

Volume 13

Número 2

Abril/Junho 2014

ISSN 1809-4635

DIREÇÃO EDITORIAL

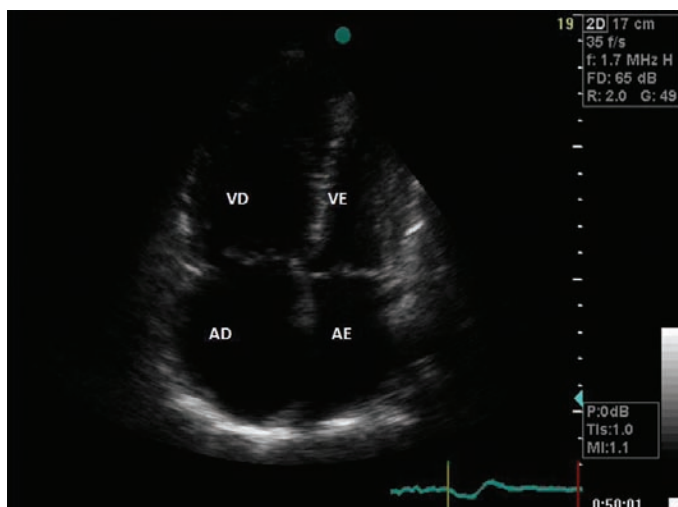
Sandra Hiroko Watanabe

Revista Paulista de Reumatologia

HIPERTENSÃO PULMONAR NAS DOENÇAS REUMÁTICAS AUTOIMUNES

EDITORA CONVIDADA

Cristiane Kayser



Fórum de Debates **2014** em **Reumatologia**

**Agora, em um novo dia da semana:
sempre às terças-feiras, às 20 horas**

Local: Associação Médica Brasileira – Auditório Nobre “Prof. Dr. Adib Jatene” – Rua São Carlos do Pinhal, 324 – Bela Vista (próximo ao Maksoud Plaza Hotel) – São Paulo – SP.

Estacionamento conveniado: Feller Estacionamentos – Rua São Carlos do Pinhal, 200 – Bela Vista (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Local da confraternização: Avenida Paulista Hotel – Rua São Carlos do Pinhal, 200 – Bela Vista (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Participe e incentive a participação de seus colegas reumatologistas. Após os debates, você é nosso convidado para degustar um ótimo jantar no restaurante do hotel.

PRÓXIMOS ENCONTROS:

- 5 DE AGOSTO – HSPE
- 2 DE SETEMBRO – HELIÓPOLIS
- 7 DE OUTUBRO – UNISA
- 4 DE NOVEMBRO – FMUSP



Revista Paulista de Reumatologia

Órgão Oficial da Sociedade Paulista de Reumatologia

Conselho Editorial

Fernanda Gomes Gonçalves Chaer, Hérica Cristiani Barra de Souza,
Nafice Costa Araújo, Sandra Hiroko Watanabe, Tatiana Molinas Hasegawa

Correspondência

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP
Fone/fax: (11) 3284-0507, e-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

DIRETORIA EXECUTIVA 2014/2015

Presidente: Dawton Yukito Torigoe

Vice-Presidente: Eduardo Ferreira Borba Neto

Diretora Científica: Simone Appenzeller

1ª Secretária: Sandra Hiroko Watanabe

2ª Secretária: Nafice Costa Araújo

1º Tesoureiro: Cristiano Barbosa Campanholo

2ª Tesoureira: Andrea B. V. Lomonte

Presidente Eleito 2016/2017: Eduardo Ferreira Borba Neto

Conselho Fiscal e Consultivo

Manoel Barros Bértolo, Ari Stiel Radu Halpern, José Carlos Mansur Szajubok, Luiz Carlos Latorre, Paulo Louzada Junior

Comissão Científica

Abel Pereira de Souza Jr., Alexandre Wagner Silva de Souza, Carla Gonçalves Schahin Saad, Danieli Castro Oliveira Andrade, Elaine de Azevedo, Maria Guadalupe Barbosa Pippa, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Rodrigo Luppino Assad, Silvana Brasília Sacchetti, Virgínia Fernandes Moça Trevisani

Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina

Presidente: Ivone Minhoto Meinão; **1º Secretário:** Charles Helden de Moura Castro; **2º Secretário:** Plínio José do Amaral; **Coordenadora Científica:** Deborah Colucci Cavalcante de Souza

Comissão de Educação Médica

Cristiano Barbosa Campanholo, Fabíola Reis de Oliveira, Lucienir Maria da Silva, Rita Nely Vilar Furtado, Sérgio Couto Luna de Almeida, Wagner Felipe de Souza Weidebach

Representantes da Reumatologia Pediátrica

Clovis Artur Almeida da Silva, Eunice Mitiko Okuda, Maria Teresa S. L. R. Ascensão Terreri, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Virgínia Paes Leme Ferriani

Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional

Eduardo de Souza Meirelles, José Marques Filho, Marco Tadeu Moreira de Moraes

Site

Rodrigo de Oliveira, Rodrigo Luppino Assad

Comissão do Interior

Araçatuba: Paulo de Tarso Nora Verdi; Bauru: Roberta de Almeida Pernambuco; Botucatu: Cláudia Saad Magalhães; Campinas: Ibsen Bellini Coimbra; Catanduva: Marianna Nuchar Marques; Marília: César Emile Baaklini; Ribeirão Preto: Fabíola Reis de Oliveira; Santos: João Perchiavalli Filho; São Carlos: Rogério Carvalho Vieira Chachá; São José do Rio Preto: Roberto Acayaba de Toledo; Sorocaba: José Eduardo Martinez; Vale do Paraíba: José Roberto Silva Miranda

Endereço

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP. Fone/fax: (11) 3284-0507
E-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

Et Cetera Editora de Livros e Revistas

Direção: Kleber Kohn

Coordenação: Sílvia Souza

Jornalista: Luciana C. N. Caetano (MTb 27.425)

Rua Caraíbas, 176, Casa 8, Pompeia, CEP 05020-000, São Paulo, SP

Fones: (11) 3368-5095 / 3368-4545

www.etceteraeditora.com.br

SUMÁRIO

EDITORIAL

5 Hipertensão pulmonar

Cristiane Kayser

ARTIGOS DE REVISÃO

6 Classificação da hipertensão pulmonar

Luis Felipe Lopes Prada
Patrícia Kittler Vítório
Rogerio Souza

17 Investigação diagnóstica da hipertensão pulmonar

Luciana Parente Costa Seguro
Rogerio Souza

24 Hipertensão pulmonar na esclerose sistêmica

Percival D. Sampaio-Barros

28 Hipertensão arterial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico – experiência do Centro de Atendimento Multiprofissional da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Rogério Castro Reis
Juliana Miranda de Lucena Valim
Igor Bastos Polonio
Flávia Cristina Navarro
Marcelo Santin Cascapera
Marília Souza Leão

36 Tratamento da HAP com enfoque nas doenças reumáticas

Carolina Montemór Soares Messina
Jaqueline Sonoe Ota Arakaki
Eloara Vieira Machado Ferreira

44 Os novos tratamentos para HAP modificaram a mortalidade dos nossos pacientes?

Cristiane Kayser

RHEUMA

48 Baixo valor sérico de P1NP: preditor de perda de massa óssea em mulheres na pré-menopausa com lúpus eritematoso sistêmico

Luciana Parente Costa Seguro

49 Noticiário

50 Agenda

IMAGEM DE CAPA: ecocardiograma evidenciando aumento de câmaras cardíacas direitas.

Fonte: imagem fornecida pela Dr. Eloara Vieira M. Ferreira.

Hipertensão pulmonar

É com grande satisfação que apresento aos leitores da *Revista Paulista de Reumatologia* uma série de artigos sobre hipertensão pulmonar (HP) nas doenças reumáticas autoimunes (DRAI). A HP é uma manifestação frequente, com mecanismos fisiopatogênicos complexos, e muitas vezes devastadora para nossos pacientes. O surgimento, há aproximadamente 30 anos, de novas classes terapêuticas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar causou uma explosão de novos conhecimentos a respeito dos mecanismos envolvidos na doença, avanços na classificação dos diferentes subtipos de HP, e em seu diagnóstico e investigação.

Nesta edição, os leitores terão a oportunidade de revisar de forma prática e abrangente aspectos importantes sobre o tema. A classificação e investigação diagnóstica da HP são abordadas de forma atual por especialistas com grande experiência no tema. O texto mostra a complexidade da classificação correta de nossos pacientes e enfatiza a importância do diagnóstico correto da HP. No terceiro e quarto capítulos temos uma revisão sobre os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da HP na esclerose sistêmica (ES) e no lúpus eritematoso sistêmico. Aspectos envolvendo o *screening* e diagnóstico precoce na HP associada à ES e à experiência no dia a dia de um ambulatório multidisciplinar de HP trazem informações importantes aos leitores. Em seguida, o tratamento da HAP com ênfase nos avanços e novas drogas disponíveis são abordados. Deve-se ressaltar aqui o papel dos imunossupressores no tratamento da HAP associada ao lúpus eritematoso sistêmico, mas não na ES.

Finalmente, é importante salientar que a HAP permanece sendo uma complicação grave, associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade entre os pacientes com DRAI. Neste sentido, o diagnóstico e o tratamento precoces podem ter impacto importante na qualidade de vida e prognóstico desses pacientes. Aqui o papel do reumatologista é importantíssimo, seja no *screening* de pacientes com risco elevado para o desenvolvimento de HP, seja no encaminhamento precoce desses pacientes para centros de referência.

Espero que esta revisão seja útil na prática clínica diária e que tenhamos no futuro próximo mais avanços na detecção e tratamento de nossos pacientes.



CRISTIANE KAYSER

Professora afiliada, doutora da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM).

E-mail: criskayser@terra.com.br

Classificação da hipertensão pulmonar

Luis Felipe Lopes Prada⁽¹⁾, Patrícia Kittler Vítório⁽²⁾, Rogerio Souza⁽³⁾

1. Médico do Grupo de Circulação Pulmonar – Divisão de Pneumologia – Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)
2. Médica do Grupo de Circulação Pulmonar – Divisão de Pneumologia – Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)
3. Professor livre-docente, responsável pelo Grupo de Circulação Pulmonar – Divisão de Pneumologia – Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Rogerio Souza. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, n. 44, 5º andar, bloco II, CEP 054003-000, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

souza.rogerio@me.com

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar caracteriza um grupo de doenças e/ou situações clínicas caracterizadas pela elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar. É definida pela presença de pressão média da artéria pulmonar maior ou igual a 25 mmHg, medida através do cateterismo cardíaco direito, com o paciente em repouso⁽¹⁾. Embora o conhecimento sobre a hipertensão pulmonar tenha aumentado substancialmente ao longo das últimas décadas, o prognóstico, em suas mais diversas formas, ainda é limitado^(2,3).

Ao longo dos anos, a classificação da hipertensão pulmonar vem evoluindo e buscando agrupar as diferentes formas de hipertensão pulmonar, baseando-se em: fisiopatologia, apresentação clínica e resposta ao tratamento específico. A primeira classificação da hipertensão pulmonar simplesmente dividia a hipertensão pulmonar em primária ou secundária, de acordo com a existência ou não de algum potencial mecanismo causador da elevação pressórica. O segundo simpósio mundial de hipertensão arterial pulmonar⁽⁴⁾ foi o que definiu cinco grandes grupos que partilham as mesmas características. Essa classificação foi de extrema importância, pois por meio dela estudos clínicos se multiplicaram e possibilitaram a aprovação de medicações específicas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Desde então, os simpósios que se seguiram produziram algumas modificações baseadas em novos achados,

seguindo, porém, sempre a premissa das características semelhantes entre as causas de hipertensão pulmonar e o conhecimento sobre as doenças e sua fisiopatologia. O último simpósio mundial foi realizado em 2013⁽⁵⁾ e produziu a classificação demonstrada no Quadro 1.

1. HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR (HAP)

Define-se como HAP a presença de hipertensão pulmonar com pressão de enchimento ventricular esquerdo normal. A medida utilizada para estimar a pressão de enchimento ventricular, derivada do cateterismo cardíaco direito, é a pressão de oclusão da artéria pulmonar. A presença de hipertensão pulmonar com pressão de oclusão da artéria pulmonar menor que 15 mmHg caracteriza o padrão pré-capilar no cateterismo e, na ausência de doenças do parênquima pulmonar ou de tromboembolismo pulmonar crônico, define a HAP.

1.1 HAP idiopática

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPi) é definida como um caso esporádico, sem qualquer antecedente familiar relacionado ou fatores de risco associados ao aumento da pressão arterial pulmonar; é portanto, um diagnóstico de exclusão⁽⁵⁾.

1.2 HAP hereditária

Esse termo foi cunhado recentemente; anteriormente, era conhecida por HAP familiar, porém, com a identificação

Quadro 1 – Classificação da hipertensão pulmonar (Nice, 2013).**1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)**

- 1.1 HAP idiopática
- 1.2 HAP hereditária
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
- 1.3 HAP induzida por drogas e toxinas
- 1.4 HAP associada
 - 1.4.1 doenças do tecido conectivo
 - 1.4.2 infecção por HIV
 - 1.4.3 hipertensão portal
 - 1.4.4 doença cardíaca congênita
 - 1.4.5 esquistossomose

1'. Doença pulmonar veno-oclusiva e hemangiomatose capilar pulmonar**1". Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido****2. Hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo**

- 2.1 disfunção sistólica
- 2.2 disfunção diastólica
- 2.3 doença valvar
- 2.4 outras doenças congênitas que levam à disfunção cardíaca primária

3. Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia

- 3.1 DPOC
- 3.2 doença intersticial pulmonar
- 3.3 outras doenças de padrão misto (restritivo e obstrutivo)
- 3.4 desordens respiratórias do sono
- 3.5 doenças que cursam com hipoventilação alveolar
- 3.6 exposição crônica a grandes altitudes
- 3.7 doenças do desenvolvimento pulmonar

4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica**5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos**

- 5.1 alterações hematológicas: anemias crônicas hemolíticas, doenças mieloproliferativas, esplenectomia
- 5.2 doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose
- 5.3 distúrbios metabólicos: tireoidopatias, doenças de depósito
- 5.4 outros: embolização tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica e hipertensão pulmonar segmentar

de genes relacionados à hipertensão pulmonar em pacientes sem história familiar da doença, passou-se a utilizar o termo hereditária⁽⁶⁾, definindo os casos de HAP com clara herança familiar ou ainda aqueles em que a presença de mutações tenha sido identificada.

O mais importante dos genes relacionados ao desenvolvimento da HAP, presente em aproximadamente 80% das famílias com múltiplos casos de HAP, é um gene pertencente à família do TGF-beta, conhecido como BMPR-2

(*Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2*)⁽⁷⁾. Esse gene também é encontrado em 11-40% dos casos de HAP sem fatores de risco associado ou eventos familiares prévios^(8,9). Atualmente, outras mutações em genes vêm sendo relacionadas com o desenvolvimento de HAP: ALK1⁽¹⁰⁾, endoglin⁽¹¹⁾ e Smad9⁽¹¹⁾, além do CAV1⁽¹²⁾ e KCNK3⁽¹³⁾. Apesar do avanço na avaliação genética de pacientes com HAP, em uma proporção significativa de casos familiares ainda não se identifica o gene associado.

1.3 HAP induzida por drogas e toxinas

Algumas drogas e toxinas foram reconhecidas ao longo dos anos como fatores de risco para o desenvolvimento de HAP. Elas foram categorizadas de acordo com a probabilidade de induzir ou não HAP⁽⁶⁾. As principais substâncias estão apresentadas no Quadro 2.

Essa probabilidade de induzir a doença é classificada de acordo com as evidências associando essas substâncias à presença ou ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Os fatores de risco definitivos são aqueles que tiveram sua associação demonstrada em epidemias ou estudos epidemiológicos multicêntricos. Os prováveis são aqueles em que a associação com HAP foi vista em estudo caso-controle ou série de casos. Os possíveis são decorrentes de drogas ou toxinas com similar mecanismo de ação dos definitivos ou prováveis, porém sem estudos que demonstrem associação efetiva com HP, sugerindo apenas que se deve aumentar a atenção para sinais ou sintomas da doença quando do uso destas medicações. Os improváveis são aqueles já investigados em estudos epidemiológicos, sem demonstração de associação com HAP⁽⁵⁾.

Os inibidores de apetite derivados do aminorex ou da fenfluramina caracterizam a principal classe de medicamentos associados ao desenvolvimento da hipertensão pulmonar. O uso de aminorex foi responsável por uma epidemia de hipertensão pulmonar no fim dos anos 1960. Posteriormente, na década de 1990, os derivados de fenfluramina levaram a outro aumento significativo dos casos de hipertensão pulmonar⁽¹⁴⁾. Embora essas

medicações tenham sido retiradas de circulação, outros medicamentos com potencial associação ainda são utilizados rotineiramente, devendo-se portanto considerar a hipótese de hipertensão pulmonar em usuários que passem a apresentar sintomas característicos da doença.

1.4 HAP associada a doenças sistêmicas

1.4.1 HAP associada a doenças do tecido conectivo

Das doenças do tecido conectivo, a que tem prevalência de HAP mais bem estabelecida é a esclerose sistêmica, com taxa de ocorrência em torno de 7% a 12%^(15, 16). Além disso, o prognóstico desses pacientes é pior, comparado com o prognóstico de pacientes com a forma idiopática, com mortalidade em um ano de cerca 30% contra 15%^(2, 3). Sendo assim, a suspeição diagnóstica de hipertensão arterial pulmonar em pacientes com esclerose sistêmica deve ser sempre alta, a fim de realizar o diagnóstico o quanto antes e poder iniciar terapia específica, o que pode melhorar o desfecho desses pacientes⁽¹⁷⁾. Têm ganhado particular atenção os pacientes com esclerose sistêmica e medidas de pressão de artéria pulmonar média (PAPm) entre 21 e 24 mmHg. Esses níveis pressóricos não caracterizam a presença de doença, mas, especificamente neste subgrupo de pacientes, é considerado como fator de risco para o desenvolvimento de HAP em três anos; desta forma, em face deste achado, os pacientes devem ter reavaliação mais estrita⁽¹⁸⁾.

São vários os mecanismos que podem levar ao desenvolvimento de HP em pacientes com esclerose sistêmica.

Quadro 2 – Drogas e toxinas relacionadas à HAP.

Definitivas	Prováveis
Aminorex	Cocaína
Fenfluromina	Fenilpropanolamina
Dexfenfluramina	<i>St. John's wort</i>
<i>Toxic rapeseed oil</i>	Alguns quimioterápicos
Benfluorex	Interferon alfa e beta
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (fator de risco para desenvolvimento de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido)	Drogas semelhantes à anfetamina
Possíveis	Improváveis
Anfetaminas	Contraceptivos orais
L-triptofano	Estrogênio
Metanfetaminas	Tabaco
Dasatinib	

ca, além da vasculopatia pulmonar isolada. São também importantes: indução de intersticiopatia⁽¹⁹⁾, disfunção diastólica de ventrículo esquerdo⁽²⁰⁾ e até mesmo acometimento direto do coração^(21, 22). Isto faz com que a avaliação global do paciente com esclerose sistêmica seja de particular importância para a classificação e consequente abordagem terapêutica adequadas.

A prevalência de HAP em paciente com lúpus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo não é tão bem definida e se mostra bem menor que em pacientes com esclerose sistêmica. Além disso, a melhora dos quadros de hipertensão pulmonar destas doenças após o uso de tratamento imunossupressor tem sido sugerida nos últimos anos, devendo tal possibilidade terapêutica ser sempre considerada^(23, 24). Na ausência de doença pulmonar fibrosante, o desenvolvimento de HP em outras doenças do tecido conectivo é bem menos frequente.

1.4.2 HAP associada a infecção por HIV

Essa associação é bem estabelecida, apesar de ser uma causa menos frequente de HAP⁽²⁵⁾. Ao longo dos anos, após a instituição da terapia antirretroviral além da terapia específica para HAP, a mortalidade desse subgrupo de pacientes apresentou melhora substancial, com sobrevivência em cinco anos estimada em mais de 70%. Alguns pacientes chegam a apresentar normalização dos valores de pressão de artéria pulmonar com o tratamento crônico⁽²⁶⁾.

As alterações clínicas, histopatológicas da vasculatura pulmonar e hemodinâmicas são iguais às presentes na HAPi. Apesar disso, ainda não é bem estabelecido o mecanismo que leva a tais alterações. Suspeita-se da ação indireta do vírus através de citocinas, endotelinas, fatores de crescimento e proteínas virais.

1.4.3 Hipertensão porto-pulmonar (HPoP)

Define-se pela associação de hipertensão arterial pulmonar associada à hipertensão do sistema portal⁽²⁷⁾. Esse tipo de HAP está bem relacionado à presença de pressão aumentada no sistema portal, independente da gravidade da doença hepática de base. Em pacientes com hipertensão portal, há incidência de 2% a 6% de HPoP^(28,29).

A avaliação hemodinâmica é de fundamental importância, uma vez que em pacientes com hepatopatia pode haver outros motivos para a elevação pressórica na circulação pulmonar, como, por exemplo, o estado hiperdinâmico desses pacientes associado à elevação da pressão do capilar pulmonar e disfunção diastólica.

Embora a hipertensão pulmonar se desenvolva de forma independente da gravidade da doença hepática, esta última tem grande impacto na sobrevivência desses pacientes, além da própria vasculopatia pulmonar em si⁽³⁰⁾.

