

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

ALEX ROCHA BERNARDES DA SILVA

**HIPERTENSÃO PULMONAR COMO MANIFESTAÇÃO DAS  
DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO**

VITÓRIA – ES

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

ALEX ROCHA BERNARDES DA SILVA

**HIPERTENSÃO PULMONAR COMO MANIFESTAÇÃO DAS  
DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Clínica Médica.

Orientador: Dr. Alípio César Nascimento

VITÓRIA – ES

2012

ALEX ROCHA BERNARDES DA SILVA

## **HIPERTENSÃO PULMONAR COMO MANIFESTAÇÃO DAS DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Clínica Médica.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2012, por:

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Orientador: Professor Dr. Alípio César Nascimento  
Chefe do Serviço de Pneumologia  
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

---

Dr. Carlos Salla Pissinalli  
Médico Pneumologista  
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

---

Dr. Felipe Silva Vieira  
Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do HUCAM  
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

Dedico esta vitória a Deus por todos os benefícios que me tem feito, aos meus pais e minha irmã pelo eterno apoio, à minha princesa pelo carinho e a todos que me auxiliaram nesta jornada.

## RESUMO

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma condição hemodinâmica e fisiopatológica de elevada morbidade e mortalidade. Diversas condições clínicas podem apresentar HP durante sua evolução. Hipertensão arterial pulmonar (HAP) representa um subtipo de HP que abriga condições clínicas heterogêneas, com alterações histológicas e genéticas semelhantes. Várias classificações já foram propostas durante os anos, sendo a mais atual o Consenso de Dana Point de 2008.

Dispnéia aos esforços, síncope, precordialgia, tontura ou sinais de insuficiência ventricular direita sem causa aparente devem ser investigadas para HP. Eletrocardiograma e radiografia de tórax são exames pouco sensíveis. Tomografia de tórax, provas de função pulmonar e exames laboratoriais (BNP, pró-BNP, sorologia para hepatites e HIV, provas reumatológicas) devem ser solicitados para excluir ou diagnosticar etiologias de HP. O uso da ecocardiografia como triagem diagnóstica é útil e apontada como principal exame, especialmente nos pacientes sintomáticos. O diagnóstico de certeza é dado pelo cateterismo cardíaco direito, com mensuração da pressão média de artéria pulmonar com valores acima de 25 mmHg.

Doenças do tecido conjuntivo (DTC) são causas importantes de HAP. 10% dos pacientes com HAP apresentam DTC como etiologia e 3 a 13% dos pacientes com DTC apresentam HAP durante o curso da doença. Esclerose Sistêmica, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Doença Mista do Tecido conjuntivo e Artrite Reumatóide são as principais causadoras de HAP dentro das DTC. O diagnóstico geralmente é tardio, resultando num pior prognóstico em curto prazo e menores possibilidades e sucesso no tratamento clínico da HP.

O tratamento da HP tem por motivo fundamental reduzir ou abolir a causa determinante. Nos casos em que não existe etiologia manifesta (familiar, idiopática), deve-se buscar reduzir sintomas através de medicações específicas atualmente disponíveis. Vacinação, oxigenioterapia, diuréticos e anticoagulação são medidas gerais a todos os pacientes. Imunossupressores devem ser avaliados caso a caso, com melhor resposta nas formas precoces de HAP. O tratamento com vasodilatadores específicos para a circulação pulmonar é indicado de acordo com a classe funcional do paciente.

Desenvolver o raciocínio clínico que possa conduzir ao diagnóstico da HP e iniciar o tratamento precocemente permite melhor qualidade de vida e maior sobrevida aos pacientes, sobretudo aos portadores de DTC, em especial os acometidos de Esclerose Sistêmica, para os quais se preconiza o rastreamento anual pela ecocardiografia.

Palavras-chave: Hipertensão Pulmonar; Hipertensão Arterial Pulmonar; Doenças do Tecido Conjuntivo.

## ABSTRACT

Pulmonary Hypertension (PH) is a clinical situation with high morbidity and mortality. Several conditions can evolve to HP. Pulmonary arterial hypertension (PAH) represents a type of PH that comprises apparently heterogeneous conditions with comparable clinical and hemodynamic pictures, and virtually identical pathological. The current guideline proposed is the Dana Point Update Clinical Classification, dated to 2008.

Breathlessness, fatigue, weakness, angina and syncope can be symptoms of PH. Symptoms at rest are reported only in advanced cases. Electrocardiogram and chest radiography have not enough sensitivity for diagnosis. Pulmonary function tests, high-resolution computed tomography and laboratorial tests (BNP, hepatitis, immunology and HIV tests) can exclude or confirm HP causes. Echocardiography should always be performed in the case of suspected HP, especially in symptomatic patients. Right heart catheterization and vasoreactivity are required to confirm the diagnosis of PH.

Connective tissue diseases (CTD) are significant causes of PAH. 10% of patients with PAH have diagnosis of CTD, and 3 to 13% of patients withal DTC evolve to HAP during the disease course. Systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease and rheumatoid arthritis are the CTD that mostly causes PAH. Diagnosis is usually late, leading to a worse prognosis and less successful treatment.

The objective of PH treatment is reducing the determinant cause. In case without apparent etiology (familiar, idiopathic), we may reduce symptoms beyond specific medicine. Immunization, supplemental oxygen, diuretics and anticoagulation are general measures. The use of immunosuppressive drugs may be evaluated, since early forms of disease present best response. Specific drug therapy for PH may be used according to functional classification.

Clinical reasoning development that can diagnosis PH and beginning precocious treatment allow better survive and life quality to the patients, mainly to CTD patients, and specially to Systemic Sclerosis, to whom are recommended annual echocardiography.

Key-words: Pulmonary Hypertension, Pulmonary Arterial Hypertension, Connective Tissue Diseases.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E FUNCIONAL.....	16
3. DIAGNÓSTICO .....	20
4. TRATAMENTO .....	23
5. HIPERTENSÃO PULMONAR E DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO.....	27
6. PATOGÊNESE DA HIPERTENSÃO PULMONAR NAS DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO.....	29
7. HIPERTENSÃO PULMONAR E ESCLEROSE SISTÊMICA .....	31
8. HIPERTENSÃO PULMONAR E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	35
9. HIPERTENSÃO PULMONAR E DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO..	37
10. HIPERTENSÃO PULMONAR E POLIMIOSITE / DERMATOMIOSITE.....	39
11. HIPERTENSÃO PULMONAR E ARTRITE REUMATÓIDE.....	41
12. HIPERTENSÃO PULMONAR E SÍNDROME DE SJÖGREN.....	43
13. HIPERTENSÃO PULMONAR E VASCULITES .....	45
14. HIPERTENSÃO PULMONAR E SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE.....	46
15. CONCLUSÃO.....	47
16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Definições hemodinâmicas de Hipertensão Pulmonar pelo Cateterismo Cardíaco Direito.....	15
Tabela 2 – Classificações de Hipertensão Pulmonar de Veneza, Itália (2003) e Dana Point, EUA (2008).....	16
Tabela 3 - Classificação funcional da Hipertensão Pulmonar modificada (OMS 1998).....	19

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Eletrocardiograma demonstrando sobrecarga de câmaras direitas.....	20
Figura 2 – TC de tórax em paciente com doença mista do tecido conjuntivo demonstrando aumento importante do calibre do tronco da artéria pulmonar.....	21
Figura 3 – Algoritmo de Tratamento.....	25
Figura 4 – TCAR evidenciando padrão de pneumonia intersticial não-específica, com opacidades difusas em vidro fosco nos lobos inferiores e mínimo reticulado em paciente com esclerose sistêmica .....	32
Figura 5 - TCAR em paciente com polimiosite / dermatomiosite, evidenciando padrão de pneumonia intersticial não-específica e pneumonia em organização, com opacidades em vidro fosco, mínimo reticulado e áreas focais de consolidação.....	40
Figura 6 – TCAR em paciente com artrite reumatóide, demonstrando reticulado periférico, distorção da arquitetura pulmonar e mínimo faveolamento subpleural, sem presença de vidro fosco, caracterizando o padrão típico de pneumonia intersticial usual.....	42
Figura 7 – TCAR demonstrando áreas de opacidade com atenuação em vidro fosco e cistos pulmonares esparsos em paciente com Síndrome de Sjögren, caracterizando pneumonia intersticial linfocítica.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS

- HP – Hipertensão Pulmonar
- POAP – Pressão de oclusão da artéria pulmonar
- PAP – Pressão arterial pulmonar
- PAPm – Pressão média de artéria pulmonar
- CCD – Cateterismo cardíaco direito
- GTP – Gradiente transpulmonar
- HAP – Hipertensão arterial pulmonar
- DTC – Doenças do tecido conjuntivo
- DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
- TEPCH – Tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo
- TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax
- BMPR2 – Bone morphogenetic protein receptor type 2
- ALK-1 – Activin receptor-like kinase-1
- HIV – Vírus da imunodeficiência humana
- PaO<sub>2</sub> – Pressão arterial de oxigênio
- NYHA – New York Heart Association
- CF – Classe Funcional
- PAD – Pressão atrial direita
- BNP – Peptídeo Natriurético cerebral
- DLCO – Capacidade de difusão de monóxido de carbono
- ES – Esclerose Sistêmica
- CREST – Calcinose, Raynaud, disfunção esofageana, esclerodactilia e telangiectasias.
- FAN - Fator antinuclear
- Anti-U3-RNP - Anticorpo antifibrilarina
- Anti-To/Th – Anticorpo anti-Th-ribonucleoproteína
- Anti-Scl-70 – Anticorpo antitopoisomerase-1
- HLA – Antígenos Leucocitários Humanos
- LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico
- DMTC – Doença Mista do Tecido Conjuntivo

