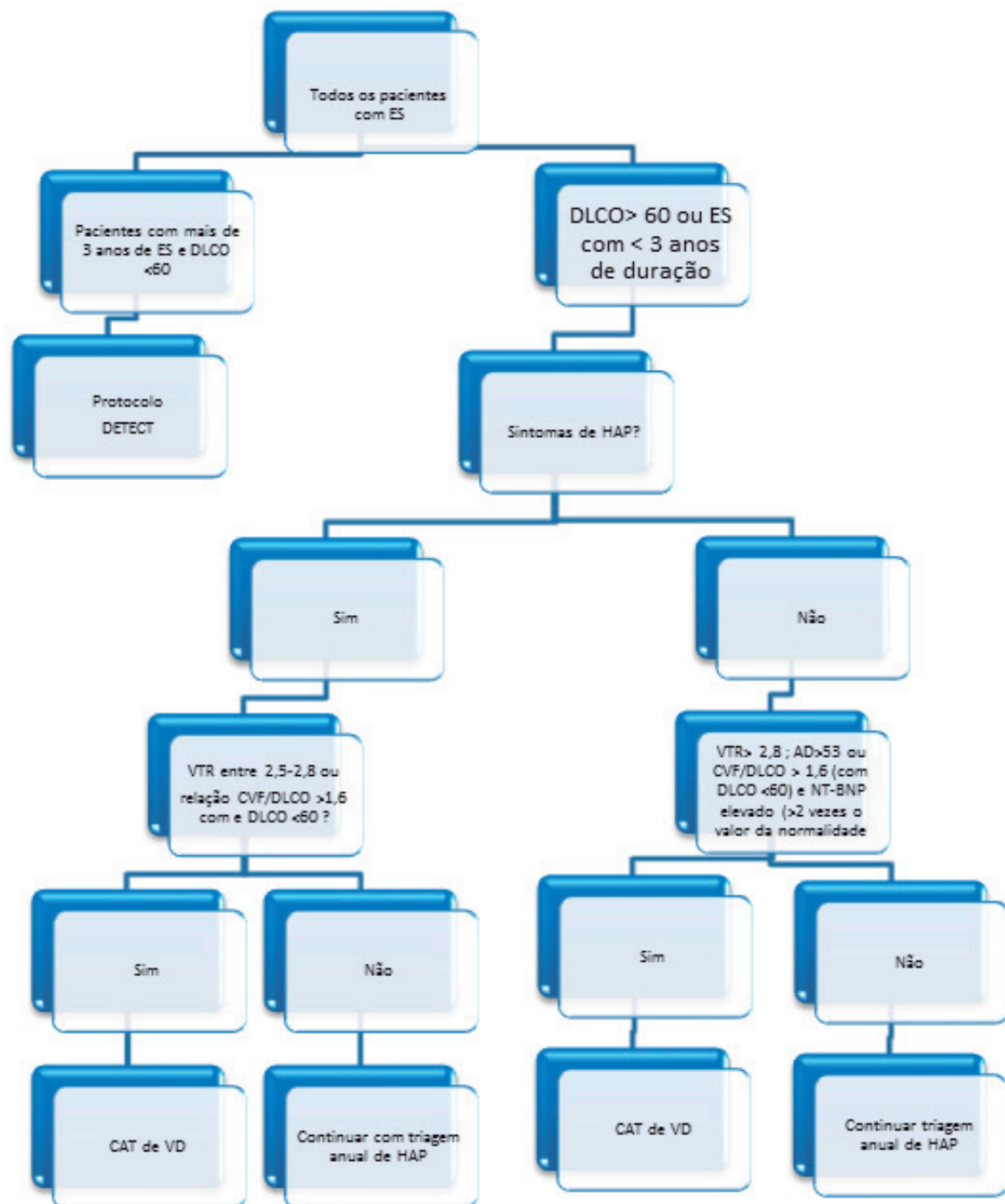


Figura 1. Esquema de triagem para hipertensão arterial pulmonar na esclerose sistêmica. CAT: cateterismo; VD: ventrículo direito; HAP: hipertensão arterial sistêmica; ES: esclerose sistêmica; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade difusora de monóxido de carbono.

Tratamento

Atualmente, três grupos de fármacos específicos estão disponíveis para o tratamento da HAP relacionada à esclerodermia: os inibidores de endotelina, os inibidores de 5 fosfodiesterase e os análogos da prostaciclina. Todo paciente com HAP associada à esclerodermia deve receber um desses três tratamentos. Medidas de suporte tais como oxigenoterapia e uso de digoxina ou bloqueadores de canais de cálcio são recomendadas apenas em casos individualizados.

A bosentana é um inibidor não seletivo dos receptores da endotelina aprovado para ser usado por via oral na dose de 125mg a cada 12 horas. A bosentana melhorou a classe funcional e o teste da caminhada de 6 minutos em pacientes com HAP primária e na HAP associada à esclerodermia^{17,18}. A ambisentana é um inibidor seletivo dos receptores A da endotelina e tem a potencial vantagem de não inibir a liberação de mediadores vasodilatadores liberados pelo endotélio ativado pelo receptor B da endotelina¹⁹. A ambisentana é uma opção também para pacientes que apresentaram hepatotoxicidade pela bosentana.

Os inibidores de 5-fosfodiesterase (sildenafil e tadalafila) são aprovados para o tratamento de hipertensão de artéria pulmonar com classe funcional III e IV. A tadalafila tem a vantagem do uso em dose única. Ambos os medicamentos melhoraram o teste da caminhada de 6 minutos e classe funcional em pacientes com HAP associada à esclerodermia^{20,21}.