1.4.4 HAP associada a doença cardíaca congênita

As doenças cardíacas congênitas (principalmente as que se caracterizam por significativo *shunt* sistêmico-pulmonar) podem gerar hipertensão pulmonar devido ao aumento do fluxo sanguíneo na vasculatura pulmonar não adaptada a tal sobrecarga, assim como aumento da pressão local, gerando remodelamento vascular, com elevação da RVP e, em estágios mais avançados, inversão da direção do *shunt*. Esse é o ponto extremo da cardiopatia congênita levando à HAP, caracterizando a síndrome de Eisenmenger⁽³¹⁾. Além desta forma clássica de desenvolvimento de hipertensão pulmonar, a classificação atual apresenta outros subgrupos clínicos de cardiopatias (Quadro 3), a fim de facilitar a compreensão das implicações terapêuticas a eles associadas. Pacientes apresentando *shunt* esquerdo-direito devem sempre ser avaliados com vistas à possibilidade de correção cirúrgica, apesar de não existirem critérios absolutos que definam operabilidade nestes casos. Pacientes que apresentem defeitos cardíacos cuja dimensão ou fluxo não justifiquem a presença de hipertensão pulmonar ou ainda aqueles que tenham já se submetido à correção do defeito cardíaco são considerados, no que tange à abordagem terapêutica, semelhantes aos pacientes com a forma idiopática da HAP. Devido ao desenvolvimento no conhecimento das cardiopatias e suas repercussões, a sobrevivência desses pacientes vem aumentando de forma significativa⁽³²⁾.

1.4.5 Esquistossomose

Desde o quarto simpósio mundial, realizado em 2004, a hipertensão pulmonar associada à esquistossomose passou a ser classificada como Grupo 1. Isso se deve a avanços no conhecimento da HAP relacionada à esquistossomose, tendo-se reconhecido sua semelhança tanto clínica quanto histopatológica com outras formas de HAP^(33,34). O mecanismo que gera essas alterações é multifatorial, compreende desde o desenvolvimento de algum grau de hipertensão portal até a inflamação vascular gerada pela presença dos ovos do *Schistosoma*. A incidência de esquistossomose no mundo atinge cerca de 200 milhões de pessoas e 10% delas desenvolvem forma hepatoesplênica, condição mais associada ao de-

envolvimento de HAP^(35, 36). Recentemente, foi demonstrado que pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose apresentam padrão de resposta terapêutica similar ao que já foi demonstrado em outras formas de HAP⁽³⁷⁾.

1' DOENÇA PULMONAR VENO-OCCLUSIVA E HEMANGIOMATOSE CAPILAR PULMONAR

Essas duas doenças compartilham uma série de semelhanças e diferenças com a HAP. Por esse motivo, optou-se por defini-las como uma categoria à parte da HAP, mas não completamente distinta. Dentre as principais semelhanças, temos as alterações histológicas das artérias pulmonares, a apresentação clínica, a presença de fatores de risco comuns (esclerose sistêmica, HIV, uso de anorexígenos), ocorrência familiar, além da identificação de mutação do BMPR2^(38,39).

Apesar dessas semelhanças, essas duas doenças apresentam alterações tanto de exame físico como de exame de imagem, bastante distintas das de outras formas de HAP. Baqueteamento digital, por exemplo, é um achado muito mais frequente nessas formas. A tomografia computadorizada (TC) de tórax mostra opacidades em vidro fosco, espessamento do septo interlobular e linfadenomegalia, levando à suspeição diagnóstica; o lavado broncoalveolar pode evidenciar a presença de macrófagos com hemossiderina, enquanto na prova de função pulmonar evidencia-se diminuição bastante acentuada na difusão do monóxido de carbono. A resposta à terapia medica-

mentosa nessas doenças é outra grande diferença. Os pacientes têm desfechos clínicos piores que os com outras formas de HAP, com prognóstico mais reservado^(39,40).

1" HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO

Patologia que também partilha semelhanças com a HAP, porém, por apresentar mais diferenças, foi retirada do Grupo 1 e agora compõe uma categoria à parte⁽⁵⁾.

2. HIPERTENSÃO PULMONAR CAUSADA POR DOENÇAS DO CORAÇÃO ESQUERDO

Esse grupo é provavelmente o mais frequente dentre as hipertensões pulmonares^(41,42). Nesses pacientes, a pressão média da artéria pulmonar (PAPm) se torna elevada devido à alteração ventricular esquerda e/ou valvar, com consequente aumento retrógrado da pressão do átrio esquerdo e, por fim, das pressões na circulação pulmonar. Nessa situação, a RVP tende a ser normal ($< 3,0$ woods) e não há alteração do gradiente transpulmonar (diferença entre a PAPm e a pressão de oclusão da artéria pulmonar) ou do gradiente entre a pressão diastólica da artéria pulmonar e a pressão de oclusão da artéria pulmonar; ou seja, a pressão arterial pulmonar acompanha a elevação da pressão do átrio esquerdo proporcionalmente.

Alguns pacientes, porém, apresentam elevações da pressão arterial pulmonar até então chamadas de desproporcionais, portanto, não compatíveis com o aumento da pressão no átrio esquerdo. Nestes casos, em que

Quadro 3 – HAP associada a doença cardíaca congênita.

1. Síndrome de Eisenmenger

Inclui todos os defeitos intra ou extracardíacos que causam *shunt* sistêmico-pulmonar com progressiva elevação da RVP e inversão da direção do *shunt* ou *shunt* bidirecional. Comumente leva à cianose, eritrocitose e envolvimento de outros órgãos

2. *Shunt* esquerdo-direito

Apesar de haver defeitos moderados a grandes e de haver *shunt* sistêmico-pulmonar, a elevação da RVP não é importante o suficiente para progredir com síndrome de Eisenmenger. Habitualmente não há cianose

- corrigível
- não corrigível

3. HAP coincidente com cardiopatia congênita

Nessa situação, ocorre elevação importante da RVP (não devida ao defeito cardíaco, habitualmente pequeno).

Quadro clínico semelhante a HAPi e a correção desse defeito está contraindicada com o risco de piora clínica importante

4. HAP pós-operatória

Doença que pode se desenvolver imediatamente após a correção cirúrgica do defeito ou evoluir com meses e anos

há aumento do gradiente transpulmonar, considera-se existir um componente pré-capilar associado ao componente pós-capilar resultante da disfunção ventricular esquerda^(43, 44). A caracterização destes perfis hemodinâmicos distintos é importante para o desenvolvimento de estudos clínicos bem desenhados para cada um deles. Por ora, nenhum estudo com medicações específicas para hipertensão pulmonar se mostrou efetivo nessa população de pacientes.

3. HIPERTENSÃO PULMONAR CAUSADA POR DOENÇA PULMONAR E/OU HIPÓXIA

Classifica-se nesse grupo quando há uma relação direta entre a presença de doença do parênquima pulmonar e/ou hipóxia com a hipertensão pulmonar. Desta forma, todas as doenças pulmonares são consideradas potenciais causas, tais como a doença pulmonar obstrutiva crônica, a doença intersticial pulmonar, doenças respiratórias relacionadas ao sono, hipoventilação alveolar, exposição crônica a altas altitudes (baixas pressões parciais de oxigênio), fibrose cística, bronquiectasias crônicas e a presença combinada de fibrose-enfisema (doença com componente obstrutivo e restritivo)⁽⁴⁵⁾. Nesse último subgrupo, a prevalência de hipertensão pulmonar é particularmente importante, podendo chegar a cerca de 50%⁽⁴⁶⁾. Assim como nas hipertensões pulmonares associadas à cardiopatia, nas causadas por doença pulmonar ou hipoxemia ainda não há estudos que estabeleçam o benefício do tratamento específico.

4. HIPERTENSÃO PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÔNICA

A epidemiologia da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica não é tão bem definida. Estima-se que até 4% dos pacientes que tiveram tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo possam desenvolver tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo^(47,48).

Todos os pacientes com suspeita ou confirmação diagnóstica de tromboembolismo pulmonar crônico devem ser referenciados para centros especializados a fim de se avaliar a possibilidade de realização de tromboendarterectomia, procedimento cirúrgico considerado curativo na grande maioria destes casos. Já os pacientes em que a cirurgia não seja possível, passam a ser candidatos ao tratamento clínico com terapia específica, com alguma eficácia já comprovada⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

5. HIPERTENSÃO PULMONAR COM MECANISMOS MULTIFATORIAIS OU NÃO ESCLARECIDOS

Esse grupo é constituído por um apanhado de formas de hipertensão pulmonar em que a elevação da PAPm se deve a etiologias multifatoriais ou não esclarecidas. A característica básica desse grupo consiste em que as etiologias têm mecanismos de desenvolvimento da hipertensão pulmonar diferentes dos da HAPI.

5.1 Alterações hematológicas

Nesse primeiro subgrupo estão incluídas as doenças hematológicas (policitemia vera, leucemia mieloide crônica, trombocitemia essencial), que têm como alguns dos mecanismos possíveis: débito cardíaco aumentado, esplenectomia (cirúrgica ou espontânea), obstrução dos capilares pulmonares por células de grandes dimensões (por exemplo, megacariócitos), tromboembolismo crônico, hipertensão porto-pulmonar e insuficiência cardíaca^(52,53). Uma modificação recente nesse grupo foi a adição das anemias hemolíticas crônicas (o exemplo mais importante é a anemia falciforme), anteriormente classificada como Grupo 1. Essa mudança se deve ao fato de essas doenças apresentarem mais de um motivo para desenvolver hipertensão pulmonar e às características histopatológicas, hemodinâmicas e de resposta ao tratamento específico diferentes da HAP⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

5.2 Doenças sistêmicas

Esse grupo é constituído por doenças sistêmicas que aumentam o risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar. A sarcoidose é um exemplo, podendo levar ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar através de vários mecanismos: doença intersticial fibrosante e hipoxemia, linfadenomegalias mediastinais comprimindo a artéria pulmonar e seus ramos, infiltração e destruição do leito vascular pelos granulomas característicos da doença^(57,58). A histiocitose de células de Langerhans também pode levar à doença intersticial fibrosante e hipoxemia, mas existe outro mecanismo devido à alteração direta do leito vascular que gera hipertensão pulmonar mesmo em paciente com pouco acometimento intersticial pulmonar^(59,60). Outras doenças sistêmicas mais raras e com menor risco de desenvolver HP e mecanismos ainda desconhecidos: linfagioleiomiomatose⁽⁶¹⁾, neurofibromatose tipo 1^(62,63) e vasculites ANCA-mediadas⁽⁶⁴⁾.

5.3 Distúrbios metabólicos

Engloba as alterações e doenças metabólicas que representam fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar com mecanismos diversos. Algumas doenças de depósito devido à falta de enzimas, como a deficiência de glicose-6-fosfatase⁽⁶⁵⁾ e a doença de Gaucher^(66,67), assim como as tireoidopatias, tanto hiper como hipotireoidismo^(68,69), representam esse grupo.

5.4 Outros

Este último subgrupo constitui uma miscelânea de condições em que pode haver desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Obstrução arterial por crescimento tumoral primário dos vasos (mais comumente, sarcoma de artéria pulmonar)⁽⁷⁰⁾ ou ainda por embolização metastática de tumores (por exemplo, carcinoma de mama, pulmão e gástrico). A mediastinite fibrosante, mais comumente relacionada a infecções prévias por um fungo (*Histoplasma capsulatum*), leva à hipertensão pulmonar por compressão dos vasos mediastinais⁽⁷¹⁾. Em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise há longo período de tempo, também podemos identificar hipertensão pulmonar devido a diversos mecanismos (desarranjo hormonal e metabólico, débito cardíaco aumentado e disfunção cardíaca)^(72,73).

Em resumo, a classificação atual da hipertensão pulmonar ainda se mostra robusta e abrangente. Esse sistema representou um avanço significativo por permitir o desenvolvimento de ensaios clínicos em grupos mais homogêneos de pacientes. Há ainda diversas limitações desse sistema a serem consideradas no futuro, como, por exemplo, a necessidade de melhor enfatizar os grupos com maior prevalência de hipertensão pulmonar. Ainda assim, a classificação adequada dos pacientes com hipertensão pulmonar é o que permite hoje o uso adequado das alternativas terapêuticas existentes, com base nas evidências científicas disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: An update. *Jornal Brasileiro de Pneumologia: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2010;36:795-811.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M,

Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jais X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-63.

3. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Clerson P, Cordier JF, Simonneau G, Humbert M. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1940-6.
4. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:5S-12S.
5. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-41.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S43-54.
7. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd JE, Newman JH, Phillips JA, 3rd, Soubrier F, Trembath RC, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S32-42.
8. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szwedczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC. Mutations of the *tgf-beta* type ii receptor *bmpr2* in pulmonary arterial hypertension. *Human Mutation*. 2006;27:121-32.
9. Thomson JR, Machado RD, Pauculo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, Ward K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Newman J, Wheeler L, Higenbottam T, Gibbs JS, Egan J, Crozier A, Peacock A, Allcock R, Corris P, Loyd JE, Trembath RC, Nichols WC. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding *bmpr-ii*, a receptor member of the *tgf-beta* family. *J Med Genet*. 2000;37:741-5.
10. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, Abdalla SA, Rowell J, Machado RD, Elliott CG, Robbins IM, Olschewski H, McLaughlin V, Gruenig E, Kermeen F, Halme M, Raisanen-Sokolowski A, Laitinen T, Morrell NW, Trembath RC. Molecular and functional analysis identifies *alk-1* as the predominant

- cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2003;40:865-71.
11. Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, Humbert M. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2004;59:446-8.
 12. Austin ED, Ma L, LeDuc C, Berman Rosenzweig E, Borczuk A, Phillips JA, 3rd, Palomero T, Sumazin P, Kim HR, Talati MH, West J, Loyd JE, Chung WK. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circulation. Cardiovascular Genetics.* 2012;5:336-43.
 13. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, Germain M, Tregouet DA, Borczuk A, Rosenzweig EB, Girerd B, Montani D, Humbert M, Loyd JE, Kass RS, Chung WK. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:351-61.
 14. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, Jais X, Yaici A, Le Pavec J, Parent F, Herve P, Soubrier F, Sitbon O, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: Report of 109 cases. *Eur Respir J.* 2008;31:343-8.
 15. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Tiev KP, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A french nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3792-800.
 16. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: Application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1088-93.
 17. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3522-30.
 18. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: Transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1074-84.
 19. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groote P, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillemin L, Hattron PY. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2007;34:1005-11.
 20. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillemin L, Kahan A, Cabane J, Frances C, Lamblin N, Diot E, Patat F, Sibilia J, Petit H, Cracowski JL, Clerson P, Humbert M, Itiner AIRSI. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:31-6.
 21. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K, Karvounis H, Dimitroula H, Koliakos G, Karamitsos T, Parcharidou D, Settas L. Early detection of cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography: Relationship with neurohormonal activation and endothelial dysfunction. *J Rheumatol.* 2010;37:993-9.
 22. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, Guillemin L, Kahan A, Allanore Y. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1803-9.
 23. Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol.* 2002;29:282-7.
 24. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008;58:521-31.
 25. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: Analytic review of 131 cases. *Chest.* 2000;118:1133-41.
 26. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jais X, Camara B, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:92-8.
 27. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB, Committee ERSTFP-HVDS. Pulmonary-hepatic vascular disorders (phd). *Eur Respir J.* 2004;24:861-80.
 28. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 2012;33:17-25.
 29. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. Portopulmonary hypertension: A report from the US-based REVEAL registry. *Chest.* 2012;141:906-15.
 30. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, Jais X, Yaici A, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Portopulmonary hypertension: Survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:637-43.

31. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19:1845-55.
32. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115:163-72.
33. dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, Humbert M, Souza R. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:715-20.
34. Mauad T, Pozzan G, Lancas T, Overbeek MJ, Souza R, Jardim C, Dolhnikoff M, Mello G, Pires-Neto RC, Bernardi Fdel C, Grunberg K. Immunopathological aspects of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Infect*. 2014;68:90-8.
35. Hovnanian A, Hoette S, Fernandes CJ, Jardim C, Souza R. Schistosomiasis associated pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract*. 2010;25-8.
36. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, Farias A, Tsutsui J, Terra-Filho M, Humbert M, Souza R. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009;119:1518-23.
37. Fernandes CJ, Dias BA, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza S, Suesada M, Breda AP, Souza R. The role of target therapies in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141:923-8.
38. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jais X, Darteville P, Maitre S, Capron F, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease: Clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine*. 2008;87:220-33.
39. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009;33:189-200.
40. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, Capron F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2006;27:108-13.
41. Barnett CF, de Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin*. 2012;8:447-59.
42. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:233-41, x.
43. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1011-6.
44. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie N, Ghio S, Gibbs JS, Martinez F, Semigran M, Simonneau G, Wells A, Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D100-8.
45. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:189-94.
46. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, Cordier JF, Germ"O" P. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35:105-11.
47. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:564-7.
48. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Illiceto S, Prandoni P, Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study G. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
49. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, Sheares KK, Hughes R, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134:229-36.
50. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ, Bosentan Effects in iNopEtable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study G. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Benefit (bosentan effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2127-34.
51. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C, Group C-S. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
52. Nand S, Orfei E. Pulmonary hypertension in polycythemia vera. *Am J Hematol*. 1994;47:242-4.
53. Jais X, loos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, Fadel E, Darteville P, Simonneau G, Humbert M. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2005;60:1031-4.

54. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012;39:112-8.
55. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA*. 2012;307:1254-6.
56. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, Habibi A, Bennani S, Savale L, Adnot S, Maitre B, Yaici A, Hajji L, O'Callaghan DS, Clerson P, Girot R, Galacteros F, Simonneau G. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011;365:44-53.
57. Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, Barrett AB, Lower EE. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung*. 2006;23:108-16.
58. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: The importance of hemodynamic evaluation. *Chest*. 2010;138:1078-85.
59. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, Sitbon O, Herve P, Duroux P, Simonneau G. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis x. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:216-23.
60. Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorf-muller P, Simonneau G, Humbert M, Tazi A. Pulmonary langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: Clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest*. 2012;142:1150-7.
61. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: An echocardiographic study. *Chest*. 2007;132:1573-8.
62. Montani D, Coulet F, Girerd B, Eyries M, Bergot E, Mal H, Biondi G, Dromer C, Hugues T, Marquette C, O'Connell C, O'Callaghan DS, Savale L, Jais X, Dorf-muller P, Begueret H, Bertoletti L, Sitbon O, Bellanne-Chantelot C, Zalcman G, Simonneau G, Humbert M, Soubrier F. Pulmonary hypertension in patients with neurofibromatosis type i. *Medicine*. 2011;90:201-11.
63. Engel PJ, Baughman RP, Menon SG, Kereiakes DJ, Taylor L, Scott M. Pulmonary hypertension in neurofibromatosis. *Am J Cardiol*. 2007;99:1177-8.
64. Launay D, Souza R, Guillevin L, Hachulla E, Pouchot J, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in anca-associated vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung*. 2006;23:223-8.
65. Humbert M, Labrune P, Sitbon O, Le Gall C, Callebert J, Herve P, Samuel D, Machado R, Trembath R, Drouet L, Launay JM, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension and type-i glycogen-storage disease: The serotonin hypothesis. *Eur Respir J*. 2002;20:59-65.
66. Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in gaucher's disease. *Lancet*. 1998;351:1544-6.
67. Fernandes CJ, Jardim C, Carvalho LA, Farias AQ, Filho MT, Souza R. Clinical response to sildenafil in pulmonary hypertension associated with gaucher disease. *J Inher Metab Dis*. 2005;28:603-5.
68. Silva DR, Gazzana MB, John AB, Siqueira DR, Maia AL, Barreto SS. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *J Bras Pneumol*. 2009;35:179-85.
69. Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest*. 2007;132:793-7.
70. Grazioli V, Vistarini N, Morsolini M, Klersy C, Orlandoni G, Dore R, D'Armini AM. Surgical treatment of primary pulmonary artery sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Sep 26. [Epub ahead of print.]
71. Mathisen DJ, Grillo HC. Clinical manifestation of mediastinal fibrosis and histoplasmosis. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:1053-1057. discussion 1057-8.
72. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, Reisner SA. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2003;123:1577-82.
73. Bozbas SS, Akcay S, Altin C, Bozbas H, Karacaglar E, Kanyilmaz S, Sayin B, Muderrisoglu H, Haberal M. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41:2753-6.

Cite este artigo como: Prada LFL, Vitório PK, Souza R. Classificação da hipertensão pulmonar. *Rev Paul Reumatol*. 2014;13(2):6-15.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.



Enbrel® | PFS
etanercepte

20 anos
de experiência¹

MAIS LONGO HISTÓRICO DE DADOS DE SEGURANÇA E EFICÁCIA¹⁻¹⁰ NOS TRATAMENTOS DE:

- **Artrite Reumatoide¹, Espondilite Anquilosante¹ e Artrite Idiopática Juvenil¹ – resposta clínica rápida e sustentada em estudo de até 4 anos.^{1,11-13}**
- **Psoríase^{1*} e Artrite Psoriásica¹ – tratamento eficaz e seguro.^{14,15}**

Referências bibliográficas: 1) Bula de Enbrel® PFS. 2) Bula de Remicade®. 3) Bula de Humira®. 4) Bula de Stelara®. 5) Bula de Simponi®. 6) Bula de Cimzia®. 7) Bula de Actemra®. 8) Bula de Mabthera®. 9) Bula de Orencia®. 10) Yamauchi PS, Gindi V, Lowe NJ. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept: practical considerations on monotherapy, combination therapy, and safety. *Dermatol Clin*. 2004 Oct;22(4):449-59. 11) Davis J C, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:346-352. 12) Davis J C, et al. Reduction in health related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2005;53:494-501. 13) Gorman J D, et al. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1349-56. 14) Siegfried EC, et al. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Nov;63(5):769-74. 15) Sterry W, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010 Feb 2;340:c147.