PM – Polimiosite  
DM – Dermatomiosite  
SD – Padrão esclerodérmico, de estreptodornase  
Anti-PL-7 – Anticorpo anti-trionil-tRNA sintetase  
Anti-PL-12 – Anticorpo anti-alanil-tRNA sintetase  
Anti-EJ – Anticorpo anti-glicil-tRNA sintetase  
Anti-Jo-1 – Anticorpo anti-histidil-tRNA sintetase  
CPK – Creatinofosfoquinase  
AR – Artrite Reumatóide  
FR – Fator reumatóide  
Anti-CCP – Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico  
DMARD – Drogas modificadoras de evolução da Artrite Reumatóide  
SSp – Síndrome de Sjögren primária  
SSs – Síndrome de Sjögren secundária  
Anti-Ro / SS-A – Antígeno A da Síndrome de Sjögren  
Anti-La / SS-B – Antígeno B da Síndrome de Sjögren  
CD – Cluster of differentiation (Conjuntos de diferenciação)  
Anti-RNP – Anticorpo anti-ribonucleoproteína  
ANCA – Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos  
SAAF – Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

## 1. INTRODUÇÃO

Hipertensão Pulmonar (HP) é uma condição hemodinâmica e fisiopatológica, de elevada gravidade, caracterizada por vasoconstrição pulmonar, trombose e remodelamento vascular. Pode acontecer nas formas idiopática e familiar, bem como ser consequência de várias situações clínicas, como insuficiência ventricular esquerda, doenças do tecido conjuntivo, embolia pulmonar crônica, doenças intersticiais pulmonares e doenças com causas ainda não esclarecidas, como sarcoidose e histiocitose X<sup>1,9</sup>. A HP é definida por valores mensurados pelo cateterismo cardíaco direito (CCD). A ecocardiografia pode ser usada como exame de triagem, mas não como critério diagnóstico<sup>1,9,10</sup>.

A HP é caracterizada por elevação da pressão arterial pulmonar (PAP) e falência ventricular direita secundária, sendo definida através de medidas pelo CCD<sup>1</sup>. A PAP média (PAPm) medida pelo CCD em repouso igual ou maior a 25mmHg define HP, sendo que algumas definições incluem a resistência vascular pulmonar maior ou igual a 2 ou 3 unidades Wood<sup>1,9,13</sup>. A PAPm durante o exercício maior que 30mmHg foi retirada dos consensos devido à alta variabilidade do limite superior da normalidade pela faixa etária e ausência de padronização dos testes em exercício<sup>9,13</sup>. A faixa de PAPm normal encontra-se entre 8 e 20mmHg, e PAPm entre 21 e 24mmHg tem significado clínico incerto<sup>9,10,16</sup>.

Pode-se ainda subdividir a HP de acordo com variáveis hemodinâmicas do CCD (Tabela 1): pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), pressão média de artéria pulmonar (PAPm), débito cardíaco (DC) e gradiente transpulmonar (GTP). A HP é dita pré-capilar quando a POAP é menor ou igual a 15, e pós-capilar quando a POAP é maior que 15. A pós-capilar ainda pode ser classificada em passiva (GTP menor ou igual a doze) ou reativa (GTP maior que doze)<sup>9,10,16</sup>.

Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma condição clínica caracterizada pela presença de HP pré-capilar na ausência de outras causas com mecanismo semelhante. Inclui diferentes causas que compartilham manifestações clínicas e alterações histopatológicas e microvasculares virtualmente idênticas. Representam a condição com melhor descrição da patogênese e maiores evidências no tratamento clínico<sup>1,9,10</sup>.

**Tabela 1** - Definições hemodinâmicas de Hipertensão Pulmonar pelo Cateterismo Cardíaco Direito<sup>a</sup>

<b>Definição</b>	<b>Características</b>	<b>Grupo Clínico</b>
HP	PAPm $\geq$ 25mmHg	Todos
HP pré-capilar	PAPm $\geq$ 25mmHg POAP $\leq$ 15 mmHg DC normal ou reduzido	1. HAP 3. HP causada por doença pulmonar 4. TEPCH 5. HP com mecanismo multifatorial e/ou desconhecido
HP pós-capilar  Passiva (proporcional) Reativa (desproporcional)	PAPm $\geq$ 25mmHg POAP $>$ 15 mmHg DC normal ou reduzido GTP $\leq$ 12 mmHg GTP $>$ 12 mmHg	2. HP por doença cardíaca esquerda

*HP: Hipertensão Pulmonar; PAPm: pressão média da artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; DC: débito cardíaco; HAP: hipertensão arterial pulmonar; TEPCH: tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo. <sup>a</sup>Adaptado de Badesh et al<sup>13</sup> e Hoette et al<sup>9</sup>.*

## 2. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E FUNCIONAL

A primeira classificação clínica da HP foi proposta em 1973, inicialmente sendo dicotomizada em HP primária e secundária, dependendo da presença ou ausência de fatores de risco identificáveis<sup>6</sup>. Vinte e cinco anos depois, no 2º Simpósio Mundial de Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), foi postulada a classificação de Evian, que dividiu as etiologias da HP em cinco categorias, de acordo com as manifestações clínicas e opções terapêuticas, excluindo naquele momento o termo HAP secundária<sup>7</sup>.

O 3º Simpósio Mundial, em Veneza, cinco anos após a Conferência de Evian, realizou algumas mudanças, com a criação dos termos HAP idiopática e familiar<sup>8</sup>, dividindo as causas em cinco grupos principais. Finalmente, no 4º Simpósio Mundial em Dana Point, Califórnia<sup>10</sup>, mudanças foram realizadas na Classificação de Evian-Veneza, sendo mantida a divisão em cinco grupos, com alguns dados criados ou suprimidos<sup>9</sup> (Tabela 2).

Dentre as mudanças desta nova classificação clínica temos a mudança da nomenclatura de “Doença Vasculare do Colágeno” para “Doença do Tecido Conjuntivo (DTC)”<sup>10</sup>.

**Tabela 2** – Classificações clínicas de Hipertensão Pulmonar de Veneza, Itália (2003) e Dana Point, EUA (2008)<sup>b</sup>

Veneza 2003	Dana Point 2008
1. Hipertensão Arterial Pulmonar	1. Hipertensão Arterial Pulmonar
1.1. Idiopática	1.1. Idiopática
1.2. Familiar	1.2. Hereditária
1.3. Associada a:	1.2.1. BMPR2
1.3.1. Doenças Vasculares do Colágeno	1.2.2. ALK-1 e endogлина (presença ou não de telangiectasia hemorrágica hereditária)
1.3.2. <i>Shunts</i> Sistêmico-pulmonares Congênitos	1.2.3. Desconhecido
1.3.3. Hipertensão Portal	1.3. Induzido por drogas ou toxinas
1.3.4. Infecção pelo Vírus da	1.4. Associada a:

<p>Imunodeficiência Humana</p> <p>1.3.5. Drogas / toxinas</p> <p>1.3.6. Outras (tireoidopatias, Telangiectasia Familiar Hereditária, Hemoglobinopatias, Doença de Gaucher, Doenças Mieloproliferativas e esplenectomia)</p> <p>1.4. Associada a acometimento capilar/venoso significativo</p> <p>1.4.1. Doença Pulmonar Venooclusiva</p> <p>1.4.2. Hemangiomatose Capilar Pulmonar</p> <p>1.5. Hipertensão Persistente do Recém-nascido</p>	<p>1.4.1. Doenças do Tecido Conjuntivo</p> <p>1.4.2. Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana</p> <p>1.4.3. Hipertensão Portal</p> <p>1.4.4. Cardiopatia Congênita</p> <p>1.4.5. Esquistossomose</p> <p>1.4.6. Anemia Hemolítica Crônica</p> <p>1.5. Hipertensão Persistente do Recém-nascido</p> <p>1'. Doença Pulmonar Venooclusiva e/ou Hemangiomatose Capilar Pulmonar</p>
<p>2. Hipertensão Venosa Pulmonar</p> <p>2.1. Cardiopatia de Câmaras Esquerdas</p> <p>2.2. Valvopatias à Esquerda</p>	<p>2. Hipertensão Pulmonar causada por Doença no Coração Esquerdo</p> <p>2.1. Disfunção Sistólica</p> <p>2.2. Disfunção Diastólica</p> <p>2.3. Doença Valvar</p>
<p>3. Hipertensão Pulmonar associada a Pneumopatias e/ou Hipoxemia</p> <p>3.1. DPOC</p> <p>3.2. Pneumopatia Intersticial</p> <p>3.3. Doenças Respiratórias Relacionadas ao Sono</p> <p>3.4. Hipoventilação Alveolar</p> <p>3.5. Exposição crônica a altitudes</p> <p>3.6. Anormalidades do Desenvolvimento</p>	<p>3. Hipertensão Pulmonar causada por Doença Pulmonar e/ou Hipóxia</p> <p>3.1. DPOC</p> <p>3.2. Pneumopatia Intersticial</p> <p>3.3. Outras Doenças Pulmonares com Padrão Misto Restritivo e Obstrutivo</p> <p>3.4. Doenças Respiratórias relacionadas ao Sono</p> <p>3.5. Hipoventilação Alveolar</p> <p>3.6. Exposição crônica a altitudes</p> <p>3.7. Anormalidades do Desenvolvimento</p>
<p>4. Hipertensão Pulmonar devido à Doença Embólica e/ou à Doença Trombótica Crônica</p> <p>4.1. Obstrução Tromboembólica das Artérias Pulmonares Proximais</p> <p>4.2. Obstrução das Artérias Pulmonares</p>	<p>4. Tromboembolismo Pulmonar Crônico Hipertensivo</p>