Entre os análogos de prostaciclina, estão disponíveis: para uso intravenoso o epoprostenol; para uso subcutâneo o treprostinil e para uso inalatório ou intravenoso iloprosta. Entre estes, apenas o epoprostenol teve a eficácia comprovada especificamente em pacientes com esclerodermia²². Os demais foram bem estudados apenas na população com HAP idiopática. Admite-se que a via de administração dos análogos de prostaciclina é difícil e que seu uso deve ser reservado para pacientes que não melhoraram com a terapia com bloqueadores de endotelina ou inibidores de 5-fosfodiesterase.

A terapia combinada com duas ou mais classes destes medicamentos específicos para HAP pode ser considerada em pacientes sem melhora com a monoterapia ou, a critério individualizado, em pacientes com classe funcional IV²³.

Prognóstico

A sobrevivência de pacientes com esclerodermia é reduzida de maneira geral, tendo sido estimada em torno de 78% em 10 anos em estudos após o ano 2002. Uma meta-análise publicada em 2012 demonstrou que as principais causas de mortalidade atualmente são pulmonares (incluindo a HAP) e cardíacas. Assim, a HAP continua sendo uma das principais complicações causa de

mortalidade na esclerodermia⁶.

Sabe-se que o prognóstico da HAP associada à esclerodermia é pior do que o de outras formas de HAP. Em coortes históricas, a mortalidade na HAP associada à esclerodermia foi de 40% em 3 anos enquanto que a da HAP hereditária foi cerca de 50%. Algumas coortes recentes reportaram uma melhor sobrevivência após o advento das terapias específicas para HAP no entanto esta questão ainda é controversa.

Uma meta-análise publicada em 2013 demonstrou uma sobrevivência de 53% em 10 anos em 2244 pacientes estudados²⁵. Os autores concluíram, no entanto, que esta melhora sobrevivência pode ter sido superestimada por falhas metodológicas tais como heterogeneidade e número pequeno de pacientes em diferentes estudos. O fatores preditivos de pior prognóstico na HAP associada à esclerodermia foram idade avançada no diagnóstico, sexo masculino, classe funcional mais alta, piores resultados no teste da caminhada de 6 minutos, baixa DLCO, alta pressão no átrio direito, baixo índice cardíaco, alta resistência vascular periférica e derrame pericárdico.

No registro REVEAL, que avaliou prospectivamente pacientes com HAP associada a esclerodermia, os fatores preditivos de mortalidade foram: sexo masculino, idade maior do que 60 anos, teste da caminhada < 165m, pressão do átrio direito > 20mmHg e resistência vascular periférica > 32 unidades Wood²⁶.

Mais recentemente, os dados do registro PHAROS (*Pulmonary Hypertension Assessment Recognition Outcomes in Scleroderma*) demonstraram que em pacientes com diagnóstico precoce e tratamento específico de HAP associada à esclerodermia, a sobrevivência em 3 anos foi de 75%⁹. Foram incluídos no PHAROS apenas pacientes com diagnóstico precoce, realizado por procedimentos combinados de triagem (DETECT ou ASIG), de HAP associada à esclerodermia. Este resultado sugere que os procedimentos de detecção precoce aliados à instituição imediata do tratamento melhoraram significativamente o prognóstico esta condição.

Conclusão

A HAP é uma manifestação frequente e de alta mortalidade em pacientes com esclerodermia. O desenvolvimento de métodos combinados de triagem representa um avanço importante no seu diagnóstico precoce. O ecocardiograma é um exame com boa especificidade porém pode ser indicado apenas em uma segunda etapa da investigação. O cateterismo do ventrículo direito é imprescindível para o diagnóstico definitivo. Três classes de fármacos específicos estão disponíveis e devem ser utilizados. Resultados recentes sugerem que os procedimentos de triagem, o diagnóstico e a instituição precoce da terapia específica podem melhorar a sobrevivência dos pacientes com HAP associada à esclerodermia.

Referências

1. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res* 2002;4:R11–6.
2. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K: Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1918-1927.
3. van der Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cernic M, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis. An American College Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; special article.
4. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatology* 2001; 28: 1573-6.
5. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachieri JL, Barbera JA. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
6. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1017-26.
7. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and meta-analysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010; 37(11): 2290- 2298.
8. Hinchcliff M, Fischer A, Schioppa E, Steen VD, PHAROS Investigators. Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol*. 2011;38:2172–9.
9. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the PHAROS registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:489–95.
10. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034–41.
11. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 2011;38:2410–8.
12. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibila J, et al. Early detection of pulmonary artery hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 2792-2800.
13. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
14. Coghlan JG, Denton PC, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2013;00:1–10.
15. Thakkar V, Stevens MW, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R143–53.
16. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015; Jan 18; 17 (1): 1-7.
17. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
18. Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093–100.
19. Saggarr R, Khanna D, Shapiro S, Furst DE, Maranian P, Clements P, et al. Effect of ambrisentan treatment on exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: A prospective single-center, open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2012;64:4072-7.
20. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417-22.
21. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903.
22. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
23. Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Muller CS, Borges CTL, Freire EAM, Maretti GB, et al. Recomendações sobre o diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53: 258-73.
24. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-8.
25. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2412–23.
26. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest* 2014; 146: 1494-1504.