Enbrel®/Enbrel® PFS (etanercepte). Indicações: adulto: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase em placas. Pediátrico: artrite idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (4-17 anos) e psoríase em placas (8-17 anos). **Contraindicações:** hipersensibilidade ao etanercepte ou a qualquer componente da fórmula do produto. Pacientes com infecção localizada ou generalizada, crônica ou ativa, ou em risco de desenvolvê-la. **Advertências e Precauções:** foram relatadas reações alérgicas associadas ao Enbrel®/Enbrel® PFS. Caso ocorra, descontinuar imediatamente a medicação. Imunossupressão: terapia anti-TNF pode comprometer a defesa do hospedeiro contra infecções e doenças malignas. No período pós-comercialização há relatos de doenças malignas em diversos órgãos, mas ainda não se sabe qual o impacto do tratamento com etanercepte sobre o desenvolvimento e a progressão das malignidades e infecções ativas e/ou crônicas. Há relatos de câncer de pele melanoma e não melanoma com antagonistas de TNF. Exame de pele periódico recomendado. Reações hematológicas: casos incomuns de trombocitopenia, raros de pancitopenia e muito raros de anemia aplásica, alguns evoluindo para óbito. Cautela em pacientes com história progressiva de discrasia sanguínea. Procurar aconselhamento médico imediato caso desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecções durante o tratamento. Discrasias confirmadas, etanercepte deve ser descontinuado. Enbrel®/Enbrel® PFS pode estar associado à formação de anticorpos autoimunes. Não administrar concomitantemente vacinas com microrganismos vivos. Atualizar cartão vacinal de acordo com normas locais antes do início da terapia. Eventos neurológicos: relatos raros de distúrbios desmielinizantes, porém não se sabe qual a relação causal com etanercepte. Recomenda-se avaliação da relação risco/benefício ao prescrever este medicamento a pacientes com doença desmielinizante ou com risco aumentado de desenvolvê-la. Distúrbios cardíacos: relatos pós-comercialização de piora da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes. Embora não conclusivos, dados de estudo clínico sugerem possível tendência à piora da ICC com etanercepte. Recomenda-se cautela nesses pacientes. Infecções: avaliar pacientes para infecções antes, durante e depois do tratamento com Enbrel®/Enbrel® PFS. Tuberculose (TB): antes do início da terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS, o paciente deve ser avaliado para infecção ativa ou latente. A profilaxia de TB latente deve ser iniciada antes da terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS seguindo diretrizes locais. Havendo TB ativa, o Enbrel®/Enbrel® PFS não deve ser iniciado. Não se sabe se a terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS aumenta esse risco. Reativação da Hepatite B: relatada reativação do vírus da hepatite B (HBV) em portadores crônicos usando terapia anti-TNF. Cautela no uso do etanercepte em portadores do HBV. Monitorar sinais e sintomas de infecção ativa pelo HBV. Hepatite C: relatos de piora embora sem estabelecer relação causal com o etanercepte. Não recomendado em conjunto com tratamento de hepatite alcoólica. Hipoglicemia: relatada em associação com tratamento para diabetes. Gravidez: ainda não se estabeleceu o uso seguro de Enbrel® durante a gravidez. Lactação: optar entre descontinuar a amamentação ou descontinuar Enbrel® durante lactação. Pediátrico: não usar em menores de 4 anos. Idosos: não necessita ajuste posológico específico. Dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos sobre este tipo de efeito. **Gravidez:** categoria de Risco B: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Reações adversas:** adulto: reação no local da injeção com eritema, prurido, dor, edema, hemorragia e hematoma. Infecção do trato respiratório superior, infecções por bactérias, microbactérias, vírus, fungos e parasitas (incluindo protozoários). Infecções oportunistas também foram relatadas (incluindo a listeriose e legionelose). Doenças malignas. Reações muito comuns: infecções (incluindo infecções do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções da pele). Comuns: reações alérgicas, autoanticorpos, febre, prurido. Incomuns: infecções sérias (incluindo pneumonia, celulite, artrite séptica, seps e infecção parasitária), urticária, rash cutâneo, psoríase, vasculite sistêmica (incluindo vasculite ANCA positiva), uveíte, esclerite, trombocitopenia, doença pulmonar intersticial, câncer de pele não melanoma. Raras: tuberculose, infecções oportunistas (incluindo fúngica invasiva, infecções bacterianas e microbacterianas atípicas e Legionela), reação anafilática, convulsões, evento desmielinizante do SNC, neurite óptica, mielite transversa, vasculite cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, lúpus cutâneo, lúpus discoide, síndrome do tipo lúpus, anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, elevação de enzimas hepáticas, hepatite autoimune, melanoma, piora da ICC. Muito raras: anemia aplásica, necrólise epidérmica tóxica. Não conhecidas: listeriose, reativação da hepatite B, carcinoma de célula de Merkel, síndrome de ativação de macrófagos. Presença de anticorpo antinuclear, anti-DNA e anticardiolipina. **Pediatria:** eventos semelhantes aos observados em adultos. Relato de dois casos de varicela e quatro casos de síndrome de ativação de macrófagos na AIJ. **Interações:** não recomendado uso de Enbrel®/Enbrel® PFS com anakinra e abatacepte. Uso concomitante de sulfassalazina pode se associar a leucopenia de significância clínica não conhecida. Não há interações de Enbrel®/Enbrel® PFS com glicocorticóides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Não há interações farmacocinéticas com digoxina e varfarina. **Posologia:** uso em adultos (≥ 18 anos): artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica: 50 mg por semana (uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultâneas ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo). Psoríase em Placas: 50 mg por semana (uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultâneas ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo). Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial por até 12 semanas com 50 mg duas vezes por semana. Pacientes adultos podem ser tratados intermitente ou continuamente, baseados no julgamento do médico e nas necessidades individuais do paciente. Mesma posologia no retratamento. Uso pediátrico: AIJ (≥ 4 e < 18 anos): 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dose) administrada 2 vezes por semana em injeção subcutânea com intervalo de 3-4 dias entre as doses. Pacientes com 31 kg ou menos: a dose deve ser administrada em uma única injeção subcutânea uma vez por semana. Psoríase em placas (≥ 8 e < 18 anos): 0,8 mg/kg por semana (máximo 50 mg por dose) administrada 1 vez por semana durante período máximo de 24 semanas. Descontinuar caso paciente não responda após 12 semanas. Mesma dose no retratamento. A cada nova aplicação, usar local diferente a, pelo menos, 3 cm do local anterior. NÃO aplicar a injeção em áreas com pele sensível, hematoma, avermelhada ou endurecida. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MS – 1.2110.0274 (Enbrel® PFS).** Para informações completas, consulte as bulas dos produtos (ENBP01_14 e ENBPFS_12). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1.860, São Paulo – SP – CEP 04717-904. Tel.: 08000-160625. www.wyeth.com.br.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: NÃO UTILIZAR O PRODUTO EM ASSOCIAÇÃO A ANAKINRA E ABATACEPTE. CONTRAINDICAÇÃO: ENBREL® PFS (ETANERCEPTE) É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM SEPTICEMIA OU EM RISCO DE DESENVOLVER UMA SEPTICEMIA.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

* Único aprovado para psoríase pediátrica (a partir de 8 anos de idade).¹⁻⁹

Material para ser entregue exclusivamente a profissionais prescritores ou dispensadores de medicamentos.

Maio/2014.



Laboratórios Pfizer Ltda
Rua Alexandre Dumas, 1860
Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP
CEP 04717-904 - CNPJ: 46.070.868/0022-93
Copyright© Pfizer Ltda 2014
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860 - 3º andar
Chácara Santo Antônio - CEP 04717-904
São Paulo - SP
www.wyeth.com.br



Investigação diagnóstica da hipertensão pulmonar

Luciana Parente Costa Seguro⁽¹⁾, Rogerio Souza⁽²⁾

1. Médica do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)
2. Professor livre-docente, responsável pelo Grupo de Circulação Pulmonar – Divisão de Pneumologia – Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Rogerio Souza. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, n. 44, 5º andar – bloco II, CEP 054003-000, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

souza.rogerio@me.com

RESUMO

A hipertensão pulmonar faz parte das manifestações de vasculopatia nas doenças reumatológicas por diversos mecanismos. É mais frequente na esclerose sistêmica, acometendo 12% dos pacientes e sendo atualmente a sua principal causa de morte. Também pode ser encontrada em pacientes com doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) e raramente em outras doenças reumatológicas.

O rastreamento não invasivo da hipertensão pulmonar com ecocardiograma deve ser realizado em todos os pacientes com esclerose sistêmica e DMTC e em pacientes com doenças reumatológicas e sinais e/ou sintomas de hipertensão pulmonar. O diagnóstico de hipertensão pulmonar é estabelecido por meio de realização de cateterismo cardíaco direito e medida direta das pressões nas câmaras cardíacas direitas e na artéria pulmonar.

A avaliação de outras patologias pulmonares, como pneumopatia intersticial (frequente na esclerose sistêmica e na DMTC) e tromboembolismo pulmonar (frequente no LES, em especial na associação com síndrome antifosfolípide), é importante neste grupo de pacientes para a classificação (isolada ou associada) e tratamento da hipertensão pulmonar.

Devido ao pior prognóstico da hipertensão pulmonar neste grupo de pacientes, o diagnóstico precoce e correto é fundamental para o início do tratamento e melhora de sua qualidade de vida e sobrevida.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar é uma patologia progressiva associada a importante morbidade e mortalidade. É caracterizada por remodelamento vascular pulmonar com obstrução e obliteração progressiva das artérias pulmonares, levando ao aumento da resistência vascular pulmonar e progressão para insuficiência cardíaca direita⁽¹⁾.

A hipertensão pulmonar faz parte das manifestações de vasculopatia nas doenças reumatológicas por diversos mecanismos, como proliferação endotelial e remodelamento vascular, formação de trombos por coagulopatia, vasculopatia imunomediada e associação com outras patologias pulmonares, como pneumopatia intersticial⁽¹⁾. A multiplicidade de mecanismos que podem estar associados ao desenvolvimento da hipertensão pulmonar em pacientes com doenças reumatológicas faz com que a investigação diagnóstica seja de fundamental importância para a correta classificação da doença. Pacientes com doenças reumatológicas podem apresentar doença predominantemente arterial, sendo classificados, portanto, como portadores de hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1 da classificação atualmente em uso) mas também apresentam com relativa frequência disfunção ventricular esquerda (sendo classificados no Grupo 2), doenças do parênquima pulmonar (portanto classificados no Grupo 3) ou ainda doença tromboembólica crônica, que caracteriza o Grupo 4 da classificação internacional da hipertensão pulmonar. A abordagem terapêutica dos pacien-

tes classificados em cada um desses grupos é bastante distinta, daí a importância da investigação adequada dos pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar.

A hipertensão arterial pulmonar é mais frequente na esclerose sistêmica, acometendo 12% dos pacientes; é atualmente a sua principal causa de morte. Também pode ser encontrada em pacientes com doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) e raramente em outras doenças reumatológicas⁽²⁾.

A avaliação diagnóstica inclui rastreamento com ecocardiograma. Prova de função pulmonar e tomografia computadorizada de tórax são úteis para a avaliação da própria hipertensão pulmonar, bem como avaliação de outras patologias pulmonares. O diagnóstico definitivo de hipertensão pulmonar é estabelecido com a realização de cateterismo cardíaco direito e medida direta das pressões nas câmaras cardíacas direitas e na artéria pulmonar⁽³⁾.

DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é definida como pressão média da artéria pulmonar (PMAP) ≥ 25 mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ≤ 15 mmHg no cateterismo cardíaco direito, com exclusão de pneumopatia significativa, doença cardíaca esquerda e tromboembolismo pulmonar⁽³⁾.

SINAIS E SINTOMAS DE HIPERTENSÃO PULMONAR

Inicialmente, a hipertensão pulmonar é assintomática em pacientes com doenças reumatológicas. Com a progressão da doença, o exame físico dos pacientes evidenciará hiperfonese de 2ª bulha em foco pulmonar, sopros de insuficiência tricúspide ou pulmonar e sinais de insuficiência cardíaca direita como galope do ventrículo direito, refluxo hepatojugular e edema de membros inferiores. Os sintomas incluem dispneia aos esforços, fadiga, dor precordial, tontura e síncope.

Nos pacientes com esclerose sistêmica, a hipertensão pulmonar é atualmente a principal causa de morte e apresenta pior prognóstico⁽⁴⁾. A progressão para dispneia importante é mais rápida, com relatos de progressão para dependência de oxigênio em 6 a 12 meses⁽⁵⁾. Desta forma, indica-se a avaliação de hipertensão pulmonar em todos os pacientes com esclerose sistêmica, mesmo que assintomáticos, visando ao diagnóstico e tratamento precoces.

A avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar é um processo extenso que envolve a realização de di-

versos exames, a fim de que a presença da doença seja confirmada e seus principais mecanismos fisiopatológicos sejam identificados, permitindo assim a correta classificação e abordagem terapêutica da doença (Figura 1). Os principais exames realizados durante esta investigação são explorados a seguir.

ECOCARDIOGRAMA

O ecocardiograma (ECO) é o principal exame utilizado para a triagem de hipertensão pulmonar⁽⁶⁾. Deve estar incluído na avaliação de rotina de pacientes com esclerose sistêmica e DMTC.

Os parâmetros hemodinâmicos utilizados para avaliação de HP são: pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) e *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE). Além disso, achados de disfunção sistólica do ventrículo direito (VD), aumento do átrio direito e regurgitação tricúspide, associados a função normal do ventrículo esquerdo, são sugestivos de hipertensão pulmonar⁽⁶⁾.

A PSAP é a medida indireta da pressão sistólica da artéria pulmonar. No entanto, pode ser super ou subestimada devido a limitações inerentes ao operador ou ao método, visto que uma porcentagem significativa dos pacientes não apresenta janela adequada para a realização do exame. Além disso, a medida da PSAP depende do jato de regurgitação tricúspide e da pressão de átrio direito. Em até 10% dos casos, a medida da VRT não é possível, impedindo a estimativa da PSAP. Alguns estudos mostram uma significativa correlação dos achados do ECO com os valores encontrados no cateterismo cardíaco direito. No entanto, um estudo observacional no qual 65 pacientes realizaram ECO e cateterismo cardíaco direito para avaliação de hipertensão pulmonar, com uma hora de intervalo entre os exames, encontrou diferenças maiores de 10 mmHg na PSAP nos exames em 48% dos pacientes⁽⁷⁾.

Com base nessas considerações, o valor da PSAP estimada pelo ECO não deve ser utilizado para o diagnóstico de hipertensão pulmonar, mas sim na triagem dessa patologia, juntamente com a presença de dilatação e/ou disfunção de VD, considerados sinais indiretos de hipertensão pulmonar. Apesar das limitações, o ECO permanece sendo o principal exame de triagem para hipertensão pulmonar, por ser um exame não invasivo e de fácil acesso, além de ser útil para evidenciar outras manifestações cardíacas das doenças reumatológicas (como pericardite)

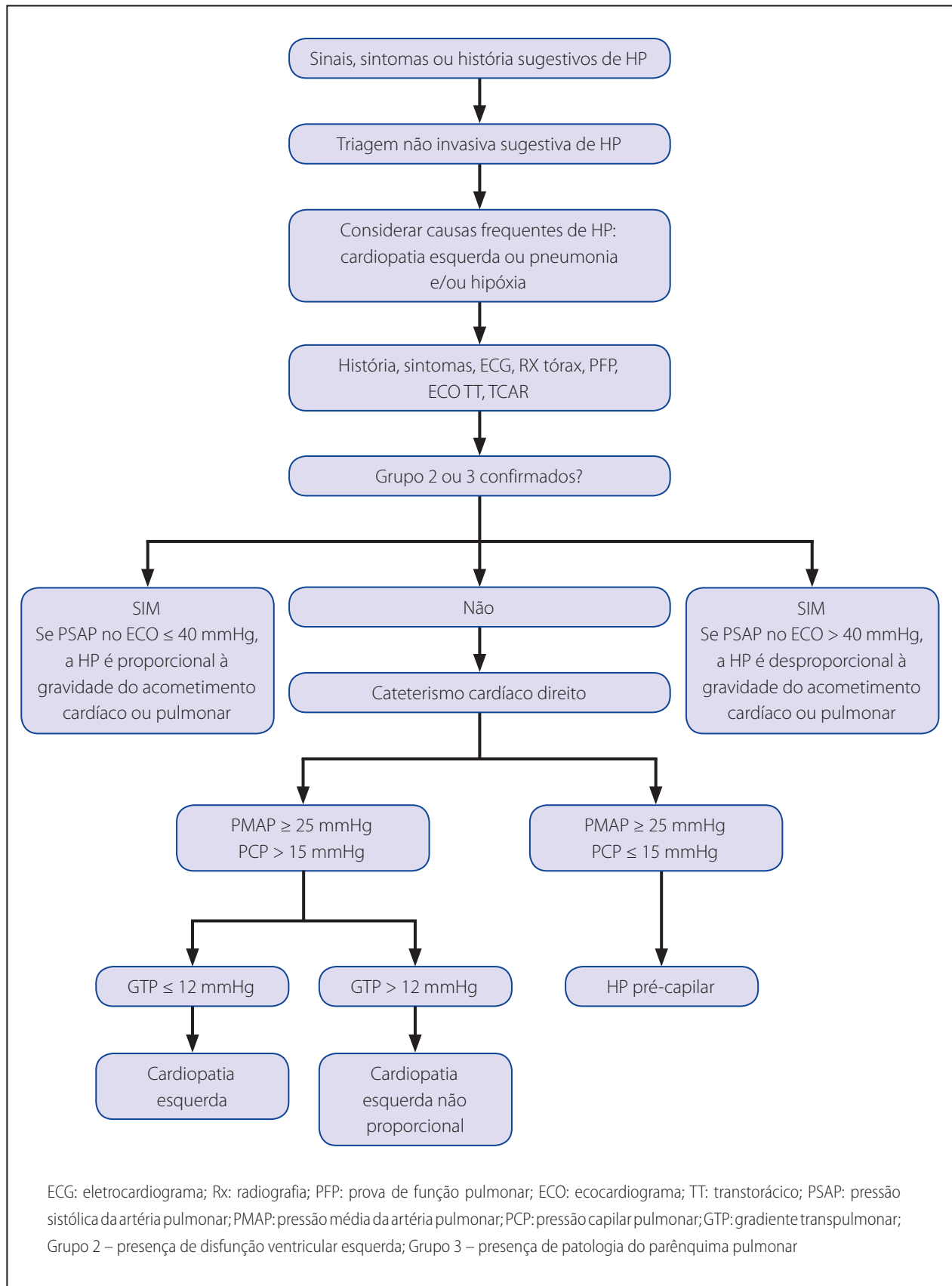


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico da hipertensão pulmonar⁽⁶⁾.

e malformações e patologias do coração esquerdo⁽⁶⁾. Além disso, a avaliação concomitante de outros parâmetros hemodinâmicos pode ajudar a melhorar a acurácia do diagnóstico de hipertensão pulmonar pelo ECO.

Alterações sugestivas de hipertensão pulmonar pelo ECO e que indicam avaliação especializada para hipertensão pulmonar^(1,6):

- PSAP > 40 mmHg em pacientes assintomáticos;
- PSAP > 35 mmHg em pacientes com sinais e/ou sintomas de hipertensão pulmonar;
- VRT \geq 2,8 m/s;
- Dilatação e disfunção de VD.

A função do VD tem papel significativo no prognóstico de pacientes com HP. O VD, em comparação com o ventrículo esquerdo, tem paredes finas e formato semilunar ou crescente, massa miocárdica significativamente menor e mais trabeculada e padrão de contração diferente, com predomínio de contração longitudinal das fibras miocárdicas. Desta forma, ferramentas para a avaliação específica da função do VD têm sido estudadas. O TAPSE calcula a medida do deslocamento do anel da válvula pulmonar em relação ao ápice do VD durante a sístole. Valores de TAPSE < 1,8 cm estão associados a disfunção de VD e sobrevida menor⁽⁸⁾.

Outras técnicas, como a comparação da área do VD entre a sístole e a diástole, chamada de *right ventricular fractional area change*, vêm sendo estudadas para a avaliação da função ventricular direita e podem vir a ser úteis em pacientes com hipertensão pulmonar⁽⁶⁾.

PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR

A prova de função pulmonar também deve ser realizada anualmente como exame de rotina em pacientes com esclerose sistêmica e DMTC, pela alta frequência de acometimento pulmonar (pneumopatia intersticial e hipertensão pulmonar).