Distais 4.3. Embolia Pulmonar não Trombótica (tumor, parasitas, material estranho)	
5. Miscelânea Sarcoidose, Histiocitose X, Linfangioleiomiomatose, Compressão de Vasos Pulmonares (Adenopatia, Tumor e Mediastinite Fibrosante)	5. Hipertensão com Mecanismos Multifatoriais não Esclarecidos 5.1. Desordens Hematológicas: Desordens Mieloproliferativas e Esplenectomia 5.2. Desordens Sistêmicas: Sarcoidose, Histiocitose Pulmonar de Células de Langerhans 5.3. Desordens Metabólicas: Doença de Armazenamento de Glicogênio, Doença de Gaucher e Tireoidopatias 5.4. Outras: Obstrução tumoral, Mediastinite Fibrosante e Insuficiência Renal Crônica em Diálise

*BMPR2: bone morphogenetic protein receptor tipe 2; ALK-1: activin receptor-like kinase-1.*  
<sup>b</sup>*Adaptado de Simoneau et al <sup>(16)</sup> e Hoette et al <sup>(9)</sup>.*

A HP ainda pode ser caracterizada quanto à suas repercussões funcionais, em função da expressão sintomática e do impacto funcional. A OMS propôs, em 1998, uma classificação em quatro classes funcionais, baseada na classificação da New York Heart Association (NYHA) para insuficiência cardíaca (Tabela 3). A avaliação funcional, por estar diretamente relacionada com o prognóstico e com a sobrevida, constitui uma condição determinante na decisão terapêutica<sup>1,10,14</sup>.

**Tabela 3** – Classificação funcional da Hipertensão Pulmonar modificada (OMS 1998)<sup>14</sup>.

<b>Classe I</b>	Pacientes com HP, mas sem limitação da atividade física. Atividades físicas habituais não provocam dispnéia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
<b>Classe II</b>	Pacientes com HP e limitação discreta da atividade física. Confortáveis em repouso. A atividade física habitual provoca dispnéia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
<b>Classe III</b>	Pacientes com HP limitação importante da atividade física. Confortáveis em repouso. A mínima atividade física provoca dispnéia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
<b>Classe IV</b>	Pacientes com HP e incapazes de executar qualquer atividade física sem sintomas. Podem apresentar dispnéia e/ou fadiga mesmo em repouso. Sintomas pioram com a mínima atividade física. Apresentam sinais de insuficiência cardíaca direita.

### 3. DIAGNÓSTICO

Pacientes com queixa de dispnéia aos esforços, tontura, dor precordial, síncope e/ou sinais de insuficiência cardíaca direita sem causa evidente devem ser avaliados para HP<sup>9</sup>. Os sinais ao exame físico mais comuns são sopro em borda esternal esquerda, hiperfonese de segunda bulha, sopro de regurgitação tricúspide e de insuficiência pulmonar. Estase jugular, hepatomegalia, edema de membros inferiores e ascite ocorrem em pacientes com estágios avançados<sup>10</sup>. Vários exames podem ser usados nesta avaliação inicial<sup>10,16</sup>.

O eletrocardiograma tem baixa acurácia, com sensibilidade de 55% e especificidade de 70% no diagnóstico de HP, demonstrando apenas sinais de sobrecarga de câmaras direitas: sobrecarga atrial direita, sobrecarga ventricular direita, bloqueio de ramo direito, alterações de repolarização e padrão strain de ventrículo direito (figura 1)<sup>8,9,13,16</sup>.



**Figura 1** – Eletrocardiogramas em pacientes com Hipertensão Pulmonar demonstrando sobrecarga de câmaras direitas.

Na Radiografia de tórax podem ser vistas alterações inespecíficas, como alargamento de hilos e aumento de câmaras direitas. Sua maior utilidade encontra-se no diagnóstico de outras doenças que justifiquem a clínica do paciente<sup>9,13,16</sup>.

O Ecocardiograma transtorácico é o principal exame de triagem para pacientes com HP, devido a sua alta disponibilidade, baixo custo e fácil execução, tendo como limitações a janela ecocardiográfica do paciente e o fato de ser um exame altamente dependente do examinador. A estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) pela velocidade do jato de regurgitação tricúspide pode ser

realizada pelo ecocardiograma em mais de 90% dos pacientes, relacionando-se de maneira variável com os dados obtidos pelo CCD em diferentes estudos<sup>5,9,10,13</sup>. Semelhantemente, as medidas da pressão diastólica de artéria pulmonar, da pressão no átrio direito (PAD), do débito cardíaco e a avaliação de disfunção de ventrículo direito podem ser obtidas pela ecocardiografia, apontando sinais indiretos de HP<sup>9,13</sup>.

Crítérios de HP pela ecocardiografia foram definidos no último Guideline publicado<sup>16</sup>, sendo velocidade de regurgitação tricúspide maior que 3.4m/s e PSAP maior que 50mmHg definidos como critério provável de HP. As alterações ecocardiográficas devem ser classificadas como critério improvável, possível ou provável de HP, nunca como diagnóstico, motivando investigação mais aprofundada do caso. O Ecocardiograma de estresse não é recomendado como triagem<sup>9,13,16</sup>.

Provas de função pulmonar podem auxiliar no diagnóstico de doenças parenquimatosas pulmonares, HAP e TEPCH. Alterações gasométricas (hipoxemia, hipercapnia, hiperventilação), espirométricas (padrão restritivo, obstrutivo ou misto) ou na DLCO (queda na capacidade de difusão de monóxido de carbono) podem auxiliar na investigação da causa de HP<sup>7,13</sup>.

A Tomografia Computadorizada do Tórax (TC) pode ser usada para avaliação do parênquima pulmonar e do diâmetro do tronco da artéria pulmonar, tendo boa correlação com medidas de pressão da artéria pulmonar e boa especificidade quando o diâmetro do tronco da artéria pulmonar é maior que 33,2mm (figura 2)<sup>9,13,16</sup>.



**Figura 2** – Tomografia de tórax em paciente com doença mista do tecido conjuntivo demonstrando aumento importante do calibre do tronco da artéria pulmonar. Adaptado de Silva CIS et al<sup>48</sup>.

A Ressonância Magnética Cardíaca é utilizada para determinar medidas anatômicas não invasivas do ventrículo direito, como medida de massa ventricular, septo interventricular, inferência da pressão sistólica, complacência e medida dos diâmetros e volumes sistólico e diastólico finais. Necessita ainda de novos estudos para validação, com tendência de ser usada futuramente como exame padrão ouro para avaliação não invasiva<sup>9,16,30</sup>.

Cateterismo cardíaco direito (CCD) é hoje o exame padrão ouro para o diagnóstico, indicado para todos os pacientes com HP por permitir a avaliação da gravidade e do prognóstico, bem como realização do teste agudo com vasodilatador. Medidas da PAP (sistólica, diastólica e média), PAD, pressões de ventrículo direito, POAP, DC, GTP e resistência venosa pulmonar podem ser obtidas pelo CCD (Tabela 1). O acompanhamento das variáveis hemodinâmicas do paciente no decorrer da doença pode também ser realizado pelo CCD<sup>9,10,16</sup>.

O Teste agudo com vasodilatador ou teste da vasorreatividade deve ser realizado durante o CCD, utilizando óxido nítrico, adenosina ou prostaciclina, com o objetivo de determinar a resposta no uso de bloqueadores de canal de cálcio em longo prazo. É controversa a utilidade deste teste em pacientes com HAP, excetuando-se HAP idiopática. A resposta positiva é demonstrada com redução de pelo menos 10mmHg da PAPm para valores iguais ou menores a 40mmHg. Menos de 10% dos pacientes com HAP apresentam resposta positiva neste teste, e destes 50% terão resposta sustentada ao uso de bloqueadores do canal de cálcio, especialmente na HAP idiopática<sup>9,14,15,16</sup>.

Acompanhamento ecocardiográfico é recomendado nos pacientes assintomáticos com ecocardiograma suspeito para HP, ou naqueles sintomáticos e com ecocardiograma normal, especialmente se apresentarem condições clínicas associadas. CCD deve ser considerado em todos os casos, especialmente nos pacientes sintomáticos com critério ecocardiográfico provável definido pelo último Guideline, na presença ou ausência de condições clínicas associadas<sup>16</sup>.