A presença de pneumopatia intersticial deve ser suspeitada nos pacientes apresentando diminuição da capacidade pulmonar total, caracterizando, portanto, padrão ventilatório restritivo. A medida da difusão de monóxido de carbono (DLco) também é de fundamental importância na avaliação de pacientes com doenças do tecido conectivo. A doença intersticial geralmente cursa com algum grau de redução da DLco. O acometimento vascular pulmonar, associado ou não a doenças

do parênquima pulmonar, leva a diminuições ainda mais acentuadas na difusão do monóxido de carbono. Desta forma, diante da diminuição leve ou desproporcional do DLco, a presença de hipertensão pulmonar deve ser prontamente investigada.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX

A tomografia computadorizada de tórax tem papel significativo na avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. O diâmetro do tronco da artéria pulmonar está significativamente aumentado em pacientes com hipertensão pulmonar quando comparado com o de indivíduos normais e apresenta boa correlação com as medidas de pressão na artéria pulmonar⁽⁹⁾. Um grupo de autores encontrou uma especificidade de 95% para o diagnóstico de hipertensão pulmonar quando o diâmetro da artéria pulmonar é maior que 33,2 mm⁽¹⁰⁾.

Além disso, a tomografia computadorizada de tórax é importante para a avaliação de outros acometimentos pulmonares frequentes em pacientes com doença reumatológica, como pleurite, doença pulmonar intersticial e tromboembolismo pulmonar (TEP). A pneumopatia intersticial é frequente na esclerose sistêmica e na DMTC e o TEP é mais frequente no LES, em especial na associação com síndrome antifosfolípide. Avaliação de pneumopatia intersticial e TEP é importante para a classificação adequada da hipertensão pulmonar (isolada ou associada) e, consequentemente, para a definição terapêutica.

CINTILOGRAFIA PULMONAR DE INALAÇÃO/PERFUSÃO

Embora o papel da tomografia computadorizada de tórax na investigação do tromboembolismo pulmonar agudo seja bem estabelecido, com alta sensibilidade para o diagnóstico, na suspeita de tromboembolismo pulmonar crônico ele é mais limitado; a sensibilidade da angiotomografia de tórax para a detecção de doença embólica crônica é menor. Desta forma, o exame de escolha para afastar a presença de doença tromboembólica em pacientes sob investigação de hipertensão pulmonar é a cintilografia pulmonar de inalação perfusão⁽³⁾. A presença de cintilografia normal afasta a presença de doença tromboembólica pulmonar. Há que se ressaltar, contudo, que em pacientes com doença parenquimatosa pulmonar, a interpretação dos exames de cintilografia é bastante prejudicada, diminuindo assim seu papel diagnóstico; nestes casos, a tomografia passa a ser mais representativa.

CATETERISMO CARDÍACO DIREITO

O diagnóstico definitivo de hipertensão pulmonar é firmado com a medida direta das pressões das câmaras cardíacas direitas e da artéria pulmonar no cateterismo cardíaco direito.

A hipertensão pulmonar é definida por uma pressão média da artéria pulmonar (PMAP) ≥ 25 mmHg em repouso⁽³⁾.

O valor normal para a PMAP em repouso é < 20 mmHg. O significado do achado de pressões entre 20 e 25 mmHg ainda não está claro. Pacientes com esclerose sistêmica e PMAP > 17 mmHg apresentam capacidade de exercício reduzida, podendo indicar vasculopatia inicial e chamando a atenção para o fato de que PMAP < 25 mmHg pode ter significância clínica⁽¹¹⁾.

Após o diagnóstico de hipertensão pulmonar, é importante definir o perfil hemodinâmico como pré ou pós-capilar para a avaliação da provável etiologia (Quadro 1). A hipertensão pulmonar pré-capilar é definida como PMAP ≥ 25 mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ≤ 15 mmHg. Dentre as possibilidades etiológicas estão: hipertensão arterial pulmonar, hipertensão pulmonar causada por pneumopatia e tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo^(3,6).

A hipertensão pulmonar pós-capilar (PMAP ≥ 25 mmHg e POAP > 15 mmHg) pode ser causada por disfunção do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca. Neste caso, é necessário calcular o gradiente transpulmonar (GTP), que é a diferença entre a PMAP e a POAP. Quando essa diferença for ≤ 12 mmHg, o aumento da PMAP é dito passivo, causado exclusivamente pelo aco-

metimento cardíaco. Se o GTP for > 12 mmHg, o aumento da PMAP é desproporcional ao aumento da pressão no VE e, portanto, existe remodelamento vascular pulmonar ou outra causa associada para o aumento da PMAP^(3,6). Mais recentemente, foi sugerida também a utilização do gradiente entre a pressão diastólica da artéria pulmonar e a POAP. A presença desse gradiente em valores maiores que 7 mmHg em pacientes com POAP > 15 mmHg sugere a presença de componente pré-capilar associado ao componente pós-capilar evidenciado pelo aumento da POAP. Embora o papel do tratamento medicamentoso em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, portanto com componente pré-capilar puro, seja claro, os estudos das mesmas medicações em pacientes com perfil pós-capilar não evidenciaram benefício significativo, enfatizando, portanto, o papel do cateterismo na definição diagnóstica e terapêutica da hipertensão pulmonar. Nos pacientes que apresentam componentes pré e pós-capilares associados, o efeito dessas medicações é ainda menos conhecido.

Após a identificação do padrão pré-capilar, na ausência de doença parenquimatosa pulmonar e de doença tromboembólica, caracteriza-se a presença de hipertensão arterial pulmonar. Feito o diagnóstico nos pacientes com doença idiopática, realiza-se o teste agudo com vasodilatador para prever a potencial resposta clínica e hemodinâmica aos bloqueadores do canal de cálcio. Aproximadamente 8% dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática apresentam resposta positiva durante o teste agudo com vasodilatador, realizado durante o cateterismo cardíaco

Quadro 1 – Perfil hemodinâmico da hipertensão pulmonar⁽⁶⁾.

Definição	Características	Grupo clínico
HP	PMAP ≥ 25 mmHg	Todos
HP pré-capilar	PMAP ≥ 25 mmHg POAP ≤ 15 mmHg DC normal ou reduzido	1. HAP 3. HP causada por pneumopatia 4. TEPCH 5. HP com mecanismo multifatorial ou desconhecido
HP pós-capilar	PMAP ≥ 25 mmHg POAP > 15 mmHg DC normal ou reduzido	2. HP causada por doença cardíaca esquerda
Passiva (proporcional)	GTP ≤ 12 mmHg	
Reativa (desproporcional)	GTP > 12 mmHg	

HP: hipertensão pulmonar; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; DC: débito cardíaco; HAP: hipertensão arterial pulmonar; TEPCH: tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo; GTP: gradiente transpulmonar

direito, prevendo resposta sustentada ao uso de altas doses de bloqueadores de canal de cálcio. No entanto, o teste agudo não é mais recomendado em pacientes com doenças reumatológicas e HP, devido à baixa frequência de resposta positiva durante o teste agudo e também às dificuldades inerentes ao uso de altas doses de bloqueador de canal de cálcio nessa população.

OUTROS EXAMES

O eletrocardiograma (ECG) pode apresentar aumento da amplitude da onda P ($\geq 2,5$ mm na derivação DII), sinais de hipertrofia ventricular direita, bloqueio de ramo direito, desvio do eixo QRS para a direita e alterações de repolarização (*strain* de VD). A presença de desvio maior que 100° mostrou boa correlação com as medidas hemodinâmicas, mas com baixa especificidade para o diagnóstico de HP⁽⁶⁾. O ECG pode receber inicialmente o laudo como normal em até 13% dos pacientes com diagnóstico confirmado de hipertensão pulmonar por cateterismo cardíaco direito⁽¹²⁾.

A radiografia do tórax pode mostrar alargamento dos hilos (refletindo a dilatação das artérias pulmonares) e cardiomegalia. É importante também para o diagnóstico de outras doenças que podem justificar a dispnéia do paciente⁽⁶⁾.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) permite avaliar o VD de forma tridimensional e com visualização detalhada de sua morfologia⁽¹³⁾. Pacientes com hipertensão pulmonar apresentam um aumento significativo dos volumes sistólico e diastólico finais e da massa muscular do VD, assim como uma redução significativa da fração de ejeção do VD na RMC. Um grupo de autores demonstrou que a posição do septo, determinada pelo cálculo de seu deslocamento em direção ao VE, foi acurada para prever a pressão sistólica do VD⁽¹⁴⁾. A RMC permite, mesmo sem a utilização de contraste, uma ótima visualização da artéria pulmonar, sendo possível avaliar a complacência dessa e a medida de seu fluxo pela técnica de contraste de fase. A medida da complacência da AP está significativamente reduzida em pacientes com hipertensão pulmonar⁽¹⁵⁾. A RMC também tem seu papel no seguimento dos pacientes com hipertensão pulmonar. Dois estudos utilizaram RMC antes do início do tratamento e 6-12 meses após o início. Em um dos estudos, os pacientes receberam epoprostenol e, no outro, receberam bosentana. Em ambos os estudos, a melhora no teste de caminhada de seis mi-

nutos (TC6) foi significativamente relacionada com a melhora nos parâmetros de função ventricular direita detectada pela RMC^(16,17). A RMC não é um exame amplamente disponível e apresenta ainda elevado custo, mas seu papel no diagnóstico e no acompanhamento de pacientes com hipertensão pulmonar é promissor, já que permite melhor avaliação da função ventricular direita, do fluxo e do comportamento da artéria pulmonar⁽⁶⁾.

CONCLUSÃO

A hipertensão pulmonar faz parte das manifestações de vasculopatia associadas a doenças reumatológicas, sendo mais frequente na esclerose sistêmica. A avaliação diagnóstica não invasiva de triagem deve ser realizada com ecocardiograma em todos os pacientes com esclerose sistêmica e DMTC e nos pacientes com outras doenças reumatológicas que apresentem sinais e/ou sintomas sugestivos de hipertensão pulmonar. O diagnóstico definitivo exige a realização de cateterismo cardíaco direito para medida direta das pressões das câmaras direitas e da artéria pulmonar. Patologias pulmonares associadas, como pneumopatia intersticial e tromboembolismo pulmonar, são frequentes neste grupo de pacientes e devem ser avaliadas, pois influenciam diretamente o tratamento. O diagnóstico precoce e correto é fundamental para o início do tratamento e melhora da qualidade de vida e da sobrevida destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Shahane A. Pulmonary hypertension in rheumatic diseases: epidemiology and pathogenesis. *Rheumatol Int*. 2013 Jul;33(7):1655-67.
2. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, Das C, Elliot CA, Johnson M, DeSoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J, Coghlan JG. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jan 15;179(2):151-7.
3. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1219-63.

4. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4.
5. Lambova S, Müller-Ladner U. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010 Sep; 9(11):761-70.
6. Hoette S, Jardim C, Souza Rd. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010 Nov-Dec;36(6):795-811.
7. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Apr 1;179(7):615-21.
8. 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 Nov 1;174(9):1034-41.
9. Karazincir S, Balci A, Seyfeli E, Akoğlu S, Babayiğit C, Akgül F, Yalçın F, Eğilmez E. CT assessment of main pulmonary artery diameter. *Diagn Interv Radiol*. 2008 Jun;14(2):72-4.
10. Edwards PD, Bull RK, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *Br J Radiol*. 1998 Oct; 71(850):1018-20.
11. Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Scheidl S, Tröster N, Hesse C, Salmhofer W, Graninger W, Gruenig E, Rubin LJ, Olschewski H. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1; 180(9):881-6.
12. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest*. 2002 Aug; 122(2):524-7.
13. Kosiborod M, Wackers FJ. Assessment of right ventricular morphology and function. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003 Jun;24(3):245-62.
14. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, Viles-Gonzalez JF, Sulica R, Goyenechea M, Macaluso F, Fuster V, Rajagopalan S. Pulmonary hypertension: accuracy of detection with left ventricular septal-to-free wall curvature ratio measured at cardiac MR. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):63-9.
15. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, Marcus JT, Becker A, Twisk JW, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1906-12.
16. Chin KM, Kingman M, de Lemos JA, Warner JJ, Reimold S, Peshock R, Torres F. Changes in right ventricular structure and function assessed using cardiac magnetic resonance imaging in bosentan-treated patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2008 Jun 1;101(11): 1669-72.
17. Roeleveld RJ, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Bronzwaer JG, Marques KM, Postmus PE, Boonstra A. Effects of epoprostenol on right ventricular hypertrophy and dilatation in pulmonary hypertension. *Chest*. 2004 Feb;125(2):572-9.

Cite este artigo como: Seguro LPC, Souza R. Investigação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *Rev Paul Reumatol*. 2014;13(2):17-23.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Hipertensão pulmonar na esclerose sistêmica

Percival D. Sampaio-Barros

Assistente-doutor da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Coordenador da Comissão de Esclerose Sistêmica da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Coordenador do Grupo de Estudos de Esclerose Sistêmica da Liga Pan-Americana de Associações de Reumatologia (PANLAR).

Endereço para correspondência:

Disciplina de Reumatologia – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Av. Dr. Arnaldo, n. 455, 3º andar – sala 3.190, CEP 01246-903, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

pdsampaio Barros@uol.com.br

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo cuja fisiopatologia e sintomatologia clínica são caracterizadas pelo binômio fibrose-disfunção vascular. Dentre os diferentes acometimentos viscerais da doença, os pulmões ocupam o segundo lugar em frequência, somente ultrapassado pelo acometimento esofágico⁽¹⁾, e o primeiro lugar em causa de óbito⁽²⁻⁴⁾. O acometimento pulmonar pode ser expresso pela pneumopatia intersticial (PI) e pela hipertensão pulmonar (HP). A ocorrência simultânea de PI e HP é um fator de significativo mau prognóstico^(5,6).

A HP pode acometer de 5% a 50% dos pacientes com ES⁽⁷⁻¹¹⁾. A significativa diferença de prevalência entre os diferentes trabalhos está associada ao método diagnóstico da HP. Estudos mais antigos, que utilizavam somente o ecocardiograma com Doppler para estabelecer o diagnóstico de HP, revelaram valores mais altos de prevalência; na experiência do autor, este valor foi de 30% numa casuística de 95 pacientes com ES, publicada em 1995⁽¹²⁾. Já estudos mais recentes, que utilizam o ecocardiograma com Doppler como *screening* e sempre fazem o cateterismo cardíaco direito para comprovação diagnóstica, têm encontrado prevalência mais baixa; na experiência do autor, atualmente com mais de mil pacientes esclerodérmicos, a frequência da HP, utilizando-se o cateterismo cardíaco na ES, é de 7,5% (Sampaio-Barros et al., submetido para publicação).

Caracteristicamente, a HP pode se apresentar como hipertensão arterial pulmonar (HAP) isolada, HP associa-

da a PI e HP associada a doença cardíaca esquerda. A HAP isolada é mais comum em pacientes com ES forma clínica limitada com doença de longa evolução, podendo apresentar o anticorpo anticentrômero; caracteriza-se por dispneia rapidamente progressiva, e seu prognóstico está relacionado à precocidade de seu diagnóstico⁽¹³⁾. É classificada no Grupo 1 da classificação internacional de HP⁽¹⁴⁾. A HP associada a PI geralmente ocorre no curso de uma doença pulmonar intersticial, afetando pacientes tanto com ES difusa quanto ES limitada, mais frequentemente cursando com anticorpo anti-Scl 70 positivo, e tem pior prognóstico^(5,6). É classificada no Grupo 3 da classificação internacional de HP⁽¹⁴⁾. Já a HP associada a doença cardíaca esquerda, considerada como HP pós-capilar, apresenta quadro clínico indistinguível da HAP, e seu diagnóstico deve ser confirmado pelo cateterismo cardíaco. Sua prevalência na ES pode ser maior do que se imagina⁽¹⁵⁾, e sua importância clínica deve ser adequadamente demonstrada em estudos futuros⁽¹⁶⁾. É classificada no Grupo 2 da classificação internacional de HP⁽¹⁴⁾.

Na última década, o *ecocardiograma com Doppler* tem sido utilizado como importante instrumento de *screening* para a HP, triando os pacientes que serão submetidos a cateterismo cardíaco direito, considerado o padrão ouro para diagnóstico da HP. Importante estudo que deu respaldo inicial a esta estratégia é o extenso trabalho prospectivo avaliando o seguimento de cinco anos de 794 pacientes esclerodérmicos acompanhados no Royal Free Hospital, de Londres, utilizando uma

combinação de avaliação clínica, função pulmonar, ecocardiograma com Doppler e cateterismo cardíaco, estimando uma prevalência de 12% de HP na ES; a sobrevida estimada foi de 81% em um ano, 63% em dois anos e 56% em cinco anos⁽¹⁷⁾. Outro trabalho importante foi o estudo multicêntrico francês que avaliou a detecção de HAP “precoce” em 599 pacientes esclerodérmicos sem anormalidades graves na função pulmonar, utilizando o pico da velocidade de regurgitação tricúspide (> 3 m/seg ou $> 2,5$ m/seg em pacientes com dispneia sem causa aparente) ao ecocardiograma com Doppler para indicar cateterismo cardíaco direito; a prevalência da HAP foi de 7,85%, e 18 dos 33 casos suspeitos de apresentar HAP ao ecocardiograma foram confirmados pelo cateterismo cardíaco⁽⁸⁾.

O teste de função pulmonar com difusão de monóxido de carbono (CO) é outro método importante de triagem para HP em pacientes esclerodérmicos. O estudo DETECT avaliou prospectivamente pacientes esclerodérmicos adultos, sem diagnóstico prévio de HP, considerados de risco para desenvolver HP (com difusão de CO $< 60\%$ do predito), em 62 centros de 18 países na América do Norte, Europa e Ásia, entre 2008 e 2011. Dos 646 pacientes submetidos a *screening*, 466 foram submetidos a cateterismo cardíaco direito, sendo confirmada HP em 145 pacientes (31%); destes, 87 pacientes (19%) tiveram diagnóstico de HAP, 30 (6%) de HP associada a doença cardíaca esquerda e 27 (6%) de HP associada a PI⁽¹⁸⁾.

Segundo um consenso de especialistas em HAP, o teste de função pulmonar com difusão de CO e o ecocardiograma com Doppler devem ser realizados anualmente nos pacientes esclerodérmicos, e a dosagem do *peptídeo natriurético NT-pro-BNP* deve ser realizada sempre que se suspeita de HAP⁽¹⁹⁾. Estudo australiano utilizando o teste de função pulmonar com difusão de CO e a dosagem do NT-pro-BNP como *screening* para indicar ecocardiograma com Doppler e cateterismo cardíaco direito na ES, encontrou HP em 27 de 49 pacientes submetidos ao cateterismo; a sensibilidade do método foi de 94,1% e a especificidade, de 54,5%⁽²⁰⁾.

Em pacientes esclerodérmicos, a realização de *cateterismo cardíaco com exercício* tem contribuído de maneira importante no diagnóstico mais precoce da HAP. O teste do exercício é considerado positivo quando ocorre aumento de, ao menos, 20 mmHg na pressão sistólica de

ventrículo direito. Já em 2008, Steen et al., analisando 54 pacientes esclerodérmicos com fatores de risco para HAP (difusão de CO $< 60\%$ do predito, CVF $< 70\%$ do predito e razão CVF/difusão de CO $> 1,6$) submetidos a cateterismo cardíaco direito com exercício, revelou HAP em 81% dois pacientes, sendo 19% com repouso e 62% pós exercício⁽²¹⁾.

O projeto *Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma* (PHAROS) é um estudo conduzido nos Estados Unidos com o objetivo de descobrir fatores de risco para HP na ES e definir o curso de progressão de doença em pacientes com doença vascular pulmonar estabelecida⁽²²⁾. Estudo inicial mostrou a importância do cateterismo cardíaco com exercício na caracterização da HP em pacientes com HAP “borderline”⁽²³⁾. São considerados “fatores de risco” para desenvolver HP: pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg ao ecocardiograma com Doppler; difusão de CO $< 55\%$ do predito; razão CVF/difusão de CO $> 1,6$. Estes pacientes devem ser seguidos com especial atenção, repetindo-se os exames de triagem anualmente⁽²⁴⁾.

Segundo recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para o tratamento da ES, utilizando-se o protocolo de elaboração de evidências da Associação Médica Brasileira (AMB), o tratamento da HAP na ES inclui, além da terapia convencional, o uso de três classes de medicações específicas: os análogos da prostaciclina (como o epoprostenol e a iloprost), os antagonistas dos receptores da endotelina (como a bosentana) e os inibidores da 5-fosfodiesterase (como a sildenafil)⁽²⁵⁾. Tais recomendações estão de acordo com aquelas adotadas pelo EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)⁽²⁶⁾.

A sobrevida em um ano dos pacientes com HAP na ES era de cerca de 45% antes do advento dos modernos tratamentos para a doença⁽²⁷⁾. Atualmente, houve melhora nesta sobrevida, embora ainda represente uma manifestação grave da doença. Recente revisão sistemática da literatura, analisando 2.244 pacientes esclerodérmicos com HP em 22 estudos publicados no período entre 1960 e 2012, revelou uma sobrevida de 81% em um ano, 64% em dois anos e 52% em três anos⁽²⁷⁾. Análise prospectiva de 70 pacientes com HP associada a PI mostrou uma sobrevida de 71% em um ano, 39% em

dois anos e 21% em três anos, e a evidência de que o tratamento específico para HAP não teve uma boa resposta – a deterioração progressiva na oxigenação representou um fator de mau prognóstico⁽²⁸⁾. Estudo norte-americano, avaliando a sobrevida em longo prazo de 83 pacientes com HP na ES e 120 com HAP familiar ou idiopática, revelou sobrevida de cinco anos de 51% nos pacientes esclerodérmicos, comparado a 87% nos pacientes não esclerodérmicos⁽²⁹⁾.