#### 4. TRATAMENTO

Após definir o diagnóstico e determinar a classificação clínica, deve-se iniciar o tratamento, definido de acordo com o grupo clínico da HP. A maioria das evidências até o momento fundamenta o tratamento da HP no Grupo 1, ou seja, a HAP, desde as medidas gerais e terapia de suporte ao tratamento específico<sup>9,16</sup>. No entanto, evidência forte de resposta terapêutica com medicações específicas se restringe a HAP idiopática, HAP hereditária, HAP induzida por drogas, HAP associada a DTC ou a Cardiopatias congênitas, com algum grau de evidência para portadores de infecção pelo HIV<sup>16</sup>.

O tratamento específico para hipertensão pulmonar evoluiu bastante nas últimas décadas, com a introdução de vasodilatadores específicos para a circulação pulmonar, divididos em diversas classes, sendo demonstrado benefício clínico no uso da maioria delas. São elas: bloqueadores do canal de cálcio, análogos da prostaciclina, inibidores da fosfodiesterase e inibidores do receptor de endotelina<sup>29</sup>.

Como medidas gerais e terapia de suporte, todos os pacientes com HP devem ter atividade física programada de acordo com o grau de dispnéia aos esforços, vacinação para influenza e antipneumocócica, orientação contraceptiva com cuidados quanto ao uso simultâneo de bosentan, uso de oxigênio suplementar quando hipoxemia (PaO<sub>2</sub> menor que 60mmHg), uso de diuréticos quando sinais de hipervolemia e uso de digital se necessário<sup>9,16</sup>. Anticoagulação oral está indicada em todos os pacientes com HP que não possuam contraindicações, com cuidado especial no paciente com doença hepática e esclerodermia, pelo maior risco de sangramento<sup>17</sup>.

O uso de corticóide em dose escalonada, via oral ou em pulsoterapia, especificamente nas doenças do tecido conjuntivo, demonstrou-se benéfico em recente revisão, apontando maior benefício quando a doença relacionada encontrava-se em baixa atividade ou a HP é leve ou moderada, estando a maioria dos pacientes já em uso de vasodilatadores<sup>29</sup>. O uso de drogas imunossupressoras, como ciclofosfamida, azatioprina e ciclosporina, deve ser ponderado caso a caso, com melhor resposta nos pacientes com DPI e classe funcional precoce de HP, preferencialmente I ou II<sup>33,36,38,41,42,45,46</sup>.

Bloqueadores do canal de cálcio devem ser iniciados se houver resposta positiva no Teste agudo de vasorreatividade pulmonar, devendo ser mantido junto com o tratamento de suporte. Caso resposta positiva, o paciente apresenta maior sobrevida<sup>14,15</sup>. Se o teste for negativo ou não for realizado, o uso desta classe de drogas está contraindicado pelo risco de piora clínica<sup>9</sup>. Podem ser usados a nifedipina, amlodipina e diltiazem.

Os análogos de prostaciclina (Prostanóides) foram as primeiras drogas vasodilatadoras pulmonares específicas a serem aprovadas para tratamento específico da HP. Estão liberadas para uso o Treprostinil por via subcutânea, Iloprost por via inalatória, Epoprostenol por via endovenosa e o Beraprost por via oral, demonstrando melhora clínica, funcional e hemodinâmica, podendo o Beraprost ser uma droga promissora para o futuro<sup>21</sup>. O Epoprostenol é a única droga com grau de recomendação A para pacientes com Classe funcional IV<sup>18,34</sup>.

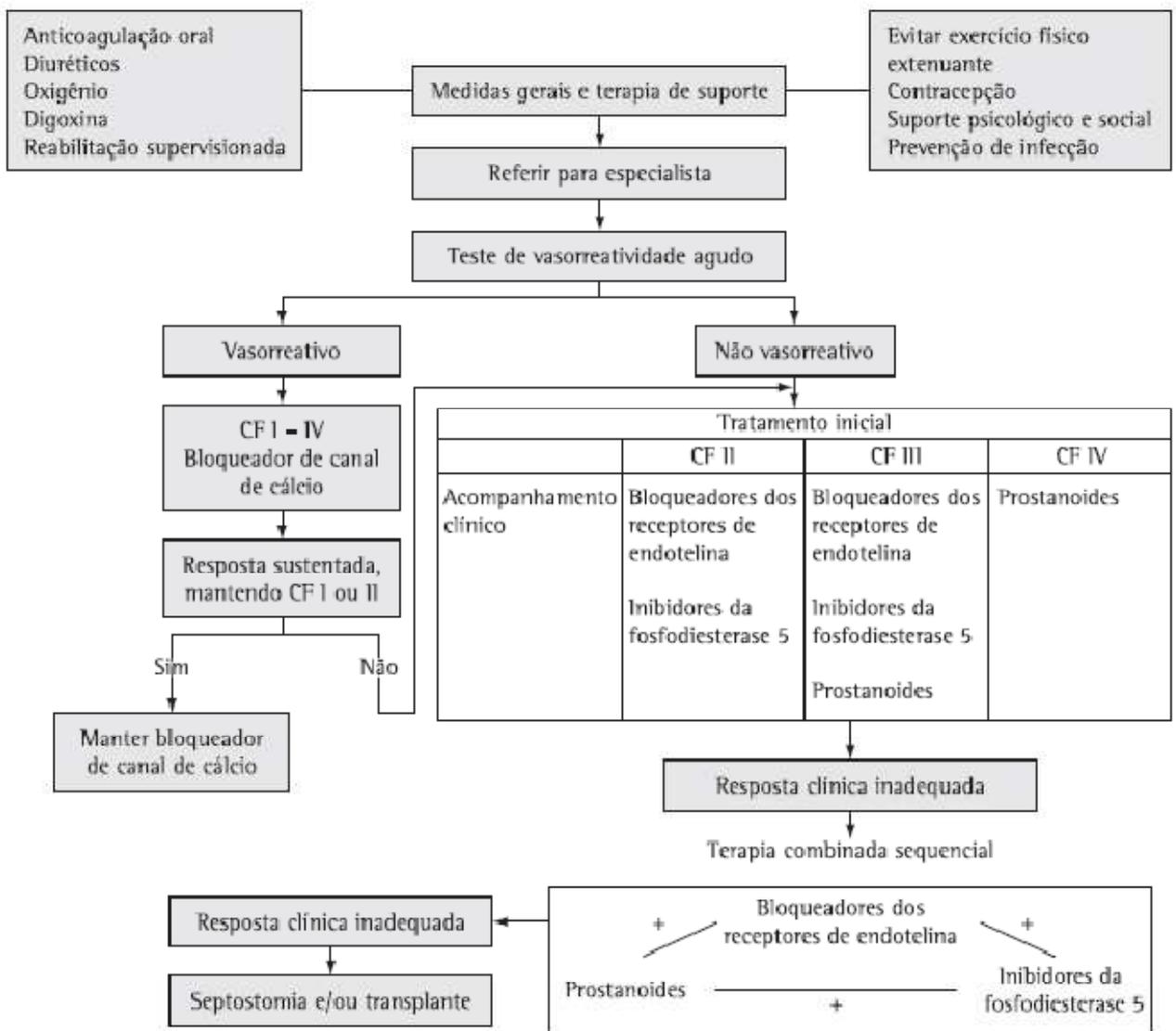
Os inibidores da fosfodiesterase estão associados com melhora clínica e funcional dos pacientes com HP. O Sildenafil e o Tadalafil foram aprovados para uso em pacientes com HP, sendo benéfico o uso de sildenafil em doses crescentes (20,40 e 80mg) por três vezes ao dia e o uso em dose única de 40mg por dia de tadalafil<sup>19, 20,22</sup>.

Inibidores do receptor de endotelina se mostraram benéficos especialmente em pacientes com HAP idiopática e associada a doenças do tecido conjuntivo, com melhora do teste de caminhada de seis minutos e retardo da piora clínica<sup>28</sup>, além de melhora hemodinâmica e funcional<sup>24</sup>. A Bosentan, Sitaxsentan e Ambrisentan são as drogas desta classe liberadas para uso clínico<sup>24</sup>.

No entanto, a terapia combinada de drogas torna-se cada vez mais necessária, com o aumento do número de pacientes sem melhora ou com piora clínica em monoterapia, geralmente associado com diagnóstico tardio. O sentido teórico de combinar diferentes alvos apresentou resposta clínica efetiva, provado em estudo randomizados e placebo-controlados. Associação de sildenafil a epoprostenol<sup>25</sup>, bosentan a epoprostenol<sup>26</sup> e iloprost a bosentan<sup>27</sup> demonstraram melhora hemodinâmica e funcional dos pacientes testados, com aumento no tempo até a piora clínica<sup>9,12</sup>. A associação de sildenafil e bosentan ainda é controversa, com a possibilidade de associar bosentan com tadalafil se necessário<sup>24</sup>.

O tratamento deve ser definido de acordo com a classificação da HP e a gravidade clínica da apresentação inicial da doença. Fatores de pior prognóstico e de

gravidade são: Classe Funcional III e IV da NYHA, elevação do BNP ou pró-BNP, teste de caminhada de seis minutos menor que 330 metros, consumo máximo de oxigênio no teste cardiopulmonar menor que 12L/min/Kg e variáveis hemodinâmicas do CCD (PAD maior que 8mmHg e índice cardíaco menor que 2L/min/m<sup>2</sup>)<sup>16</sup>. Pacientes com marcadores de gravidade devem iniciar terapia intravenosa ou terapia combinada já no início do tratamento, conduta esta ainda não validada em estudos controlados, mas citada nos últimos algoritmos internacionais publicados<sup>9</sup>.



**Figura 3 - Algoritmo de Tratamento.** CF: Classe Funcional. Adaptado de Barst et al<sup>28</sup> e Hoette et al<sup>9</sup>.

A reavaliação deve ser feita trimestralmente, com pesquisa de sintomas, exame físico, teste da caminhada de seis minutos e nível de BNP. Se houver melhora clínica, o tratamento deve ser mantido. Caso contrário, deve-se pesquisar causas para piora clínica (infecções, ingesta hídrica ou salina excessiva e não aderência ao tratamento) e intervir sobre elas. Se não for encontrada causa evidente, um novo CCD pode ser realizado, com objetivo de, se piora hemodinâmica, otimizar o tratamento clínico com aumento de dose ou acréscimo de outra classe de drogas<sup>9</sup>.

## 5. HIPERTENSÃO PULMONAR E DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO

A HP é complicação conhecida nas DTC, com maior prevalência na esclerose sistêmica (especialmente a forma limitada), no lúpus eritematoso sistêmico e na doença mista do tecido conjuntivo, e em menor grau na artrite reumatóide, polimiosite/dermatomiosite, síndrome de Sjögren primária e vasculites, podendo se desenvolver devido à fibrose intersticial ou como resultado de envolvimento vascular direto (HAP), sem doença parenquimatosa ou hipoxemia crônica<sup>9,12,31</sup>. Dos pacientes com DTC, 3 a 13% deles complicam com HAP em sua evolução, sendo a maioria dos pacientes portadores de esclerose sistêmica<sup>23</sup>.

Numa coorte observacional recente, realizada com 48 pacientes em ambulatório de referência no estado da Bahia, observou-se prevalência de 1% das DTC como causa de HP. Outras causas encontradas foram: idiopática (50%), esquistossomose (20%), cardiopatia congênita (17%), TEPCH (11%) e hipertensão portopulmonar (1%)<sup>30</sup>.

Em um estudo epidemiológico de dois centros brasileiros de referência, 10.6% dos pacientes com HAP tinham como causa doenças do tecido conjuntivo. A idade média de apresentação foi 50 anos, sendo a maioria de mulheres (3:1), 76.9% em classe funcional III ou IV da NYHA ao diagnóstico, com tempo médio de dispnéia de 21 meses e saturação de 90%. Não foi observada diferença no tempo para o diagnóstico entre as etiologias de HAP, mesmo o paciente tendo uma condição clínica predisponente conhecida<sup>31</sup>.

Em uma coorte multicêntrica americana com 1892 pacientes diagnosticados com HAP idiopática e por doenças do tecido conjuntivo (DTC), confirmados por CCD, foi visto que os pacientes com HAP por DTC apresentam melhores critérios hemodinâmicos e ecocardiográficos ao diagnóstico, porém com maior incidência de derrame pleural e pericárdico, fenômeno de Raynaud, insuficiência renal, doença pulmonar intersticial, maiores níveis de BNP, piores resultados no teste da caminhada de 6 minutos e na capacidade de difusão de monóxido de carbono, culminando com menor sobrevida em um ano, além de maiores taxas de hospitalização. Dos 641 pacientes com HAP por doenças do tecido conjuntivo, 62% eram portadores de ES, 17% de LES, 8% de DMTC, 4% de AR e 9% de causa indefinida. Dentro das DTC, a ES apresentou pacientes mais idosos, fumantes e

renais crônicos, maiores nível de BNP, maior disfunção ecocardiográfica, menor capacidade de difusão de monóxido de carbono e maior mortalidade em um ano, com sobrevida semelhante aos pacientes com DMTC. Essa diferença pode ser explicada por redução da função metabólica endotelial e da área de superfície capilar pulmonar. Foi visto também que o aumento de BNP e piora da DLCO são fatores preditivos para desenvolvimento de HAP, especialmente nos pacientes com ES<sup>23</sup>.

A prevalência de HAP especificamente em cada DTC foi bem definida para Esclerose Sistêmica (ES), utilizando ecocardiografia como screening e cateterismo cardíaco direito como confirmação, encontrando uma prevalência entre 7.8 e 12%<sup>2,3</sup>, com incidência de 0.61 casos por 100 pacientes/ano em acompanhamento de três anos em um estudo longitudinal multicêntrico<sup>4</sup>. No Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e na Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC), a prevalência de HP é de, respectivamente, de 8 a 9% e 10 a 45%, com valores divergentes em séries de casos devido a diferentes critérios diagnósticos utilizados, variável classificação de HP e não exclusão de outras causas de HP. Nas outras doenças reumatológicas, como Síndrome de Sjögren (SS), Polimiosite (PM), Dermatomiosite (DM), Artrite reumatóide (AR), Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAAF) e Vasculites, excluindo-se fibrose pulmonar, a HP é infreqüente, com incidência determinada em relatos ou séries de casos<sup>10,36,37,39</sup>.

## 6. PATOGÊNESE DA HIPERTENSÃO PULMONAR NAS DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO

Nas doenças do tecido conjuntivo (DTC), classificada nas etiologias de HP como grupo 1 (HAP), o acometimento ocorre especialmente nas artérias distais, com diâmetro menor que 500 µm, sendo caracterizadas por hipertrofia da camada média, alterações fibróticas e proliferativas da íntima, infiltrado perivascular, lesões complexas (dilatação e lesões plexiformes) e lesões trombóticas. As veias pulmonares são classicamente poupadas<sup>1,16</sup>. Existem relatos de vasoespasmo anormal e fenômeno de Raynaud na microvasculatura pulmonar<sup>36</sup>, de mecanismos inflamatórios, imunes, humorais e pró-trombóticos na patogênese da HAP nas doenças do tecido conjuntivo, além do envolvimento de auto-anticorpos. Infiltrado inflamatório composto de linfócitos CD8, macrófagos e eosinófilos geralmente ocorre nos estágios iniciais das doenças, evoluindo para espessamento e rompimento trabecular, formação de microatelectasias e redução da elasticidade pulmonar<sup>1,10,16,29,39</sup>.

O processo exato para a deflagração das mudanças ainda é incerto, possivelmente envolvendo um mecanismo multifatorial, com ativação de várias vias intracelulares. O aumento da resistência vascular pulmonar deve-se a diferentes mecanismos, incluindo vasoconstrição, proliferação e remodelamento da parede dos vasos pulmonares, inflamação e trombose, possivelmente associadas a expressão anormal de canais de potássio nas células musculares lisas e disfunção endotelial<sup>10,16</sup>.

Estas alterações promovem hiperexpressão de substâncias vasoconstrictoras e proliferativas, como tromboxano A-2 e endotelina-1, associado a redução de substâncias vasodilatadoras e antiproliferativas, como óxido nítrico e prostaciclina. Como resultado ocorre elevação do tônus vascular, remodelamento e alterações proliferativas em diversas células, incluindo fibroblastos, células endoteliais e musculares lisas<sup>1,16</sup>.

Associado às alterações acima citadas, ocorre aumento da produção de matriz extracelular na adventícia, incluindo colágeno, elastina e fibronectina. Células inflamatórias e plaquetas também podem ter um papel significativo no mecanismo,

visto que anormalidades pró-trombóticas foram observadas em pacientes com HAP<sup>1,16</sup>.

A presença de infiltrado inflamatório composto de macrófagos e linfócitos, associado a anticorpos antinucleares, fator reumatóide, IgG e complemento já foram identificados na parede dos vasos pulmonares. Isso demonstra um provável mecanismo imunopatológico no desenvolvimento da HAP<sup>29</sup>.

Alguns pacientes com DTC podem apresentar HP devido a doenças do parênquima pulmonar, como doença pulmonar intersticial (DPI). A destruição do parênquima causa hipoxemia crônica, resultando em vasoconstrição pulmonar e aumento da resistência vascular pulmonar, culminando em HP com o passar dos anos de doença<sup>39</sup>. Outras causas de HP, como tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo, vasculites, hemorragia alveolar, doença pulmonar veno-oclusiva e disfunção cardíaca diastólica são mais raras, com incidência variável de acordo especificamente com a DTC que o paciente apresenta<sup>1,12,38,39</sup>.

## 7. HIPERTENSÃO PULMONAR E ESCLEROSE SISTÊMICA

Esclerose sistêmica (ES) é uma desordem heterogênea, caracterizada por disfunção endotelial, desregulação de fibroblastos, produção excessiva de colágeno e anormalidades do sistema imune, culminando com fibrose progressiva de pele e órgãos internos<sup>12</sup>.