Concluindo, a HP na ES, a despeito de um quadro clínico semelhante, pode se apresentar como HAP isolada, HP associada a PI e HP associada a doença cardíaca esquerda. O *screening* anual para HP deve incluir a prova de função pulmonar com difusão de CO e o ecocardiograma com Doppler, também podendo ser utilizada a dosagem do NT-pró-BNP. O cateterismo cardíaco constitui o padrão ouro para detecção de HP, e alguns pacientes se beneficiam do cateterismo cardíaco com exercício. O tratamento específico da HP melhorou de maneira significativa a sobrevida dos pacientes, mas o arsenal terapêutico ainda necessita ser melhorado.

REFERÊNCIAS

1. Walker UA, Tyndall A, Czirkjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:754-63.
2. Steen VD, Medsger TA Jr. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940-4.
3. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1809-15.
4. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM, Yoshinari NH, Marques-Neto JF. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol*. 2012;39:1971-8.
5. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zisman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009;60:569-77.
6. Launay D, Humbert M, Berezne A, Cottin V, Allanore Y, Couderc LJ, et al. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Chest*. 2011;140:1016-24.
7. Azevedo ABC, Sampaio-Barros PD, Torres RM, Moreira C. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:447-54.
8. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3792-800.
9. Phung S, Strange G, Chung LP, Leong J, Dalton B, Roddy J, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J*. 2009;39:682-91.
10. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk AP, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:961-5.
11. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010;37:2290-8.
12. Sampaio-Barros PD, Leme Jr. CA, Marques-Neto JF. Valor do ecocardiograma com "Doppler" na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*. 1995;35:327-31.
13. Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: A review. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:103-24.
14. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S43-54.
15. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;42:1083-91.
16. Coghlan JG. Does left heart disease cause most systemic sclerosis associated pulmonary hypertension? *Eur Respir J*. 2013;42:888-90.
17. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1088-93.
18. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bondermann D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2013. e-pub 18 Maio.

19. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst D, et al. Recommendation for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013;65:3194-201.
20. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R193.
21. Steen V, Chou M, Shanmugam V, Mathias M, Kuru T, Morrissey R. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest.* 2008;134:146-51.
22. Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu 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.
23. Bae S, Saggar R, Bolster MB, Chung L, Csuka ME, Derk C, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1335-42.
24. Hsu VM, Chung L, Hummers LK, Wigley F, Simms R, Bolster M, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014. e-pub 5 Março.
25. Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Muller CS, Borges CTL, Freire EA, Maretti GB, et al. Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53:258-75.
26. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniatti I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:620-8.
27. 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.
28. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, Mathai SC, Launay D, Hummers LK, et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2456-64.
29. Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, Seibold JR, Schiopu E, McLaughlin VV. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest.* 2013;144:1282-90.

Cite este artigo como: Sampaio-Barros PD. Hipertensão pulmonar na esclerose sistêmica. *Rev Paul Reumatol.* 2014;13(2):24-27.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Hipertensão arterial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico – experiência do Centro de Atendimento Multiprofissional da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Rogério Castro Reis⁽¹⁾, Juliana Miranda de Lucena Valim⁽²⁾, Igor Bastos Polonio⁽³⁾, Flávia Cristina Navarro⁽⁴⁾, Marcelo Santin Cascapera⁽⁵⁾, Marília Souza Leão⁽⁶⁾

1. Médico assistente da Clínica de Reumatologia do Departamento de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Professor instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
2. Médica assistente da Clínica de Reumatologia do Departamento de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
3. Chefe da Clínica de Pneumologia do Departamento de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Professor instrutor da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
4. Assistente da Cardiopediatria do Departamento de Pediatria e Puericultura da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
5. Assistente da Cardiopediatria do Departamento de Pediatria e Puericultura da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
6. Fisioterapeuta pós-graduanda da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Endereço para correspondência:

GRUPO HAP – Diretoria da Pediatria (5º andar). R. Dr. Cesário Mota Júnior, n. 112, CEP 01221-012, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

roger_castroreis@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição grave e progressiva, associada a morbidade e mortalidade significativas. É uma complicação frequente dos pacientes com doença difusa do tecido conjuntivo (DDTC), ocorrendo em aproximadamente 3% a 13% desses pacientes e sendo uma das principais causas de morte neste grupo⁽¹⁾.

Os pacientes com HAP associada à DDTC são reconhecidos por desenvolverem uma doença mais grave, com maiores taxas de mortalidade dentre os subgrupos de HAP. Mesmo após a introdução da terapia com prostaciclina, antagonistas do receptor da endotelina e inibidores da fosfodiesterase-5^(2,3).

A HAP pode ocorrer na esclerose sistêmica (ES), na doença mista do tecido conectivo (DMTC), no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na polimiosite/dermatomiosite (PM/DM), na artrite reumatoide (AR) e na síndrome de Sjögren (SS), mas existem poucos estudos comparando as características clínicas e os desfechos dos pacientes com os vários tipos de DDTC-HAP⁽⁴⁾.

O foco deste artigo é a revisão da literatura sobre a DDTC-HAP com enfoque em LES e a descrição da experiência de um centro de atendimento multiprofissional para portadores de HAP em São Paulo.

EPIDEMIOLOGIA DA HAP NAS DDTC

A prevalência de HAP entre as DDTC varia de acordo com a doença de base e pode estar associada a alguns fatores de risco. Na esclerose sistêmica a prevalência varia de 7% a 27%. Encontrada sob a forma de vasculopatia isolada, mais frequentemente associada à esclerose limitada ou sobrepondo a doença pulmonar intersticial. Na DMTC e na PM/DM, a prevalência de HAP pode chegar a 60% e 25%, respectivamente. A ocorrência de HAP na AR e na SS é rara⁽⁵⁾. No LES, podemos encontrar uma prevalência que varia de 0,5% a 43%.

A grande variabilidade da prevalência da HAP depende principalmente da definição e dos métodos diagnósticos utilizados. As taxas de prevalência são mais baixas em estudos que utilizam o CCD do que naqueles que utilizam o ecocardiograma para o diagnóstico de HAP.

Em 1995, Winslow⁽⁶⁾ publicou estudo em que seguiu pacientes portadores de LES por cinco anos, encontrando uma prevalência de 43% de HAP quando avaliados por ecocardiograma. Em 2006, Chung⁽⁷⁾ publicou uma análise retrospectiva na qual o diagnóstico de HAP em 725 portadores de LES, baseado em resultados de ecocardiograma e CCD, apresentou prevalência de 11%. Em 2010, Fois⁽⁸⁾ publicou trabalho retrospectivo com seguimento de 93 pacientes pelo período de dez anos, observando prevalência de 13%, quando avaliados por ecocardiograma com *cut-off* de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) ≥ 35 mmHg.

A maior coorte de pacientes com DDTC-HAP confirmada por CCD é a de um estudo multicêntrico e observacional realizado nos EUA para caracterizar uma população contemporânea de pacientes portadores de HAP; trata-se do estudo REVEAL de 2012⁽⁹⁾. Nesta coorte, foram incluídos 2.697 pacientes, dos quais 641 com DDTC-HAP; destes, 589 tinham um diagnóstico conhecido: ES (399), LES (110), DMTC (52) e RA (28). Segundo esse estudo, os pacientes com ES-HAP parecem ter um fenótipo único, caracterizado por níveis elevados de BNP, maior pressão de átrio direito, menores valores de DLCO e menor taxa de sobrevida.

Em fevereiro de 2014, foi publicado um registro da China, CSTAR⁽¹⁰⁾. Este Estudo prospectivo, iniciado em 2010, encontrou 74 pacientes com HAP num grupo de 1.934 portadores de LES. Uma prevalência de 3,8%, quando avaliados por CCD.

PATOGÊNESE DA HAP NA DDTC

A DDTC-HAP tem sido reconhecida como um processo distinto da doença subjacente, pois parece ter uma patogênese diferente, podendo evoluir histologicamente com características indistinguíveis da hipertensão arterial pulmonar idiopática.

A maioria dos estudos sobre a patogenia da DDTC-HAP foi realizada com dados de pacientes com ES, que parece tratar-se de um processo complexo, de origem multifatorial.

Na HAP associada à ES (ES-HAP), os anticorpos anti-U3-RNP são mais frequentes e parecem desempenhar um papel na patogênese da HAP, induzindo uma hiperestimulação de moléculas de adesão e de moléculas de histocompatibilidade de classe II em células endoteliais da

artéria pulmonar, conduzindo à vasculopatia inflamatória. Já os anticorpos antitopoisomerase (SCL-70) parecem ter um efeito protetor para o aparecimento de HAP na ES.

A ES-HAP é decorrente de uma vasculopatia obliterante caracterizada pela proliferação da íntima, hiperplasia da média e fibrose adventícia. O principal precursor para o envolvimento vascular parece ser a lesão com consequentes disfunções endoteliais em um indivíduo geneticamente predisposto, embora o gatilho inicial seja desconhecido⁽¹¹⁾.

Ocorre também o aumento da endotelina-1 e tromboxano A2 juntamente com a redução do óxido nítrico e da prostaciclina, resultando em vasoconstrição dos pequenos e médios vasos pulmonares. Citocinas pró-fibróticas, tais como TGF-beta, estimulam a proliferação de fibroblastos, que, juntamente com hipóxia, resultam em remodelação com vasculopatia obliterante.

A doença intersticial pulmonar (DIP) coexistente também é um fator importante na ES-HAP. A fibrose pulmonar pode levar ao aprisionamento da vasculatura pulmonar no tecido fibrótico, somado à hipóxia, aumentando ainda mais a resistência vascular pulmonar.

PATOGÊNESE DA HAP RELACIONADA AO LES

Em pacientes com LES, o desenvolvimento de HP e sua gravidade não se correlacionam com a atividade de doença não pulmonar ou duração do LES. A HP no LES parece ser uma via final comum para alguns subconjuntos patológicos, incluindo tromboembolismo, vasculopatia e vasculite.

É bem reconhecido que os pacientes com LES podem desenvolver HP a qualquer momento durante o curso de sua doença, na maioria das vezes, nos primeiros cinco anos mas, também, pode ser uma manifestação inicial.

Mecanismos inflamatórios têm sido postulados na patogênese da HAP no LES devido à presença de macrófagos e infiltrados de linfócitos nas lesões plexiformes da HAP, associada ao LES (LES-HAP).

Já foi relatada a presença de vários autoanticorpos, como: anticorpo anticélula endotelial, anticorpos antinucleares, anticorpos antirribonucleoproteína e anticorpos antifosfolípidos, bem como mediadores imunes nas artérias pulmonares em pacientes com LES e HAP. Dessa forma, há vários artigos que justificam o benefício da terapia imunossupressora neste subgrupo de pacientes com HAP.

Entre as causas da HAP no LES podem ser incluídas a doença pulmonar tromboembólica crônica, doença intersticial pulmonar, doença veno-oclusiva e envolvimento do miocárdio.

A patogênese da HAP no LES não é clara, embora mais de um mecanismo venha sendo postulado como causa. O mais comum é a remodelação progressiva de arteríolas com proliferação de células musculares endoteliais. A lesão inicial pode ser precipitada por algum fator imunológico, mecânico ou bioquímico. A vasculopatia pulmonar, resultando no aumento da resistência vascular pulmonar, é semelhante à da HAP-ES e pode estar associada a anticorpos antirribonucleoproteína (anti-RNP) e ao fator reumatoide.

O fenômeno de Raynaud (FR) é uma característica clínica comum em pacientes com lúpus e foi observado com maior frequência em pacientes com LES-HAP.

O FR no LES é estimado em 20-25%, enquanto é observado em até 62-80% dos pacientes com LES-HAP. Esta associação entre a presença de FR e HAP no LES sugere uma correlação de que o vaso espasmo pulmonar arterial pode desempenhar um papel na patogênese da HAP no LES. Além disso, foram observados níveis elevados de endotelina-1 no LES-HAP, o que suporta esta hipótese.

Uma associação com a síndrome antifosfolípide (SAF) também já foi observada na presença de LES-HAP. No entanto, os estudos sobre a prevalência de anticorpos anticardiolipina (ACL) variam em seus resultados. A positividade destes anticorpos tem sido observada em até 68% nos pacientes com LES-HAP em comparação com 30-40% em pacientes sem HAP. Contudo, há outros estudos que observaram uma incidência semelhante entre esses grupos. A positividade destes anticorpos também tem sido detectada em pacientes com HAPI e, quando presente na HAP-LES, pode indicar maior gravidade e consequente pior prognóstico. O papel do ACL na patogênese da HAP é incerta, mas o distúrbio de coagulação e a trombose arteriolar pulmonar *in situ* têm sido sugeridos como possíveis mecanismos.

As teorias recentes têm-se centrado no efeito do ACL sobre o endotélio. A presença do ACL pode estar associada à diminuição da produção da prostaciclina e/ou sobre a hiperexpressão de endotelina-1, levando à remodelação vascular.

Vasculopatia imunomediada tem sido observada em um pequeno subconjunto de pacientes, levando à vasculite pulmonar. Em um estudo⁽¹¹⁾, um terço de pacientes com LES-HAP apresentavam vasculite cutânea e gangrena digital.

A deposição de imunocomplexos e a presença de anticorpos antiendoteliais também têm sido descritas no LES-HAP^(4,9) (Figura 1).

TRATAMENTO DA HAP NO LES

A abordagem terapêutica usada na HAP associada a todas as DDTc é baseada, principalmente, na experiência no tratamento da HAPI, assim como na HAP-ES.

Ainda no LES, assim como na DMTC, podemos usar outras formas de tratamento, como a imunossupressão, com a intenção de controlar mecanismos inflamatórios imunomediados envolvidos na fisiopatologia da HAP nessas doenças.

A imunossupressão é uma forma de tratamento empregada apenas em certas DDTc, como o lúpus e a DMTC. Considerada uma droga imunossupressora de primeira linha, a ciclofosfamida é conhecida pelo controle em outros processos de vasculite que podem atingir diversos sistemas do corpo humano, como ocorre no LES.

A dosagem de ciclofosfamida usada no tratamento da HAP é semelhante à empregada no controle das nefrites, chegando a 600 mg/m² mensalmente, com duração de 3 a 6 meses de tratamento.

Foram publicados apenas dois estudos que abordam sistematicamente o tratamento com imunossupressão para HAP-LES.

Segundo o estudo de Jais⁽¹⁴⁾, o tratamento com imunossupressão utilizado isoladamente melhora a classe funcional por período sustentado. Em uma coorte de 16 pacientes com LES ou DMTC, 8 (50%) apresentaram boa resposta, apenas com a ciclofosfamida associada a corticosteroide porém, três pacientes tiveram recidiva. Em outro estudo¹⁵, foi observada uma resposta à imunossupressão isolada, também com ciclofosfamida, em apenas 39% dos pacientes (8 dentre 28), sendo 6 (62%) portadores de LES e 3, (38%) de DMTC. Em ambos os estudos foram utilizados concomitantemente a ciclofosfamida em dosagens variadas de corticosteroides, administrados por via oral, 0,5 a 1,0 mg/kg/dia de prednisona, ou via endovenosa, 500 mg/dia de metilprednisolona, por até três dias consecutivos.

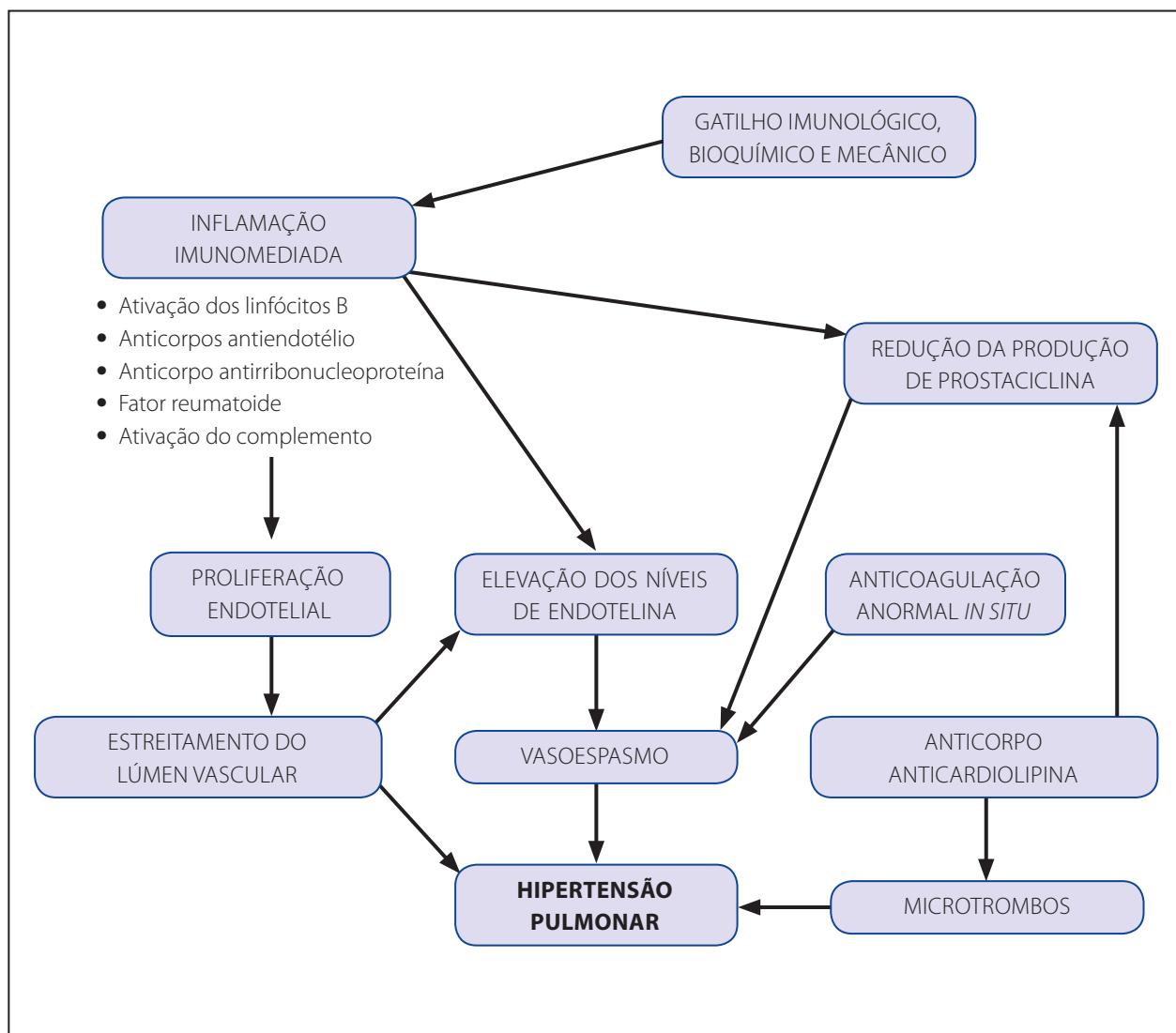


Figura 1 – Mecanismos envolvidos na patogênese da HAP-LES.

A utilização da ciclofosfamida associada aos corticosteroides não é totalmente eficaz, sendo necessária, algumas vezes, a associação a vasos dilatadores específicos ao tratamento da HAP, como prostanoides, antagonistas do receptor da endotelina e inibidores da fosfodiesterase. Devem ser associados de acordo com a piora da classe funcional, seguindo as recomendações do Guideline elaborado durante o IV Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, realizado em 2009⁽¹⁶⁾.

Desde 2007, passamos a seguir pacientes portadores de DDTC no Ambulatório Multidisciplinar de Atendimento à Hipertensão Arterial Pulmonar da Santa Casa de São Paulo, encaminhados de consultórios particula-

res da capital e interior e do Ambulatório de Reumatologia da citada entidade. Até o final de 2013, atendemos oito pacientes portadores de ES e 12 pacientes com LES. Através de revisão de prontuários, selecionamos pacientes portadores de LES que preenchiam os critérios diagnósticos definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) com diagnóstico de HAP confirmado por CCD, totalizando nove pacientes, todos do sexo feminino, submetidos ao protocolo de investigação de HAP proposto pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Nesta análise retrospectiva observamos o tempo do diagnóstico de LES até o aparecimento da HAP, caracte-

terísticas clínicas do LES, perfil sorológico, parâmetros hemodinâmicos, medidos por ecocardiograma e CCD, classe funcional inicial e final, teste de caminhada de seis minutos (TC6m) no início do tratamento e o melhor resultado durante o seguimento, tratamento com imunossupressor e tratamento específico da HAP com vasodilatadores.

Todas as pacientes receberam imunossupressão com ciclofosfamida na dosagem de 600 mg-m²/mês, pelo período de três meses. Apenas uma das pacientes a recebeu por seis meses (paciente 8), cuja dose foi dividida quinzenalmente, visando a evitar cardiotoxicidade desta droga em pacientes com comprometimento da função ventricular direita causado pela HAP. Todas receberam prednisona em doses variáveis de 0,5 a 1,0 mg/kg por dia, em período não superior a três meses, sendo reduzida rapidamente após este período, a doses baixas de 5 a 10 mg/dia.

Após a indução da imunossupressão com ciclofosfamida, sete pacientes passaram a usar a azatioprina 2,0 mg/kg por dia.

Uma das pacientes apresentou intolerância a azatioprina (paciente 3) e durante o seguimento contraiu infecção pulmonar grave, evoluindo a óbito. A paciente 9, após indução com ciclofosfamida, não obteve resposta satisfatória, sendo introduzido outro esquema imunossupressor, com micofenolato mofetil.