Mundialmente, a incidência de ES varia de 10 a 242 casos por milhão de habitantes, de acordo com a etnia e o continente estudado. Complicações pulmonares incluem doença pulmonar intersticial, HAP e HP, sendo esta complicação a mais tardia da ES, conseqüente à doença pulmonar intersticial<sup>12,33</sup>. Existem outros mecanismos descritos de evolução para HP em pacientes ES, como disfunção cardíaca diastólica e vasculite, com prevalência ainda incerta<sup>9</sup>. A presença de autoanticorpos tem bom valor preditivo para o desenvolvimento destas complicações. O Fator antinuclear (FAN) é positivo em mais de 90% dos pacientes com ES, mas sem relação com HP. Anticorpo antifibrilarina (anti-U3-RNP), anti-To/Th e anticorpo anticentrômero são encontrados em pacientes com HAP, assim como o anti-Scl-70 (antitopoisomerase 1) tem relação com fibrose pulmonar e HP<sup>33</sup>. Relação com HLA-DQ7 e HLA-B35 também foi descrita para HAP e HP<sup>12</sup>.

A freqüência de HP, sugerida pela ecocardiografia, é semelhante nas formas difusa e limitada da doença (22.3% e 20.5%, respectivamente), porém, quando levamos em conta apenas os pacientes com HAP (excluindo-se os pacientes com doença pulmonar intersticial e outras causas), a maioria dos casos ocorre na forma limitada da doença e naqueles com anticorpo anticentrômero ou anti-To/Th positivo<sup>33</sup>. Já a freqüência de HAP diagnosticada pelo CCD é de 7.8 a 12%, em estudos americanos e franceses<sup>12</sup>.

Devido a alta incidência de HP na ES, o rastreamento periódico é recomendado em vários estudos<sup>5,9,12,33</sup>. O rastreamento pode ser realizado com prova de função pulmonar e DLCO, ecocardiograma, RX e BNP sérico semestrais ou anuais, ponderando caso a caso. Se houver alteração em algum dos exames iniciais, o teste da caminhada de 6 minutos e tomografia computadorizada de tórax podem ser realizados, com ressonância magnética cardíaca como opção. Caso suspeita de HAP, ponderar realização de CCD<sup>33</sup>. O rastreamento precoce na ES diagnostica

pacientes em formas mais brandas, facilita o manejo precoce e pode ter diferença na sobrevida<sup>5</sup>.

A forma difusa da doença apresenta maior risco de apresentar doença pulmonar intersticial (DPI), desenvolvendo HP com o decorrer da doença, em geral nos primeiros cinco anos. DPI é a manifestação pulmonar mais comum da ES, com 40% dos pacientes apresentando espirometria alterada e 90% das autópsias positivas, na maioria dos casos demonstrando como padrão histológico pneumonia intersticial não-específica<sup>39</sup>. As formas histológicas mais comuns são pneumonia intersticial usual e pneumonia intersticial não-específica. Aproximadamente 60% dos pacientes com forma difusa são anti-Scl-70 positivo (anticorpo antitopoisomerase 1), com maior risco de desenvolvimento de DPI e HP, apresentando aumento de mortalidade caso evolua para HP<sup>12,33</sup>. O anticorpo anti-Scl-70 é fator de risco para DPI e provavelmente fator protetor para o desenvolvimento de HAP<sup>33</sup>.



**Figura 4** – TCAR evidenciando padrão de pneumonia intersticial não-específica, com opacidades difusas em vidro fosco nos lobos inferiores e mínimo reticulado em paciente com esclerose sistêmica. Adaptado de Silva CIS et al<sup>48</sup>.

A forma limitada da doença ou forma CREST apresenta risco de evoluir para HAP em dez a quinze anos de doença, com maior incidência em paciente com duração da doença maior que 10 anos, múltiplas telangiectasias, úlceras digitais, capilaroscopia periungueal ou capacidade de difusão de monóxido de carbono alterada. 88.7% dos pacientes com a forma limitada apresentam anticorpo

anticentrômero positivo, com maior risco de desenvolverem HAP<sup>12,33</sup>. O tempo entre diagnóstico de ES e evolução para HAP foi de quatorze anos em um registro britânico, mantendo uma média de dez a quinze anos<sup>5</sup>.

Histologicamente, a lesão vascular assemelha-se à encontrada na HAP idiopática, com hipertrofia da camada média, hiperplasia da camada íntima e formação de lesões vasculares plexiformes. Disfunção endotelial, alterações na microvasculatura pulmonar, vasoespasma devido ao aumento de endotelina e redução de óxido nítrico e prostaciclina, ativação plaquetária e alterações na cascata de coagulação podem fazer parte da patogênese da doença. A presença do anticorpo anti-célula endotelial ocorre em 40 a 50% dos pacientes, com maior risco de desenvolvimento de HAP<sup>39</sup>.

Bosentana, sitaxentan, sildenafil e epoprostenol podem ser usadas como tratamento nos pacientes com ES, demonstrando melhora hemodinâmica, funcional, sintomática e de qualidade de vida, podendo ser usados em monoterapia ou em associação caso falha terapêutica. Os únicos agentes que demonstraram redução de mortalidade foram a bosentana e o epoprostenol endovenoso, este usado para pacientes em classe funcional avançada<sup>12,34</sup>. Pelo Guideline da EULAR, bosentana é fortemente recomendada, sitaxentan e sildenafil são recomendados e epoprostenol é recomendado para pacientes com classe funcional IIIb ou IV<sup>35</sup>. Outras medidas (oxigênio suplementar para saturação menor que 90%, diurético e digital) podem ser utilizadas. A anticoagulação de longo prazo com Warfarina é preconizada<sup>17, 33</sup>.

O uso de imunossupressores, especialmente a ciclofosfamida em regime de pulsoterapia, é indicado no tratamento da doença pulmonar intersticial. Porém, até o momento, não foi demonstrada evidência forte de benefício no uso de imunossupressores, seja ciclofosfamida ou metilprednisolona, nos pacientes com HP e HAP, tanto na mortalidade quanto na qualidade de vida ou melhora hemodinâmica<sup>12,33,46</sup>.

Nos últimos anos, observou-se alguma redução na mortalidade geral da ES devido à introdução de novos imunossupressores, além do uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina e terapia renal substitutiva precoce nos pacientes com crise renal esclerodérmica. Paradoxalmente, isso culminou com a constatação de que as complicações pulmonares se tornaram a principal causa de óbito nos paciente com ES, dentre elas a HP e a HAP tem apresentado crescimento na mortalidade. A mortalidade anual da HAP gira em torno de 13%, e a HP devido a DPI

pode ter sobrevida até cinco vezes menor que a HAP. Num acompanhamento de três anos, a sobrevida nos pacientes com HAP foi maior (47%) quando comparada a pacientes com HP causada por doença pulmonar intersticial (28%)<sup>12</sup>.

Os principais indicadores para o prognóstico desfavorável na ES em sua forma pulmonar são: sexo masculino, classe funcional, idade avançada, DLCO alterado, BNP elevado, hiponatremia, hipoxemia precoce durante o teste de caminhada de 6 minutos, PAD e PAPm elevadas ao diagnóstico e piora nos parâmetros hemodinâmicos via ecocardiografia ou CCD<sup>12,33</sup>.

## 8. HIPERTENSÃO PULMONAR E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune de mecanismo complexo e envolvimento multisistêmico. O envolvimento respiratório é comum, em geral na forma de derrame pleural, alveolite, doença pulmonar intersticial, pneumonite lúpica, hipertensão pulmonar (HP), tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo (TEPCH) e hemorragia alveolar. A HP era antigamente considerada rara na evolução do LES, porém estudos recentes demonstraram prevalência de 0.5 a 14%, mantendo média entre 8 e 9% na maioria dos estudos, a depender do exame utilizado no diagnóstico e da classificação<sup>37</sup>. Atualmente, o envolvimento pulmonar no LES é considerado a terceira causa de morte, após infecção e falência orgânica, com baixa resposta terapêutica comparada a outras manifestações da doença, determinando progressiva e crescente morbimortalidade<sup>36,37</sup>.

Pacientes com LES podem evoluir para HP por algumas causas, como doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar, pneumonite lúpica, doença pulmonar veno-oclusiva, vasculite, TEPCH e HAP. Dados de necrópsias de pacientes com LES sugerem que vasculite raramente seja fator causador de HP<sup>37</sup>.

A doença pulmonar intersticial no LES é menos comum que em outras DTC, com prevalência entre 3 e 8% e taxas crescentes com o maior tempo de doença. Estudos demonstraram que até um terço dos pacientes podem ter tomografia de tórax alterada e permanecerem assintomáticos. DPI pode se apresentar como cronificação de um episódio de pneumonite lúpica ou padrões histológicos variados (pneumonia intersticial não específica, pneumonia intersticial linfocítica ou pneumonia em organização). A evolução para HP não é comum e o tratamento até o presente momento é realizado com imunossupressores (ciclofosfamida e metilprednisolona), com resposta clínica variada<sup>36</sup>.

Pacientes com LES tem risco elevado de eventos trombóticos, especialmente se anticorpos antifosfolípides estiverem presentes, o que ocorre em média em dois terços dos casos. A presença destes anticorpos aumenta em seis vezes a chance de tromboembolismo venoso, com maior risco nos pacientes com anticoagulante lúpico positivo do que os com anticorpo anticardiolipina positivo. O TEPCH como causa de HP não é um evento comum no LES. O tratamento deve ser realizado com anticoagulação plena e prednisona em casos selecionados. A profilaxia, proposta

para os pacientes com anticorpos positivos sem manifestação trombotica venosa ou que apresentaram apenas trombose arterial ainda é controversa<sup>36,37</sup>.

Na HAP, a patogênese é semelhante às demais DTC, com ênfase no remodelamento vascular, devido à lesão endotelial em arteríolas e capilares pulmonares, secundário a fatores bioquímicos e imunológicos. Nos pacientes com auto-anticorpos positivos, como anti-célula endotelial e antifosfolípides, estes presentes em 68% dos casos de LES associado a HAP, a formação de microtrombos na circulação pulmonar pode corroborar com a patogênese. A presença de vasoespasm, associado com fenômeno de Raynaud, está presente em 62 a 80% dos pacientes com LES<sup>37</sup>.

Fatores de risco para desenvolvimento de HAP na evolução do LES foram determinados em vários estudos. São eles: derrames cavitários, disfunção renal, envolvimento neurológico, fenômeno de Raynaud, necrose avascular, artropatia de Jaccoud e presença de anticorpos antifosfolípides, especificamente anticardiolipina IgG e IgM<sup>37</sup>.

O fluxograma diagnóstico segue a mesma linha das outras DTC, com ecocardiograma como triagem e CCD como confirmatório, sendo sempre indicado angiotomografia helicoidal de tórax ou cintilografia de ventilação / perfusão para descartar TEPCH e tomografia de alta resolução para descartar doença pulmonar intersticial<sup>36</sup>.

Imunossupressores podem ser utilizados isoladamente nas classes funcionais I e II da NYHA, ponderando o uso precoce de vasodilatadores. Associação de vasodilatadores com drogas imunossupressoras, como metilprednisolona e ciclofosfamida, ainda é motivo de discussão, mas é indicada pela maioria dos autores para os pacientes com HAP nas fases tardias da doença. Possivelmente, o LES é a DTC com melhor resposta a imunossupressores, no que tange a HAP<sup>46</sup>. Foi demonstrado benefício no tratamento com sildenafil ou bosentana para as formas leves e epoprostenol para as formas graves de HP<sup>36,38,46</sup>.

O prognóstico do LES piora consideravelmente com a evolução para HP, com até 53% de mortalidade em cinco anos de acompanhamento, sendo a maioria dos óbitos nos primeiros dois anos de doença<sup>36,37</sup>.

## 9. HIPERTENSÃO PULMONAR E DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

Sharp e colaboradores descreveram uma síndrome clínica em 1972, que combina as manifestações de LES, ES e polimiosite/dermatomiosite (PM-DM), criando o termo doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). Laboratorialmente se apresenta com FAN positivo e anticorpo anti-RNP em altos títulos. Todas as três doenças que fazem parte do espectro clínico apresentam elevada incidência de manifestações pulmonares, especialmente a hipertensão pulmonar<sup>38,39</sup>.

O envolvimento pulmonar na DMTC manifesta-se por: doença pulmonar intersticial, derrame pleural, hemorragia alveolar, hipertensão pulmonar, vasculite pulmonar, doença tromboembólica, disfunção diafragmática e doença obstrutiva das vias aéreas. 76 a 85% dos pacientes com DMTC possuem alteração em alguma das provas de função pulmonar e até 33% apresentam alterações tomográficas, destes 70% são assintomáticos. 30 a 65% dos pacientes com DMTC evoluem para DPI e fibrose pulmonar, com incidência de HP girando em torno de 10 a 45%<sup>39</sup>.

A apresentação clínica da DPI na DMTC é similar à ES. Os achados tomográficos são uma combinação de outras DTC, com maior incidência de opacidade reticular intralobular, opacidade em vidro fosco e opacidades subpleurais bibasais. A evolução para HP não é comum, com padrão SD detectado na capilaroscopia periungueal como principal fator de risco. O tratamento envolve uso de imunossuppressores, como metilprednisolona e ciclofosfamida endovenosas, associado a vasodilatadores. Outras formas mais raras de acometimento pulmonar da DMTC que podem evoluir para HP são vasculite e tromboembolismo pulmonar<sup>39</sup>.

HAP é uma manifestação com alta incidência em DMTC e é a principal causa de morbimortalidade. As alterações histológicas são semelhantes às encontradas na ES, com hipertrofia da camada média, proliferação da camada íntima e formação de lesões plexiformes na circulação pré-capilar pulmonar. O tratamento realizado é análogo à ES, ainda sem clara evidência científica de benefício no seu uso. Existem relatos de melhora clínica e hemodinâmica com uso de bloqueadores de canal de cálcio, treprostinil, bosentana e epoprostenol<sup>39</sup>.

O tratamento da HAP atualmente preconizado envolve uso de imunossuppressores nas classes funcionais I e II, especialmente ciclofosfamida e

azatioprina, com terapia combinada com vasodilatadores nas classes funcionais III e IV. Indicação de anticoagulação plena em longo prazo permanece controversa na DMTC. Os pacientes apresentam resposta variável ao tratamento, em geral pior do que no LES, mas ainda melhor que na maioria das DTC<sup>45</sup>.

## 10. HIPERTENSÃO PULMONAR E POLIMIOSITE / DERMATOMIOSITE

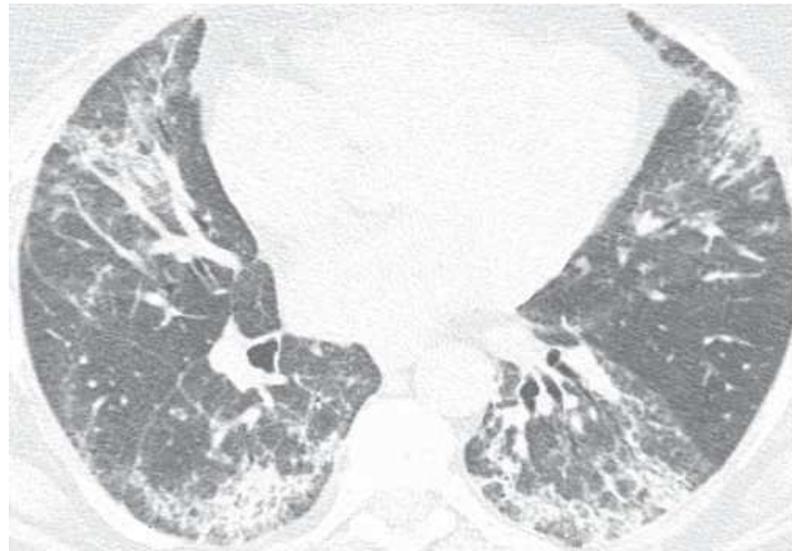
Polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM) são doenças que fazem parte das miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), juntamente com outras afecções, como a miosite por corpúsculos de inclusão e a miosite associada a neoplasias malignas. São caracterizadas por fraqueza muscular proximal, aumento de enzimas musculares, eletroneuromiografia com padrão miopático e infiltrado inflamatório em células musculares, além de alterações cutâneas clássicas na DM. Comum em todas as faixas etárias, a DM em geral ocorre mais na juventude. A PM apresenta um padrão bimodal de incidência, com pico dos 5 aos 14 anos e dos 45 aos 64 anos. Até 51% dos pacientes com PM-DM apresentam autoanticorpos positivos<sup>40,41</sup>.

O pulmão é o órgão extramuscular mais acometido na PM-DM, com complicações presentes em até 40% dos pacientes, incluindo doença pulmonar intersticial, broncoaspiração, pneumonia, fraqueza em musculatura respiratória, hemorragia alveolar e hipertensão pulmonar (HP)<sup>41</sup>. Na PM-DM, podem ser citadas como etiologias de HP a doença pulmonar intersticial (DPI) e a hipertensão arterial pulmonar (HAP). Até o presente momento não existem estudos apontando a real incidência de HP na PM-DM<sup>40,41</sup>.

Manifestação comum nas MII, a DPI apresenta prevalência entre 5 e 65%, dependendo da casuística. Presença de anticorpos, especialmente o anti-Jo-1, artralgia e idade avançada são fatores de risco para DPI. Outros anticorpos, como anti-PL-7, anti-PL-12 e anti-EJ, juntamente com o anti-Jo-1, constituem a síndrome antisintetase, com risco de até 96% de evoluir para DPI, ainda sem total conhecimento da patogênese envolvida, denotando um grande marcador de risco para DPI na PM-DM. A associação de anti-Ro ao anti-Jo-1 indica doença mais grave e progressão mais rápida<sup>40,41</sup>.

A DPI pode ocorrer em qualquer momento da evolução das MII, precedendo sintomas musculares em até 19%, com 18 a 25% dos pacientes assintomáticos no momento do diagnóstico. O padrão histológico mais comum é a pneumonia intersticial não específica, mas outros padrões, como pneumonia intersticial usual e pneumonia em organização podem ser encontrados. O tratamento inclui uso de imunossupressores como ciclofosfamida, ciclosporina e azatioprina, com resposta a corticóide em até 50% dos casos. Pacientes com CPK normal tendem a não

responder a corticóide e apresentarem resposta intermediária a outros imunossupressores, com pior prognóstico em longo prazo. DPI associada a DM tem progressão mais rápida e pior resposta ao tratamento quando comparada a PM. A evolução para hipertensão pulmonar pode ocorrer, com alta mortalidade a despeito de uso de imunossupressores ou vasodilatadores<sup>40,41</sup>.