Foram introduzidas drogas específicas para o controle da HAP em sete pacientes – a maioria recebeu terapia combinada com bosentana 250 mg/dia e sildenafil 60/120mg/dia. Apenas a paciente 1 recebeu sildenafil isoladamente em dose progressiva até 120 mg/dia.

Todas as pacientes foram avaliadas periodicamente, realizando ecocardiograma de controle, TC6m e exames laboratoriais, para monitoração da função hepática, aproximadamente a cada oito semanas e avaliação de fundo de olho a cada seis meses a um ano.

Com esses dados elaboramos a Tabela 1.

DISCUSSÃO

Por meio desse levantamento retrospectivo de dados, pudemos avaliar a resposta positiva do tratamento com imunossupressores. Duas pacientes que receberam exclusivamente esta forma de tratamento apresentaram

resposta logo no início, tendo melhora da classe funcional e no TC6m, tornando-se assintomáticas, sem qualquer limitação em suas atividades físicas. Para elas, não houve necessidade de introdução de drogas vasodilatadoras específicas para HAP. As demais pacientes (7), precisaram de drogas vasodilatadoras, introduzidas e associadas precocemente (bosentana + sildenafil), para melhor controle dos sintomas da HAP. Com isso, apresentaram melhora na classe funcional e no TC6m.

Após a indução da imunossupressão com ciclofosfamida, as pacientes passaram a receber azatioprina como manutenção. Em razão da falta de resposta a ciclofosfamida, uma paciente recebeu micofenolato 2g/dia, por pelo menos três meses, apresentando melhora.

Atualmente, encontra-se estável e assintomática, revertendo inclusive a HAP, quando avaliada por ecocardiograma (PSAP 38 mmHg).

A introdução de imunossupressão de manutenção foi feita para evitar recidivas, a exemplo do que se faz no manejo da nefrite lúpica.

Em estudos já citados, em que os pacientes receberam exclusivamente a ciclofosfamida, observou-se recidiva em alguns destes pacientes^(15,16). Apesar de não haver estudos que apoiem a utilização de imunossupressão de manutenção, nossa experiência mostra que esta conduta foi positiva.

Em relação aos fatores preditivos de HAP neste grupo de pacientes com LES, conseguimos relacionar principalmente a presença de fenômeno de Raynaud. Apenas duas pacientes apresentavam antecedente de serosite, considerado fator de risco para HAP no LES, como publicado em estudo recente⁽¹⁰⁾.

Como descrito em literatura, a maioria das pacientes apresentava anticorpos anti-Ro e anti-RNP, considerados, também, fatores preditivos de HAP no LES.

Concluimos que o tratamento da HAP no LES é otimista quando introduzida precocemente a imunossupressão, interferindo, desta forma, nos mecanismos inflamatórios imunomediados envolvidos na fisiopatologia da HAP no LES, estabilizando sua progressão, melhorando o prognóstico e aumentando a sobrevida destes pacientes, diferentemente do que acontece na HAP associada à ES, em que a imunossupressão não mostra qualquer benefício no controle de sua progressão.

Tabela 1 – Seguimento de pacientes portadores de HAP-LES do Ambulatório de HAP da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9
Característica clínica	Art**, Cut*** Hematológico*	Art**, Cut*** F. Raynaud	Art**, Cut*** Serosite	Cut***, F. Raynaud, Hematológico*	Art**, Cut*** (DIP)	Art**, Cut*** Renal**** Serosite	Art**, Cut*** F. Raynaud	Art**, F. Raynaud Vasculite Cut.	Art**, F. Raynaud Renal****
Perfil sorológico	Anti-DNA Anti-RO Anti-SM	Anti-RNP Anti-RO Anti-DNA	/	Anti-RO Anti-SM	Anti-RNP Anti-SM Anti-RO	Anti-DNA	Anti-RO Anti-RNP	Anti-RNP Anti-SM	Anti-DNA Anti-SM Anti-RNP Anti-RO Anti-LA
Δ doença	4 anos	6 anos	7 anos	6 meses	1 ano	15 anos	5 anos	6 anos	4 anos
PAP (M)	66	41	56	42	45	60	55	62	46
PSAP	88	64	75	60	83	90	73	81	62
Classe funcional inicial	III	II	III	III	III	III	III	III	III
TC6M Inc.	384m	392m	182m	210m	216m	0m	230m	242m	208m
TC6M Fnl.	420m	442m	408m	406m	432m	443m	418m	420m	420m
Classe funcional final	I	II	I	I	I	I	I	I	I
Tratamento HAP	Sildenafil 120 mg/dia	Bosentana 250 mg/dia Sildenafil 60 mg/dia	Bosentana 250 mg/dia Sildenafil 60 mg/dia	Bosentana 250 mg/dia Sildenafil 120 mg/dia	Bosentana 250 mg/dia Sildenafil 60 mg/dia	/	/	Bosentana 250 mg/dia Sildenafil 60 mg/dia	Bosentana 250 mg/dia Sildenafil 60 mg/dia
Outros tratamentos	CYC Azatioprina	CYC	CYC Azatioprina	CYC Azatioprina	CYC Azatioprina	CYC Azatioprina	CYC Azatioprina	CYC Azatioprina	CYC MMF

* Acometimento hematológico; ** acometimento articular; *** acometimento cutâneo; **** acometimento renal; CYC = ciclofosfamida; MMF = micofenolato mofetil

REFERÊNCIAS

- Shahane A. Pulmonary hypertension in rheumatic diseases: epidemiology and pathogenesis. *Rheumatol Int.* 2013;33:1655-67.
- Chatterjee S. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(1):19-37.
- Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, Mcgoon M, Badesch DB, Miller DP, Nicolls MR, Zamanian RT. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest.* 2010;138:1383-94.
- Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: A Review. *Rheum Dis Clin N Am.* 2014;40:103-24.
- Prabu A, Gordon C. Pulmonary arterial hypertension in SLE: What do we know? *Lupus.* 2013;22:1274-85.
- Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB. Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J.* 1995;129:510-5.
- Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 866-72.
- Fois E, Le Guern V, Dupuy A, Humbert M, Mouthon L, Guillemin L. Noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure in systemic lupus erythematosus: Retrospective analysis of 93 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28:836-41.
- Schreiber BE, Connolly M, Coghian JG. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Jun;27(3):425-34.
- Li M, Wang Q, Zhao J, Li Z, Ye Z, Li C, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;0:1-07.

11. Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(5):361-5.
12. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Col Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S): 62S-67S.
13. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011;140:1274.
14. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008;58: 521-31.
15. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006; 130:182-9.
16. Norifumi Nakanishi. 2009 ESC/ERS Pulmonary Hypertension Guidelines and Connective Tissue Disease. *Allergology International*. 2011;60:419-24.
17. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.

Cite este artigo como: Reis RC, Valim JML, Polonio IB, Navarro FC, Cascapera MS, Leão MS. Hipertensão arterial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico – experiência do Centro de Atendimento Multiprofissional da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. *Rev Paul Reumatol*. 2014;13(2):28-34.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

HUMIRA, experiência clínica que gera confiança.^{1,3}

10 ANOS DE DADOS DE EFICÁCIA^{1,3}

6 INDICAÇÕES
APROVADAS
NO BRASIL²

12 ANOS DE
EXPERIÊNCIA
EM ENSAIOS
CLÍNICOS¹

MAIS DE
23.000 PACIENTES
EM ESTUDOS
CLÍNICOS
GLOBAIS¹

71 ENSAIOS CLÍNICOS PUBLICADOS
NA MAIOR BASE DE DADOS
SOBRE INDICAÇÃO-CRUZADA
EM SEGURANÇA DE UM ANTI-TNF¹

HUMIRA®
adalimumabe

10 ANOS³

HUMIRA® (adalimumabe) – MS: 1.0553.0294. Indicações: Artrite reumatóide, Artrite psoriásica, Espondilite Anquilosante, Doença de Crohn, Psoríase em placas, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular. **Contraindicações:** pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto. **Advertências e Precauções:** Infecções foram relatadas graves devido a bactérias, micobactérias, fungos, vírus, parasitas ou outras infecções oportunistas. Pacientes que desenvolvem uma infecção fúngica grave são também advertidos a interromper o uso de bloqueadores de TNF até que a infecção seja controlada. O tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) não deve ser iniciado ou continuado em pacientes com infecções ativas, até que as infecções estejam controladas. Recomenda-se cautela ao uso em pacientes com histórico de infecções de repetição ou com doença de base que possa predispor o paciente a infecções. Tuberculose foram relatados casos de tuberculose incluindo reativação e nova manifestação de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (disseminada). Antes de iniciar o tratamento todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de tuberculose ativa ou inativa (latente). Se a tuberculose ativa for diagnosticada, o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) não deve ser iniciado. Se for diagnosticada tuberculose latente, o tratamento apropriado deve ser iniciado com profilaxia antituberculose. Reativação da Hepatite B: o uso de inibidores de TNF foi associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos deste vírus podendo ser fatal. Deve-se ter cautela ao administrar inibidores de TNF em pacientes portadores do vírus da hepatite B. **Eventos neurológicos:** com exacerbação de sintomas e/ou evidência radiológica de doença desmielinizante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de HUMIRA® (adalimumabe) em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso periférico ou central. **Malignidades:** foi observado maior número de casos de linfoma entre os pacientes que receberam antagonistas de TNF. Malignidades, algumas fatais, foram relatadas entre crianças e adolescentes que foram tratados com agentes bloqueadores de TNF. A maioria dos pacientes estava tomando concomitantemente imunossupressores. Casos muito raros de linfoma hepatosplênico de células T, foram identificados em pacientes recebendo adalimumabe. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e HUMIRA® (adalimumabe) deve ser cuidadosamente considerado. **Alergia:** durante estudos clínicos, reações alérgicas graves foram relatadas incluindo reação anafilática. Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração de HUMIRA® (adalimumabe) deve ser interrompida imediatamente e deve-se iniciar o tratamento apropriado. **Eventos hematológicos:** raros relatos de pancitopenia, incluindo anemia aplásica. A descontinuação da terapia deve ser considerada em pacientes com anormalidades hematológicas significativas confirmadas. **Insuficiência cardíaca congestiva:** Casos de piora da ICC também foram relatados. **Processos autoimunes:** pode ocorrer a formação de anticorpos autoimunes. Se um paciente desenvolver sintomas que sugiram síndrome Lúpus símile, o tratamento deve ser descontinuado. **Uso em idosos:** a frequência de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com HUMIRA® (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de idade. Deve-se ter cautela quando do tratamento de pacientes idosos. **Uso na gravidez:** este medicamento só deve ser usado durante a gravidez quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos ao feto. Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe). A administração de vacinas vivas em recém-nascidos expostos ao adalimumabe no útero não é recomendada por 05 meses após a última injeção de adalimumabe da mãe durante a gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Uso na lactação:** recomenda-se decidir entre descontinuar o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) ou interromper o aleitamento, levando em conta a importância do medicamento para a mãe. O aleitamento não é recomendado por pelo menos 05 meses após a última administração de HUMIRA® (adalimumabe). **Interações Medicamentosas:** *Methotrexate* não há necessidade de ajuste de doses de nenhum dos dois medicamentos. **Outras:** o uso concomitante de HUMIRA® (adalimumabe) e outros DMARDs (por exemplo, anacina e abatacepte) não é recomendado. Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente a HUMIRA® (adalimumabe). Não foram observadas interações com DMARDs (sulfasalazina, hidroxiquina, leflunomida e ouro parenteral), glicocorticóides, salicatos, antiinflamatórios não esteroidais ou analgésicos. **Reações Adversas:** infecções no trato respiratório, leucopenia, anemia, aumento de lipídeos, dor de cabeça, dor abdominal, náusea, vômito, elevação de enzimas hepáticas, rash, dor músculo-esquelética, reação no local da injeção, infecções, neoplasia benigna, câncer de pele não melanoma, trombocitopenia, leucocitose, hipersensibilidade e alergia, urticária, insuficiência renal, alterações da coagulação e distúrbios hemorrágicos, teste para autoanticorpos positivo, linfoma, neoplasia de órgãos sólidos, melanoma, purpura trombocitopênica idiopática, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, oclusão arterial vascular, tromboflebite, aneurisma aórtico, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatia intersticial, pneumonite, pancreatite, aumento da bilirrubina, esteatose hepática, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico, pancitopenia, esclerose múltipla, parada cardíaca, cicatrização prejudicada. **Reações adversas de pós comercialização:** diverticulite, linfoma hepatosplênico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino cutâneo), anafilaxia, sarcoidose, doenças desmielinizantes, acidente vascular cerebral, embolismo pulmonar, derrame pleural, fibrose pulmonar, perfuração intestinal, reativação da hepatite B, insuficiência hepática, vasculite cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, novo aparecimento ou piora da psoríase, eritema multiforme, alopecia, síndrome lúpus símile, infarto do miocárdio, febre. **Posologia:** Artrite Reumatóide, Artrite Psoriásica, Espondilite Anquilosante: a dose para pacientes adultos é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. **Doença de Crohn:** início do tratamento – Semana 0: 160 mg por via subcutânea; Semana 2: 80 mg; Manutenção do tratamento: a partir da Semana 4, 40 mg a cada 14 dias. **Psoríase:** para pacientes adultos é de uma dose inicial de 80 mg por via subcutânea, seguida de doses de 40 mg administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. **Artrite idiopática juvenil poliarticular:** para pacientes com idade superior a 13 anos é de 40 mg solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. - Rua Michigan, 735 - São Paulo - SP - CNPJ: 56.998.701/0001-16. ABBOTT CENTER: 0800 703 1050. BU13

Contraindicações/Precauções: Assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose associados ao HUMIRA® (adalimumabe). A administração concomitante de antagonistas de TNF e abatacepte tem sido associada a aumento do risco de infecções, incluindo infecções sérias, quando comparada a antagonistas de TNF isolados.

Referências Bibliográficas: 1. Burmester GR et al. Ann Rheum Dis 2012. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201244. 2. Bula do produto HUMIRA® (adalimumabe) 3. Keystone E, Van der Heijde D, Kavanaugh HA, et al. Effectiv eDisease Contro lFollowing Up to 10 Years of Treatment twith Adalimumab in Patientst with Long-Standign Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Final 10-Year Resultso f the DE019 Tria.I Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl):S1-53

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

Material destinado a profissionais da saúde prescritores.
Reprodução Proibida. Produzido em Abril/2013.

Abbott
A Promise for Life

Tratamento da HAP com enfoque nas doenças reumáticas

Carolina Montemór Soares Messina⁽¹⁾, Jaqueline Sonoe Ota Arakaki⁽²⁾, Eloara Vieira Machado Ferreira⁽³⁾

1. Pneumologista, pós-graduanda do Grupo de Circulação Pulmonar – Disciplina de Pneumologia – Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)
2. Pneumologista, doutora em Ciências. Coordenadora do Grupo de Circulação Pulmonar – Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)
3. Pneumologista, doutora em Ciências. Médica assistente do Grupo de Circulação Pulmonar e do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício – Disciplina de Pneumologia – Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Endereço para correspondência:

Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM), Disciplina de Pneumologia. Rua Botucatu, n. 740, 3º andar, sala 5, CEP 04023-062, Vila Clementino, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

eloaravmf@yahoo.com.br

A complexidade da hipertensão pulmonar (HP) exige constante esforço de especialistas para o estabelecimento de planos terapêuticos seguros e eficazes. A despeito dos avanços alcançados nos últimos 30 anos em relação ao entendimento da fisiopatologia e farmacoterapia desta condição, ela ainda está associada a mau prognóstico e reduzida sobrevida em seus portadores.

É importante ressaltar que, no contexto das doenças reumáticas autoimunes (DRAI), a HP pode não ser somente relacionada à doença da vasculatura pulmonar propriamente dita, como ocorre na hipertensão arterial pulmonar (HAP), mas também ser desencadeada por outros mecanismos fisiopatológicos envolvendo doenças cardíacas esquerdas (HP pós-capilar), fibrose pulmonar e/ou embolia pulmonar crônica (ambas HP pré-capilar), alocadas em outros grupos da classificação clínica da HP. Desta maneira, é fundamental o diagnóstico etiológico correto da HP, guiado pelo algoritmo de investigação diagnóstica e confirmado pelo cateterismo cardíaco direito, para que o tratamento adequado seja instituído.

O algoritmo atual do tratamento da HAP (Figura 1) está baseado nas orientações definidas no 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar⁽¹⁾, Nice 2013, dividido em três áreas principais: 1) medidas gerais, 2) terapia inicial e drogas disponíveis, 3) resposta clínica à terapia inicial, recomendações de terapia combinada e outros procedimentos adicionais.

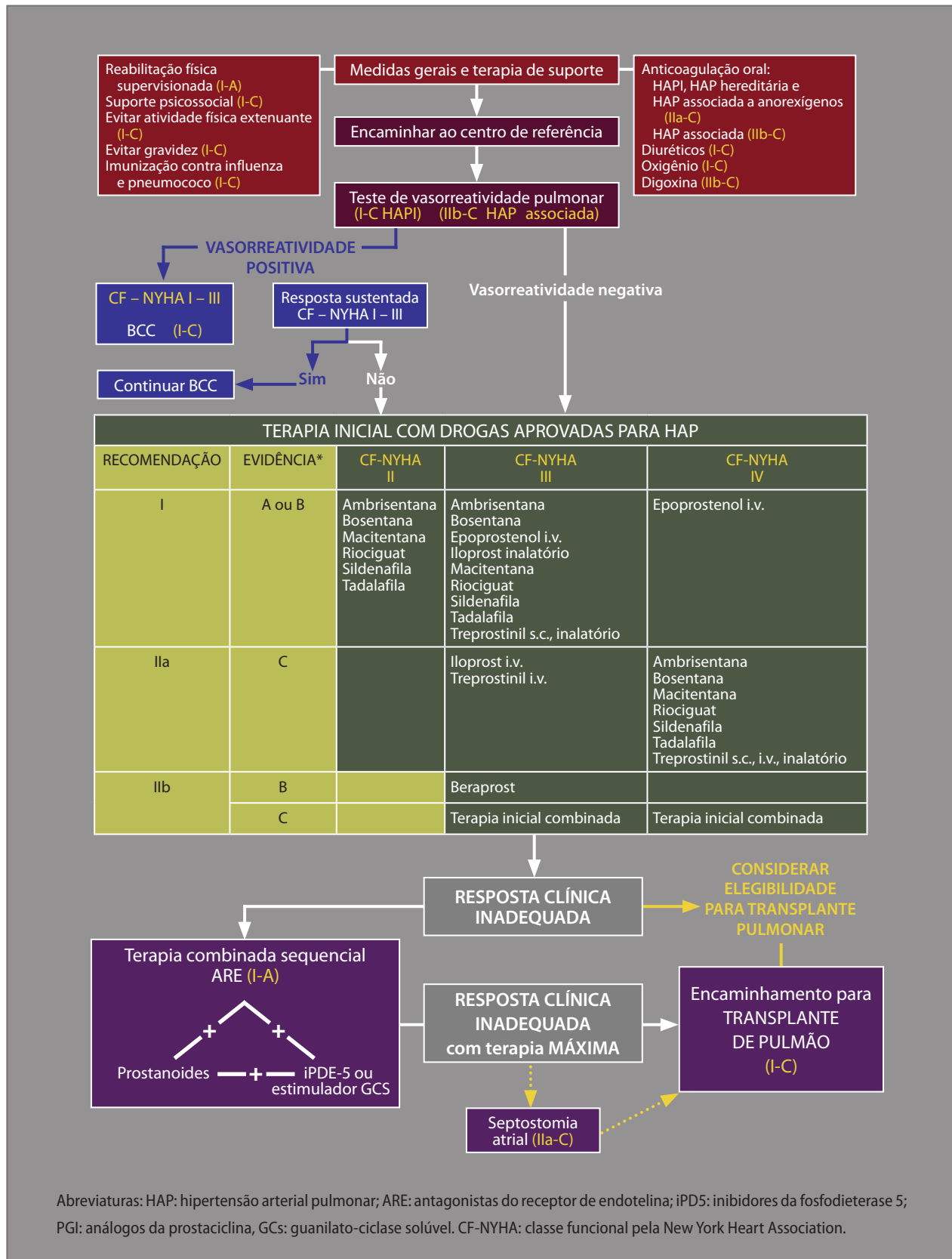
MEDIDAS GERAIS

A prescrição de *diuréticos* é indicada no controle do aumento da pós-carga do ventrículo direito ou na presença de sinais de sobrecarga de volume (edema de membros inferiores, turgência jugular, regurgitação tricúspide grave e/ou falência cardíaca direita) com o intuito de manter o paciente euvolêmico. Torna-se importante a monitorização da função renal e eletrólitos (principalmente para o potássio) para não haver risco de descompensação⁽¹⁾.

O uso de *digitálicos* é indicado para o controle de frequência cardíaca em arritmias atriais e em casos de falência cardíaca direita^(1,2,3). Existe apenas um trabalho que avaliou o efeito agudo dos digitálicos e demonstrou redução dos níveis de norepinefrina e aumento do índice cardíaco⁽⁴⁾.

A suplementação de *oxigênio* deve ser ofertada para os pacientes com dessaturação da oxi-hemoglobina em repouso ($\text{SaO}_2 < 90\%$) ou da pressão arterial parcial de oxigênio ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), justificada pelo fato de que a hipóxia estimula a vasoconstrição pulmonar⁽¹⁾.

A *anticoagulação oral* é recomendada para os indivíduos portadores de hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), a partir de achados histopatológicos de trombose microvascular, ativação do sistema de coagulação e disfunção plaquetária, sugerindo um estado pró-trombótico. Rich et al.⁽⁵⁾ compararam o uso con-



Fonte: Adaptada de Galiè N et al⁽¹⁾.

Figura 1 – Algoritmo para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar (HAP).

mitante de varfarina e bloqueadores de canal de cálcio (BCC) em pacientes com HAPI e encontraram maior sobrevivência na população anticoagulada. Com base nesse e em outros estudos, esta medida tem sido ofertada aos pacientes que não possuem contraindicação, com o objetivo de manter o *international normalized ratio* (INR) entre 1,5-2,5⁽¹⁾. Atenção maior deve ser dada aos portadores de doença hepática e esclerose sistêmica (ES), devido ao risco aumentado de sangramento do trato gastrointestinal^(6,7).

Nas DRAI o tema permanece controverso, uma vez que não foram feitos estudos randomizados e controlados que avaliem o efeito da anticoagulação na HAP associada a outras condições clínicas abrangidas no Grupo 1^(1,2,3). Olsson et al.⁽⁸⁾ analisaram os dados do registro europeu COMPERA, que comparou a sobrevivência de 1.283 pacientes diagnosticados consecutivamente com HAP. A anticoagulação foi instituída em 66% dos 800 indivíduos com HAPI e em 43% dos 483 pacientes com outras formas de HAP, tendo aumento significativo na sobrevivência em três anos no grupo HAPI ($p = 0,006$). Em contraste, naqueles com HAP associada a outras condições clínicas, não houve melhora na sobrevivência. Em outro estudo, Johnson et al.⁽⁷⁾ compararam a sobrevivência entre os grupos HAPI ($n = 33/66$ em uso de varfarina) e HAP-ES (49/98 em uso de varfarina) e a probabilidade da anticoagulação aumentar a mediana de sobrevivência em seis meses ou mais foi de 27,7% e 23,5%, respectivamente, ou seja, houve 70% de probabilidade de a varfarina não causar benefício significativo ou ser prejudicial.

Os “novos” anticoagulantes orais, incluindo inibidores diretos da trombina (dabigatrana) e inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana), surgiram como alternativas aos antagonistas da vitamina K na profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso. Seu uso é bem estabelecido em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica (quadril e joelho) e na fibrilação atrial⁽⁹⁾. A rivaroxabana também é indicada no tratamento e profilaxia da embolia pulmonar aguda⁽¹⁰⁾. Ainda não há evidências para o uso destas drogas em substituição à varfarina em pacientes com HAP.

A despeito da importância do uso de medicações de suporte, outras medidas são relevantes, como manter a orientação de não engravidar, assim como o uso de mé-

todos contraceptivos em mulheres em idade fértil. Está indicada a vacinação anual para *influenzae* e antipneumocócica a cada cinco anos. A prescrição de reabilitação ou de atividade física não extenuante foi encorajada, desde que implementadas em centros de referência em HP e sejam supervisionadas. Os indivíduos recém-diagnosticados com HAP devem ser encaminhados a centros de referência⁽¹⁾.

TERAPIA INICIAL E DROGAS DISPONÍVEIS

O tratamento inicial com terapia vasodilatadora específica está indicado somente após a confirmação diagnóstica de HAP pelo cateterismo cardíaco direito.

Bloqueadores de canais de cálcio (BCC)

Os bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, nifedipina ou anlodipino) não são considerados terapia específica para a HAP. Estão indicados exclusivamente em pacientes submetidos ao teste de vasorreatividade pulmonar, realizado durante o estudo hemodinâmico, que apresentam resposta positiva (diminuição da pressão média de artéria pulmonar (PAPm) ≥ 10 mmHg para atingir níveis inferiores a 40 mmHg e aumento ou manutenção do débito cardíaco)⁽²⁾. Este comportamento é raro e foi encontrado em 2,6% dos portadores de HAP-DRAI, sendo cada vez mais questionado o potencial benefício deste teste quando não há suspeita de HAPI⁽¹¹⁾.

Pacientes não submetidos ao teste de vasorreatividade, os não respondedores, bem como aqueles respondedores que não sustentam a resposta e progridem com deterioração clínica, devem ser medicados com terapia específica⁽²⁾.

Análogos da prostaciclina (PGI)

A prostaciclina é produzida predominantemente pelas células endoteliais e induz potente vasodilatação de todos os leitos vasculares, além do efeito adicional de inibir a agregação plaquetária, possuir atividade citoprotetora e antiproliferativa.

A desregulação desta via foi demonstrada em pacientes com HAP, com diminuição da síntese e expressão nas artérias pulmonares. Esta classe foi a primeira a ser aprovada para o tratamento específico da HAP. Existem análogos da prostaciclina para administração intravenosa, subcutânea, inalatória e oral⁽¹⁾.

Epoprostenol

O epoprostenol é uma prostaciclina sintética de meia-vida curta que deve ser administrada por via endovenosa contínua, por bomba de infusão portátil, via cateter central tunelizado. A eficácia da droga foi testada em pacientes com HAPI e HAP-ES⁽¹²⁾, promovendo melhora dos sintomas, da capacidade de exercício e dos parâmetros hemodinâmicos em ambos os grupos. Foi o único tratamento que mostrou redução da mortalidade nos indivíduos com HAPI. Os efeitos colaterais mais frequentes são dor na mandíbula, rubor facial, diarreia, náuseas e vômitos. Complicações relacionadas ao cateter, como infecção e trombose, e relacionadas ao funcionamento do equipamento também são descritas. Não está disponível para uso no Brasil e é a única droga com recomendação A para pacientes em classe funcional IV⁽¹³⁾.

Treprostinil

O treprostinil é um análogo da prostaciclina com meia-vida mais longa do que a do epoprostenol, podendo ser administrado por via subcutânea de forma contínua, sem necessidade de cateter de longa permanência. O estudo que avaliou esta droga em HAP⁽¹⁴⁾ (HAPI, HAP-DRAI e HAP associada a cardiopatia congênita) mostrou melhora da capacidade de exercício, hemodinâmica e de sintomas. Dor no local da infusão é o efeito adverso mais comum, levando à descontinuação do tratamento em 8% dos casos e limitando o aumento da dose em muitos pacientes. Esta droga também não está disponível para uso no Brasil. A administração subcutânea está bem estabelecida para o tratamento da HAP, as vias intravenosa e inalatória foram aprovadas em alguns países, enquanto a apresentação oral não está indicada nesta população.

Iloprost

O iloprost também é um análogo da prostaciclina de administração inalatória. No estudo AIR⁽¹⁵⁾ foram incluídos pacientes com HAP (HAPI, HAP-ES, HAP associada a anorexígenos) e HPTec (hipertensão pulmonar tromboembólica crônica), evidenciando melhora da capacidade de exercício, dos sintomas e da resistência vascular pulmonar em relação ao grupo controle. A medicação deve ser inalada 6-9 vezes ao dia, na dose de 2,5 a 5,0 µg/inalação (média de 30 µg/dia), que costuma ser bem tolerada apesar da baixa aderência relacionada ao grande número de

inalações. Os principais efeitos colaterais são rubor facial e dor na mandíbula. Está registrado para uso no Brasil, embora não esteja disponível comercialmente.

Antagonistas dos receptores da endotelina-1 (ARE)

A endotelina-1 (ET-1) é encontrada em maiores concentrações no tecido pulmonar e no plasma de pacientes com HAP. Entretanto, não está claro se esse aumento plasmático é causa ou consequência da HP. A ET-1 promove vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas após se ligar a um dos dois tipos de receptores específicos, A ou B. A ativação do receptor da endotelina A causa vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas, enquanto a ativação dos receptores da endotelina B promove a liberação de substâncias vasodilatadoras e antiproliferativas, como óxido nítrico e prostaciclina, que podem contrabalançar os efeitos deletérios da ET-1. Apesar das potenciais diferenças de atividade entre as duas formas de receptores de endotelina, a eficácia das drogas não seletivas ou seletivas pode ser comparada^(1,2).

Bosentana

A bosentana é um antagonista inespecífico dos receptores de endotelina A e B e foi a primeira molécula sintetizada desta classe. Tem sido bem estudada na HAP, principalmente nos pacientes com HAPI e HAP-DRAI. O estudo BREATHE-1⁽¹⁶⁾ mostrou melhora da capacidade de exercício, da classe funcional, de parâmetros hemodinâmicos e ecocardiográficos, além do tempo de piora clínica. Denton et al.⁽¹⁷⁾ avaliaram os efeitos da bosentana durante 48 semanas no tratamento de 42 pacientes com HAP-ES, cinco pacientes com HAP-LES e seis pacientes com HAP-DMTC. Como resultado, observaram melhora da classe funcional em 27% e piora em 16% da população; a sobrevida foi de 92% no período.

A administração é por via oral e a dose inicial é de 62,5 mg duas vezes ao dia por 30 dias; se bem tolerada, deve ser aumentada para 125 mg duas vezes ao dia. O aumento dos marcadores de lesão hepática é o principal efeito colateral, sendo necessária a monitorização da função hepática ao longo do tratamento, inicialmente mensais de ALT/AST e controle da anticoagulação. Se houver elevação assintomática das aminotransferases sem ultrapassar três vezes o valor normal, segue-se o tratamento. Se houver elevação entre 3-5 vezes, deve-

se reduzir ou suspender o tratamento (que poderá ser reiniciado após a normalização dos exames). Aumento de ALT/AST acima de 5-8 vezes da referência impõe suspensão imediata do tratamento e, se houver posterior normalização, considerar reintrodução da bosentana na dose inicial (62,5 mg 2 vezes ao dia). Aumentos das transaminases acima de 8 vezes o valor normal indicam suspensão da droga sem reintrodução posterior.

A administração concomitante de bosentana e varfarina leva à redução da biodisponibilidade do anticoagulante. Desta maneira, o tempo de protrombina deve ser monitorado ao longo do tratamento, podendo ser necessário o aumento da dose da varfarina para a obtenção de nível adequado de anticoagulação⁽²⁾. A bosentana está disponível para o tratamento da HAP no Brasil.

Ambrisentana

A ambrisentana é um antagonista seletivo do receptor de endotelina A. Foi avaliada em dois grandes estudos multicêntricos ARIES 1 e 2⁽¹⁸⁾, que demonstraram melhora dos sintomas, da tolerância ao esforço, da hemodinâmica e do tempo de piora clínica em pacientes com HAP e HAP-DRAI.

O uso é oral, nas doses de 5 mg ou 10 mg apenas uma vez ao dia; há baixa interação com outras drogas e não demonstrou alteração da função hepática. Também está disponível para o tratamento da HAP no Brasil.

Macitentan

A macitentan é um antagonista não seletivo dos receptores de endotelina A e B, desenvolvido a partir de uma mudança na estrutura da bosentana. Apresenta maior segurança e eficácia, com ação sustentada e penetração tecidual.

O estudo SERAPHIN⁽¹⁹⁾ avaliou seu uso em pacientes com HAP e demonstrou redução na morbimortalidade, além de melhora da capacidade de exercício. Não houve hepatotoxicidade, mas sim redução dos níveis de hemoglobina abaixo de 8 g/dl em 4,3% dos indivíduos estudados. Aprovado para o tratamento da HAP, mas ainda não está disponível no Brasil.

Via do óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) ativa a guanilato-ciclase solúvel (GCs), levando ao aumento da guanosina monofosfato cíclico

(GMPc). O GMPc tem efeito vasodilatador rápido, sendo degradado pelas fosfodiesterase-5 (PDE-5)⁽²⁾.

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5 (iPDE-5)

A inibição da PDE-5 reduz a degradação da GMPc, resultando em vasodilatação através da via NO/GMPc nos locais que expressam essa enzima. A vasculatura pulmonar expressa quantidades substanciais desta enzima, fato que motivou o estudo deste potencial benefício clínico. Como efeito adicional, a PDE-5 tem ação antiproliferativa.

Sildenafil

A sildenafil é uma droga administrada por via oral, potente e inibidora seletiva da PDE-5. Foi submetida a diversos estudos clínicos, dentre eles o SUPER-1⁽²⁰⁾ em pacientes com HAP e HAP-DRAI, evidenciando resultados positivos na capacidade de exercício, sintomas e/ou hemodinâmica. Johnson et al.⁽²¹⁾ avaliaram o uso de sildenafil por 12 semanas em 38 pacientes com HAP-ES, 19 com HAP-LES e 17 com outras DRAI. Houve aumento da distância caminhada no TC6M e melhora da classe funcional quando comparados ao grupo placebo.

A maioria dos efeitos colaterais está relacionada com a vasodilatação (cefaleia, rubor facial e epistaxe). É aprovada para o tratamento da HAP na dose de 20 mg três vezes ao dia e está disponível no Brasil.

Tadalafil

A tadalafil também é uma droga via oral inibidora seletiva da PDE-5, que deve ser administrada apenas uma vez ao dia. O estudo clínico PHIRST⁽²²⁾ demonstrou resultados favoráveis em relação à capacidade de exercício, sintomas, hemodinâmica e tempo de piora clínica com a dose de 40 mg ao dia. Os efeitos colaterais são semelhantes aos da sildenafil. Esta droga é aprovada para o tratamento da HAP no Brasil, entretanto, sua comercialização foi suspensa no início de 2014.

ESTIMULADOR DA GUANILATO CICLASE SOLÚVEL (GCs)

Os estimuladores da GCs aumentam de maneira direta a produção de GMPc e são potencialmente efetivos em condições de redução de NO. Estudos em modelos animais mostraram propriedades antiproliferativas e antirremodeladoras.

Riociguat

O riociguat possui um duplo modo de ação, atua de maneira sinérgica ao NO endógeno e também estimula diretamente a GCs, independente da disponibilidade do NO. Após o estudo clínico PATENT⁽²³⁾, foi aprovado para o tratamento de HAP e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). Ainda não está disponível no Brasil.

TERAPIA COMBINADA E OUTROS PROCEDIMENTOS

Apesar do variado arsenal terapêutico para o tratamento da HAP, uma parcela significativa dos pacientes pode evoluir sem melhora ou com piora clínica durante a monoterapia. Estudos randomizados e placebo controlados foram realizados, associando terapias com vias patológicas diferentes, mostrando que esta combinação é segura e eficaz. Os pacientes devem ser reavaliados de maneira sistemática a cada 4-6 meses, através da utilização de diversos parâmetros, tais quais a classe funcional, capacidade de exercício, índice cardíaco, pressão de átrio direito, NTproBNP (peptídeo natriurético tipo B, fração N-terminal) e dados ecocardiográficos. Se a resposta clínica for considerada inadequada, a associação de terapias deve ser considerada⁽¹⁾.

Dentre os procedimentos adicionais, destacam-se a septostomia atrial e o transplante de pulmão. A septostomia atrial por balão promove uma comunicação interatrial com fluxo direita-esquerda que descomprime as

câmaras cardíacas direitas, aumenta a pré-carga do ventrículo esquerdo e o débito cardíaco. Adicionalmente, há o aumento do transporte de oxigênio sistêmico, a despeito da dessaturação do oxigênio e redução da hiperatividade simpática. Não é recomendada em casos de falência cardíaca direita quando a pressão do átrio direito for > 20 mmHg e a saturação periférica ao repouso < 85% em ar ambiente. Deve ser indicada em casos selecionados que aguardam transplante pulmonar^(1,2).

Após o advento de terapia vasodilatadora específica, houve diminuição e retardo no encaminhamento de pacientes com HAP ao transplante de pulmão. Esta técnica permanece como uma importante opção em casos de falência da terapia medicamentosa e permanência em classe funcional III ou IV. Dados recentes demonstraram aumento na sobrevida de 52% para 75% em cinco anos e de 45% a 66% em dez anos^(1,2), encorajando esforços para a indicação precoce e precisa de tal procedimento.

TRATAMENTO DA HP-DRAI

Em muitos estudos clínicos randomizados e controlados houve a inclusão de pacientes com HAP-ES (Tabela 1) e a terapia vasodilatadora específica foi capaz de promover melhora da capacidade de exercício, dos sintomas, da distância caminhada no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e no tempo de piora clínica, mas a magnitude do efeito do tratamento é menor que na HAP⁽⁶⁾. Não houve

Tabela 1 – Estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo controlados (citados no texto) que incluíram pacientes com DRAI. Destaque para o número e diagnóstico da DRAI.

Droga	Estudo	Nº de pacientes	Nº DRAI
Epoprostenol	Badesch ⁽¹²⁾	111	111 ES
Treprostinil	Simonneau ⁽¹⁴⁾	470	90
Iloprost	AIR ⁽¹⁵⁾	203	35 ES
Bosentana	BREATHE-1 ⁽¹⁶⁾	213	80 ES/25 LES
Ambrisentana	ARIES 1 e 2 ⁽¹⁸⁾	330	103
Macintentana	SERAPHIN ⁽¹⁹⁾	742	224
Sildenafil	SUPER-1 ⁽²⁰⁾	277	38 ES/19 LES/27 outras
Tadalafila	PHIRST ⁽²²⁾	405	95
Riociguat	PATENT 1 e 2 ⁽²³⁾	443	111

Abreviaturas: DRAI: doença reumática autoimune, ES: esclerose sistêmica, LES: Lúpus eritematoso sistêmico.

benefício com a introdução de imunossupressores (IS), como ciclofosfamida e corticosteroides^(20,24).

A HP também é reconhecida em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e apresenta melhor sobrevida quando comparada a HAP-ES⁽²⁵⁾. Estudos recentes demonstraram que terapia IS endovenosa com ciclofosfamida mensal associada ou não a corticoides foi capaz de promover melhora hemodinâmica, manutenção de classe funcional I ou II até um ano após o tratamento e substituição de terapia vasodilatadora específica endovenosa por oral com pacientes com LES⁽²¹⁾. Em pacientes em classe funcional da *New York Heart Association* (CF-NYHA) I/II ou III com índice cardíaco preservado ($IC > 3,1$ L/min/m²), recomenda-se 3-6 meses de pulsoterapia com ciclofosfamida, associada ou não a glicocorticoides. Após este período, os pacientes devem ser reavaliados, uma vez que, se houver piora, a terapia específica para HAP estará indicada e os IS suspensos. Naqueles em CF-NYHA III (com $IC < 3,1$ L/min/m²) ou IV, o tratamento para HAP deverá ser iniciado, sendo questionável a associação de IS⁽²⁶⁾.

Conclui-se, portanto, que o tratamento da HAP-DRAI com terapia vasodilatadora específica está bem estabelecido na literatura. Todavia, é preciso que estejamos atentos à heterogeneidade das DRAI e às particularidades inerentes ao tratamento de cada doença. Há também o fato de que a HP associada a essa gama de condições pode se manifestar como doença vascular pulmonar (pré-capilar) ou doença relacionada ao coração esquerdo (pós-capilar), o que, neste caso, impõe tratamento direcionado à causa subjacente.

A fim de promover o diagnóstico etiológico correto e o tratamento adequado, é de suma importância que esses indivíduos sejam encaminhados a centros de referência em circulação pulmonar. O trabalho multidisciplinar, incluindo reumatologistas e pneumologistas, proporcionará melhor manejo desses pacientes nesta condição de alta complexidade.

REFERÊNCIAS

1. Galiè N, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J. Am Coll Cardiol.* 2013;62: D60-D72.
2. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;34:1219-63.
3. Sauler M, Fares WH, Trow TK. Standard nonspecific therapies in the management of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2013;34:799-810.
4. Rich S, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114:787-92.
5. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:76-81.
6. Fisher MR, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3043-50.
7. Johnson SR, et al. Warfarin in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. A Bayesian approach to evaluating treatment for uncommon disease. *J Rheumatol.* 2012;39:276-85.
8. Olsson KM, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPETE). *Circulation.* 2014;129: 57-65.
9. Fenger-Eriksen C, Münster A-M, Grove EL. New oral anticoagulants: clinical indications, monitoring and treatment of acute bleeding complications. *Acta Anaesthesiol Scand.* (2014). doi:10.1111/aas.12319.
10. Prandoni P. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: impact and implications of the EINSTEIN PE study. *Eur J Haematol.* 2012;89:281-7.
11. Humbert M, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
12. Badesch DB, 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.
13. Barst RJ, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334: 296-301.
14. Simonneau G, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
15. Olschewski H, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9.

16. Rubin LJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
17. Denton CP, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1222-8.
18. Galiè N, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
19. Pulido T, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18.
20. Galiè N, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
21. Johnson SR, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2011;20:277-86.
22. Galiè N, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
23. Ghofrani H-A, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330-40.
24. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130:182-9.
25. Condliffe R, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:151-7.
26. Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008;58:521-31.

Cite este artigo como: Messina CMS, Arakaki JSO, Ferreira EVM. Tratamento da HAP com enfoque nas doenças reumáticas. *Rev Paul Reumatol*. 2014;13(2):36-43.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Os novos tratamentos para HAP modificaram a mortalidade dos nossos pacientes?

Cristiane Kayser

*Professora afiliada, doutora da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/
Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)*

Endereço para correspondência:

R. Botucatu, n. 740, 3º andar, CEP 04023-062, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

criskayser@terra.com.br

A hipertensão pulmonar (HP) é uma das principais causas de óbito em pacientes com esclerose sistêmica (ES)⁽¹⁾. É também associada a significativa morbidade e mortalidade em outras doenças reumáticas autoimunes (DRAI), principalmente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença mista do tecido conjuntivo (DMTC)^(2,3). O advento das novas drogas para o tratamento da HAP, além de ter colocado luz sobre uma manifestação muitas vezes negligenciada, tem sido associado a uma melhora na qualidade de vida e no prognóstico destes pacientes. No entanto, os resultados ainda são controversos e muitas vezes nos perguntamos se houve uma melhora realmente significativa na mortalidade de nossos pacientes.

Até a década de 1980, o tratamento da HAP envolvia basicamente medidas de suporte e ocasionalmente bloqueadores de canal de cálcio⁽³⁾. Dados históricos das décadas de 1970 e 1980 mostram uma sobrevida em dois anos em torno de 40% em pacientes com HP associada à ES^(4,5). À medida que as novas drogas específicas para o tratamento da HAP foram sendo desenvolvidas, estudos têm mostrado melhora na sobrevida principalmente de pacientes com HAP idiopática⁽⁶⁾. Subsequentemente dados de diversos registros com pacientes com HAP tem resultado em informações importantes sobre fatores demográficos, características de diferentes subpopulações, tratamento e sobrevida desses pacientes⁽⁷⁾. Neste contexto, diversos estudos têm também avaliado fatores

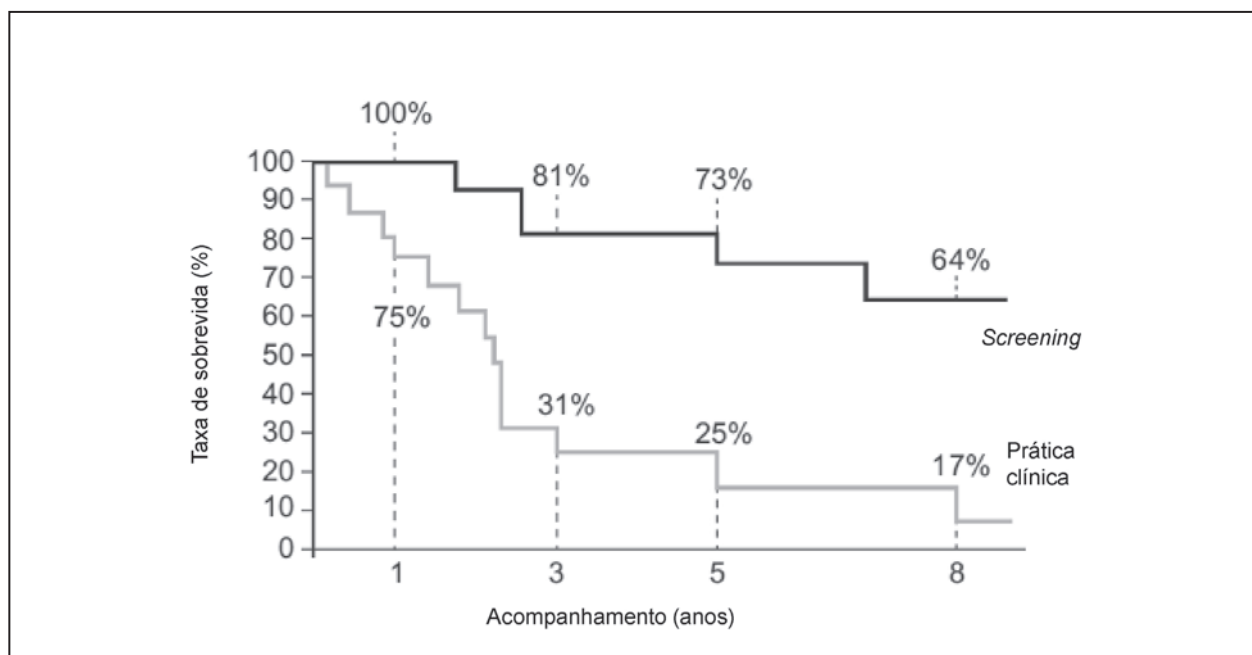
prognósticos e a sobrevida em pacientes com HAP associada às DRAIS, principalmente ES. Estudos realizados logo após o advento das novas drogas para o tratamento da HAP mostraram melhora, mesmo que discreta, da sobrevida destes pacientes. Resultados de uma coorte francesa de pacientes com HAP associada à ES, acompanhados de 2006 a 2009, mostram uma sobrevida de 1, 2 e 3 anos de 90%, 78% e 56%, respectivamente, números semelhantes aos descritos em outros estudos⁽⁸⁻¹⁰⁾. No entanto, a sobrevida de pacientes com HAP associada à ES ainda é considerada baixa, sendo menor do que em pacientes com HAP idiopática e outras DRAI. Uma meta-análise publicada recentemente não encontrou melhora significativa na sobrevida de pacientes com HAP associada à ES⁽¹¹⁾.

Entretanto, muitos estudos são difíceis de ser comparados e fatores confundidores, como a heterogeneidade das coortes, o *screening* e o diagnóstico mais precoce, e a análise de dados de coortes com casos predominantemente prevalentes, podem influenciar os resultados apresentados e tornar ainda mais complexa a análise dos dados disponíveis^(7,12). Sabe-se, por exemplo, que a sobrevida da HAP associada à ES é muito menor em pacientes com doença intersticial pulmonar (DIP) associada que em pacientes com ES e HAP isolada. A sobrevida também parece ser diferente entre os pacientes com DRAI – os pacientes com LES têm melhor prognóstico do que os pacientes com ES e DMTC⁽¹³⁾.

Dados do Reino Unido, no qual foram avaliados pacientes com HAP associada a diversas DRAI, mostraram uma sobrevida de 1, 2 e 3 anos de 78%, 58% e 47%, respectivamente, para pacientes com HAP associada à ES⁽¹³⁾. Já a sobrevida em 1 e 3 anos de pacientes com LES (78% e 74%, respectivamente) e polimiosite/dermatomiosite (100% e 100%) foi significativamente maior quando comparada aos pacientes com ES. Pacientes com DMTC tiveram uma sobrevida semelhante aos pacientes com ES (89% e 63% em 1 e 3 anos, respectivamente).

Adicionalmente, dados do registro REVEAL (The Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management), no qual foram incluídos 2.716 pacientes de 54 centros dos EUA, estão propiciando a análise de diversas variáveis em diversas subpopulações de pacientes, devido ao grande número de pacientes incluídos⁽¹⁴⁾. A análise de 641 pacientes com HAP associada a DRAI (399 com ES, 110 com LES, 52 com DMTC, e 28 com artrite reumatoide) mostrou uma sobrevida em um ano de 82% nos pacientes com ES, comparada a 94% nos pacientes com LES ($p = 0,009$), 88% nos pacientes com DMTC (NS) e 96% em pacientes com artrite reumatoide.

Devido à gravidade da doença, a identificação de fatores associados a um pior ou melhor prognóstico é de suma importância. Um fator com impacto significativo na sobrevida de pacientes com HAP associada à ES é o *screening* ativo da HAP. Estudos têm mostrado que o diagnóstico e tratamento precoces têm impacto importante na melhora clínica, hemodinâmica e na sobrevida destes pacientes^(15,16). Recentemente um estudo de M. Humbert, 2011, que comparou uma coorte de 16 pacientes com HAP associada à ES diagnosticada por *screening*/programa de detecção precoce, com uma coorte de 16 pacientes diagnosticados na prática clínica diária, mostrou que pacientes da coorte de detecção precoce possuíam doença vascular pulmonar menos avançada do que os pacientes com diagnóstico na prática clínica, demonstrado por classe funcional (CF) da NYHA/OMS menor, menor PAPm, IRVP e melhor IC no momento do diagnóstico⁽¹⁵⁾. As taxas de sobrevida em 1, 3, 5, e 8 anos foram de 75%, 31%, 25%, e 17%, respectivamente, na coorte de diagnóstico na prática clínica, comparada a 100%, 81%, 73%, e 64%, respectivamente, na coorte de detecção ($P = 0,0037$) (Figura 1). O estudo de Condliffe et al. também mostrou que pacientes com HAP associada à ES, classificados em



Fonte: Adaptada de Humbert et al.⁽¹⁵⁾.

Figura 1 – Sobrevida em oito anos a partir do diagnóstico de pacientes com ES e hipertensão arterial pulmonar (HAP) diagnosticados na prática clínica e em pacientes participantes de um programa de detecção.

classe funcional da NYHA/OMS III/IV, possuíam um risco de mortalidade duas vezes maior do que pacientes em classe funcional I/II⁽¹³⁾.

Com base nestes achados, esforços têm sido feitos visando ao diagnóstico e tratamento precoce; um *guideline* foi recentemente publicado para o *screening* e diagnóstico precoce da HAP em pacientes com DRAI⁽¹⁷⁾.

Resultados de um estudo de coorte americana de pacientes com ES, nos quais casos incidentes foram diagnosticados por *screening* rotineiro, mostram que as taxas de sobrevida foram melhores do que as reportadas anteriormente: taxas de sobrevida em 1, 2 e 3 anos de 93%, 88%, e 75%, respectivamente⁽¹⁶⁾. Os fatores preditores de mortalidade foram idade >60 anos, sexo masculino, CF IV, e DLCO <39% do predito.

O tratamento mais agressivo ou mais precoce também parece ter efeito benéfico no prognóstico e piora clínica destes pacientes. Em dados de Volkmann et al. (2014), no qual foram avaliados 99 pacientes com ES tratados de forma mais agressiva (48% dos pacientes estavam em uso de prostanoídes), a sobrevida estimada em 1, 2 e 3 anos foi de 82%, 66% e 60% no grupo com HAP sem DIP *versus* 72%, 59% e 50% nos pacientes com DIP associada⁽¹⁸⁾.

Finalmente, os resultados da metanálise publicados em 2013 mostraram que fatores como idade, sexo masculino, DLCO, derrame pericárdico e parâmetros classicamente associados com a gravidade da HAP idiopática, incluindo teste da caminhada de 6 minutos, PAPm, IC e pressão de átrio direito, foram significativamente associados a pior prognóstico nos pacientes com ES⁽¹¹⁾. Já nos pacientes com DIP associada, DLCO e derrame pericárdico foram os únicos fatores de mau prognóstico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos 30 anos, com o surgimento de inúmeras drogas específicas, houve um avanço importante no manejo da HAP. Apesar dos avanços descritos, é importante salientar que a HAP permanece sendo uma complicação grave, associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade entre os pacientes com DRAI. Deve-se lembrar também que inúmeros avanços foram feitos em relação à melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na

doença, sua classificação e caracterização fenotípica, o que possibilitou identificar uma série de fatores relacionados a pior ou melhor prognóstico da doença. O *screening* apropriado, diagnóstico e tratamento precoce são atualmente a principal meta a ser alcançada e podem, sim, ter impacto importante sobre a evolução e mortalidade da HAP em nossos pacientes⁽³⁾.

REFERÊNCIAS

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:940-4.
2. Magliano M, Isenberg DA, Hillson J. Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases: where are we now? *Arthritis Rheum*. 2002;46:1997-2009.
3. Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a review. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:103-24.
4. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1986;29:515-24.
5. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol*. 1996;35:989-93.
6. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30:394-403.
7. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D51-9.
8. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:1940-6.
9. Williams MH, DAS C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart*. 2006;92:926-32.
10. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1088-93.
11. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2412-23.

12. O'Callaghan DS, Humbert M. A critical analysis of survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012;21:218-22.
13. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:151-7.
14. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383-94.
15. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3522-30.
16. Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2014;66:489-95.
17. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65:3194-201.
18. Volkman ER, Saggat R, Khanna D, et al. Improved transplant-free survival in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2014. doi: 10.1002/art.38623.

Cite este artigo como: Kayser C. Os novos tratamentos para HAP modificaram a mortalidade dos nossos pacientes? *Rev Paul Reumatol*. 2014;13(2):44-7.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Baixo valor sérico de P1NP: preditor de perda de massa óssea em mulheres na pré-menopausa com lúpus eritematoso sistêmico

Aluna: **Luciana Parente Costa Seguro**

Orientadora: **Rosa Maria Rodrigues Pereira**

Tese apresentada em 21/10/2013 à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) para a obtenção de título de doutor em Ciências Médicas

OBJETIVOS

Determinar a incidência de perda de massa óssea em um ano em pacientes com lúpus na pré-menopausa e o valor preditor dos marcadores do metabolismo ósseo para essa complicação.

MÉTODOS

Sessenta e três pacientes foram avaliadas à entrada no estudo e após um ano de seguimento. Variações na densidade mineral óssea (DXA) acima da mínima variação significativa (MVS) foram consideradas significativas, como recomendado pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (International Society for Clinical Densitometry). Os níveis séricos dos marcadores do metabolismo ósseo foram determinados no início do estudo: propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo 1 (P1NP) e telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo 1 (CTX) por eletroquimioluminescência; osteoprotegerina (OPG) e ligante do receptor ativador do fator nuclear κ B (RANKL) por ELISA.

RESULTADOS

Do total de pacientes, 36,5% apresentaram perda de massa óssea e 17,5%, ganho de massa óssea na coluna

lombiar e/ou fêmur. Os pacientes foram divididos em três grupos: perda de massa óssea (P), massa óssea estável (E) e ganho de massa óssea (G). Pacientes com P e E tomaram doses cumulativa, média e máxima de glicocorticóides semelhantes durante o estudo, mas pacientes com G receberam doses menores (G vs. P e G vs. E, $p < 0,05$). Os níveis séricos basais de P1NP foram diferentes nos três grupos (P: $36,95 \pm 23,37$ vs. E: $54,63 \pm 30,82$ vs. G: $84,09 \pm 43,85$ ng/ml, $p = 0,001$). Análises de múltiplas comparações demonstraram diferenças significativas nos níveis de P1NP entre P vs. E, $p = 0,031$; P vs. G, $p < 0,001$ e E vs. G, $p = 0,039$. Não houve diferença entre os grupos com relação aos níveis de CTX, OPG/RANKL, fatores de risco para osteoporose ou parâmetros relacionados à doença. Após análise multivariada, apenas níveis baixos de P1NP permaneceram como fator de risco independente para perda de massa óssea ($p < 0,013$).

CONCLUSÃO

Este estudo fornece evidência original que níveis mais baixos de P1NP, o marcador de formação óssea mais específico, são preditores de perda de massa óssea em um ano em mulheres com lúpus na pré-menopausa.

Noticiário

FÓRUM DE DEBATES EM REUMATOLOGIA

PRIMEIRO FÓRUM DE DEBATES (1 DE ABRIL DE 2014)

Tema: "Hepatopatia no LES"

Coordenação: Dr. Cristiano Barbosa Campanholo (médico assistente da Reumatologia da Santa Casa de São Paulo)

Apresentação: Dra. Fernanda Gomes Gonçalves Chaer (médica assistente da Reumatologia da Santa Casa de São Paulo)

Debatedores: Dr. Roberto Gomes da Silva Junior (médico assistente da Gastroenterologia da Santa Casa de São Paulo); Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto (professor associado da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP))



SEGUNDO FÓRUM DE DEBATES (6 DE MAIO DE 2014)

Tema: "Terapia de manutenção pós-indução com rituximabe em vasculites associadas ao ANCA – Qual caminho seguir?"

Coordenação: Dr. Alexandre Wagner Silva de Souza (médico assistente da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/EPM)

Apresentação: Dr. Pablo Duarte Lima (residente da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/EPM)

Debatedores: Dr. Alexandre Wagner Silva de Souza (médico assistente da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/EPM); Dra. Ana Luisa Garcia Calich (médica assistente da Disciplina de Reumatologia do HCFMUSP)



TERCEIRO FÓRUM DE DEBATES (3 DE JUNHO DE 2014)

Tema: "Neuropatias no lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren"

Coordenação: Dra. Simone Appenzeller (professora doutora do Departamento de Clínica Médica da Unicamp)

Apresentação: Dra. Juliana Zonzini Gaino (residente de Reumatologia da FCM da Unicamp); Dra. Fabiana Pedroso de Mendonça (residente de Reumatologia da FCM da Unicamp)

Debatedores: Dr. Marcondes Cavalcante França Junior (professor doutor do Departamento de Neurologia da Unicamp); Dra. Simone Appenzeller (professora doutora do Departamento de Clínica Médica da UNICAMP)



Primeiro Fórum de Debates: (1) da esquerda para a direita: Dr. Dawton Y. Torigoe, Dr. Cristiano Barbosa Campanholo, Dra. Fernanda Gomes Gonçalves Chaer, Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto e Dr. Roberto Gomes. **Segundo Fórum de Debates: (2)** da esquerda para a direita: Dr. Dawton Y. Torigoe, Dra. Ana Luisa Garcia Calich, Dr. Alexandre Wagner Silva de Souza e Dr. Pablo Duarte Lima. **Terceiro Fórum de Debates: (3)** da esquerda para a direita: Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, Dr. Dawton Y. Torigoe, Dra. Simone Appenzeller, Dr. Marcondes Cavalcante França Junior, Dra. Fabiana Pedroso de Mendonça e Dra. Juliana Zonzini Gaino.

FÓRUM EM REUMATOLOGIA

No dia 7 de junho, na sede da Associação Paulista de Medicina, em São Paulo, foi realizado o Fórum em Reumatologia. O evento, promovido pelo Departamento de Reumatologia da APM, teve a coordenação das Dras. Ivone Meinão e Deborah Colucci. Foram discutidos temas de grande interesse clínico, como as causas de dor no idoso, hipertensão pulmonar e espondiloartrites.



Fórum em Reumatologia: da esquerda para a direita: Dra. Cristiane Kayser, Dra. Deborah Colucci, Dr. Fábio Jennings, Dra. Ivone Meinão e Dra. Jussara de Almeida Lima Kochen.

Agenda 2014

12 DE OUTUBRO
DIA MUNDIAL DA ARTRITE

NACIONAIS

- ▶ **XIX Jornada Cone-Sul de Reumatologia**
Local: Gramado-RS
Data: 31 julho a 2 agosto
Contato: www.conesul2014.com.br
- ▶ **XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia**
Local: Belo Horizonte-MG
Data: 1 a 4 de outubro
Contato: www.sbr2014.com.br

INTERNACIONAIS

- ▶ **12th International Workshop on Autoimmunity and Autoantibodies (IWAA)**
Local: Hotel Maksoud Plaza. São Paulo-SP
Data: 28 a 30 de agosto
Contato: www.iwaa2014.org.br
- ▶ **2014 ACR/ARHP Annual Meeting**
Local: Boston, EUA
Data: 14 a 19 de novembro
Contato: acrannualmeeting.org
- ▶ **2014 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)**
Local: Houston, Texas, EUA
Data: 12 a 15 de setembro
Contato: www.asbmr.org/meetings/annualmeeting.aspx



12th INTERNATIONAL WORKSHOP ON AUTOIMMUNITY AND AUTOANTIBODIES

Autoantibody Standardization &
International Consensus on ANA Pattern (ICAP)

TEMAS AUTO ANTICORPOS TRADICIONAIS E INOVAÇÕES RELEVANTES EM:

- Doenças reumáticas auto-imunes sistêmicas
- Síndromes neurológicas e paraneoplásicas
- Doença celíaca e doença inflamatória intestinal,
- Glomerulonefrite e doenças hepáticas auto-imunes

Hotel Maksoud Plaza
São Paulo, SP, Brasil
28 a 30 de agosto 2014

WORKSHOPS

O Comitê de Padronização de Auto-Anticorpos, filiado à União Internacional das Sociedades Imunologia (IUIS) e à Organização Mundial da Saúde (OMS), atribuiu ao 12^a IWAA a tarefa de implementar o Consenso Internacional sobre padrões de FAN (ICAP) e o estabelecimento da Padronização Internacional de Auto-anticorpos (IAS)

• The International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns (ICAP) Workshop

Este será uma oficina com vistas à discussão aberta das propostas de padronização da nomenclatura para os diversos padrões de FAN, bem como para recomendações referentes à metodologia e controle de qualidade. Terá como ponto de partida iniciativas nacionais incluindo o Brasil, Dinamarca, Inglaterra, Alemanha e França. À semelhança do Consenso Brasileiro de FAN, pretende-se elaborar um documento com recomendações a ser publicado em veículo de circulação internacional.



• Autoantibody Standardization (IAS) Workshop

Esta será uma importante oficina destinada a reunir especialistas e cientistas de laboratórios acadêmicos e da indústria para discutir as diferenças entre os vários métodos utilizados para determinação de autoanticorpos relevantes ao diagnóstico de doenças autoimunes sistêmicas. Haverá especial ênfase no estabelecimento de padrões internacionais para homogeneização dos resultados obtidos em laboratórios clínicos.



CONVIDADOS INTERNACIONAIS (haverá tradução simultânea)

Klaus Bendtzen – Dinamarca
Xavier Bossuyt – Bélgica
Gabriel Carballo – Argentina
Carlos Casiano – Estados Unidos
Edward Chan – Estados Unidos
Karsten Conrad – Alemanha
Marvin Fritzler – Canadá
Falk Hiepe – Alemanha
Romana Hoefftberger – Austria
Michael Mahler – Estados Unidos
Pier Luigi Meroni – Itália
Tsuneo Mimori – Japão
Michael Pollard – Estados Unidos
Ger Pruijn – Holanda
Westley Reeves – Estados Unidos
Johan Rönnelid – Suécia
Minoru Satoh – Japão
Wolfgang Schlumberger – Alemanha
Yehuda Shoenfeld – Israel
Ignacio Garcia de la Torre – México

Informações e Secretaria



eventus

Eventus Planejamento e Organização
Iwaa2014@eventus.com.br
Tel: 55 (11) 3361 3056

Visite nosso site:

www.iwaa2014.org.br/

Apoio



Patrocínio





**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**