**Figura 5** - TCAR em paciente com polimiosite / dermatomiosite, evidenciando padrão de pneumonia intersticial não-específica e pneumonia em organização, com opacidades em vidro fosco, mínimo reticulado e áreas focais de consolidação. Adaptado de Silva CIS et al<sup>48</sup>.

A HAP no contexto da PM-DM é rara, permanecendo limitada a relatos de casos e com incidência indeterminada. Idade precoce, sexo feminino, intolerância ao exercício e DLCO alterada são fatores de risco para esta complicação. A presença de fenômeno de Raynaud não foi vista como fator de risco isolado. Associação com Síndrome de Sjögren secundária foi descrita em alguns destes pacientes. Triagem para pacientes com dispnéia aos esforços deve ser realizada de maneira semelhante a empregada para os pacientes com ES, com DLCO e ecocardiograma, individualizando a solicitação de CCD. A evolução destes casos aparentemente é similar a ES, com baixa resposta a vasodilatadores e imunossupressores, com pior prognóstico nos pacientes com hipoxemia. Pacientes com CPK muito elevada, função pulmonar pouco alterada ou Síndrome de Sjögren secundária podem ter alguma resposta a imunossupressores, em especial ciclosporina e ciclofosfamida<sup>40</sup>.

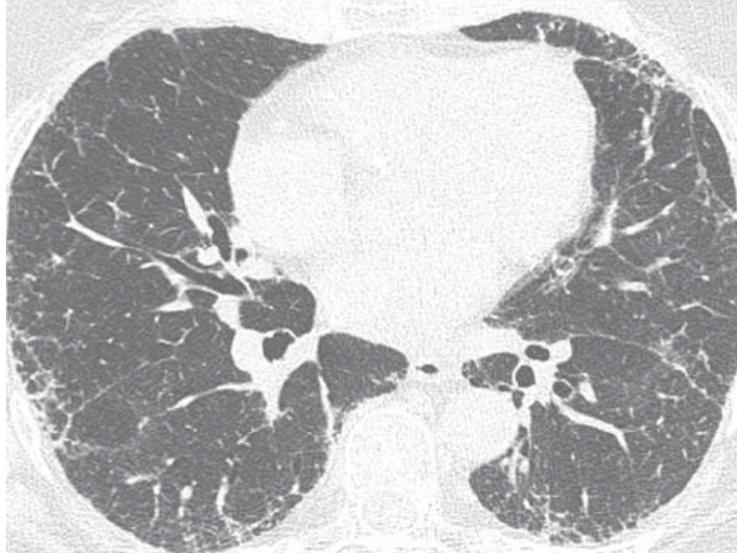
## 11. HIPERTENSÃO PULMONAR E ARTRITE REUMATÓIDE

Artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica que acomete tipicamente pequenas articulações de mãos e punhos, de maneira simétrica e progressiva, com idade média ao diagnóstico entre 35 e 50 anos. Manifestações pulmonares, a principal causa de morbimortalidade na AR, podem ocorrer na forma de doença pulmonar intersticial (DPI), derrame pleural, nódulos reumatóides, doenças das vias aéreas, infecção, hemorragia alveolar, hipertensão pulmonar e hipertensão arterial pulmonar<sup>42</sup>.

Evolução para hipertensão pulmonar (HP) na AR pode ocorrer secundária a DPI, hipertensão arterial pulmonar (HAP), hemorragia alveolar, tromboembolismo pulmonar crônico, hiperviscosidade sanguínea, ressecções pulmonares, shunts intracardíacos e doenças do coração esquerdo. A incidência de HP assintomática foi de 21% em um estudo utilizando ecocardiografia como triagem, porém HP com repercussão clínica e hemodinâmica é citada apenas em relatos de casos na literatura<sup>43</sup>.

Alterações tomográficas compatíveis com DPI ocorrem em 20 a 63% dos pacientes com AR, com DLCO alterada em 33 a 41% dos casos. Em geral, a DPI ocorre em pacientes fora do período de atividade da doença. Pode ocorrer antes do diagnóstico de AR em até 20% dos casos, inicialmente apenas com fator reumatóide (FR) ou anti-CCP positivos. Idade avançada, sexo masculino e tabagismo são fatores de risco conhecidos, sendo que os DMARD's apresentam papel desconhecido na progressão da DPI. O metotrexate foi apontado em um estudo como provável fator de risco para progressão da doença, além de ser citado em várias referências como provável causador de doença pulmonar isoladamente<sup>42,43</sup>.

A imunossupressão com ciclosporina ou ciclofosfamida deve ser considerada para os pacientes com DPI, em especial se sintomáticos ou com doença progressiva ou extensa. A evolução para hipertensão pulmonar pode ocorrer, com baixa resposta a vasodilatadores e imunossupressores, apresentando prognóstico reservado nestes pacientes. Rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) é uma opção terapêutica para pacientes refratários<sup>42,45</sup>.



**Figura 6** – TCAR em paciente com artrite reumatóide, demonstrando reticulado periférico, distorção da arquitetura pulmonar e mínimo faveolamento subpleural, sem presença de vidro fosco, caracterizando o padrão típico de pneumonia intersticial usual, Adaptado de Silva CIS et al<sup>48</sup>.

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) na AR é descrita de 10.6 a 21% dos pacientes, utilizando ecocardiografia como critério diagnóstico em algumas séries de casos. Biópsias pulmonares demonstram achados histológicos muito semelhantes à HAP idiopática. Fatores de risco para HAP descritos na literatura são fator reumatóide em altos títulos, escore DAS28 elevado e tempo prolongado de evolução da doença. Outros achados menos freqüentes foram Síndrome de Sjögren secundária e fenômeno de Raynaud. O tratamento com vasodilatadores e imunossupressores, em especial ciclosporina e azatioprina, pode ser utilizado nos pacientes com repercussão clínica, ainda sem consenso na literatura quanto ao tratamento dos pacientes assintomáticos<sup>42,43</sup>.

## 12. HIPERTENSÃO PULMONAR E SÍNDROME DE SJÖGREN

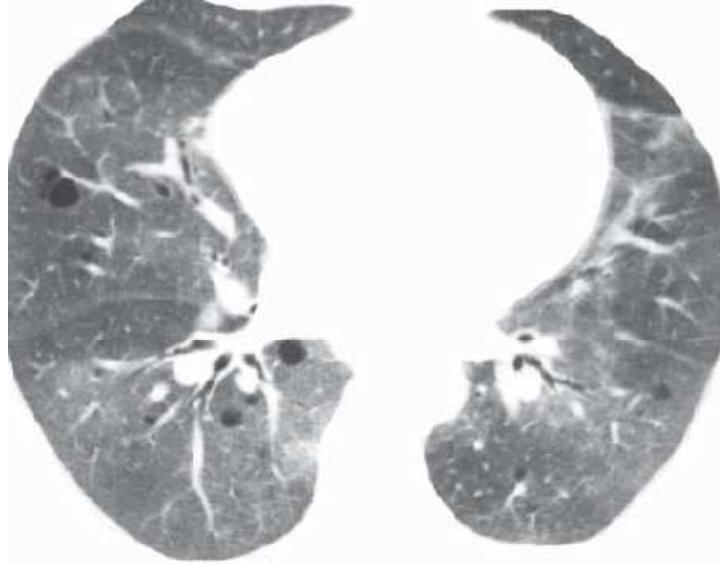
Síndrome de Sjögren (SS) é uma desordem inflamatória caracterizada por infiltrado linfocitário em glândulas exócrinas e outros sítios extraglandulares. Pode se apresentar de maneira isolada, a forma primária (SSp), ou em associação com outras DTC, a forma secundária (SSs). SSp afeta preferencialmente mulheres, numa relação de 9:1, com prevalência total na população de 0.04 a 0.6%. Acometimento pulmonar pode ocorrer entre 9 e 75%, com grande variação na incidência dependente do exame de triagem utilizado no estudo, se radiografia de tórax ou espirometria. A prevalência de sintomas pulmonares na SSs depende da epidemiologia da doença primária. Foi descrito acometimento pulmonar na SS sob a forma de doença pulmonar intersticial (DPI), doença das vias aéreas (atelectasia, bronquiectasia, xerotraqueia, tosse seca), derrame pleural, vasculite, hipertensão pulmonar (HP) e complicações, como linfoma, pseudolinfoma e amiloidose<sup>44,45</sup>.

Hipergamaglobulinemia, linfopenia, FR positivo, anti-Ro e anti-La positivos, tabagismo, sexo masculino e idade avançada são fatores de risco para acometimento pulmonar na SSp<sup>44</sup>. Na PM-DM e na AR, a SSs é apontada por alguns autores como fator de risco para desenvolvimento de HAP<sup>40,42,44</sup>.

Hipertensão pulmonar (HP) é uma complicação rara na SSp, com frequência ainda indeterminada na literatura, sendo que na SSs a prevalência varia conforme a DTC que desencadeia a doença. A HP pode ocorrer no contexto de doença pulmonar intersticial (DPI) e hipertensão arterial pulmonar (HAP), sendo raro o tromboembolismo pulmonar crônico. O aparecimento de HP pode preceder ou suceder o diagnóstico de SS. O teste agudo com vasodilatador em geral é negativo nestes pacientes, denotando baixa resposta a bloqueadores de canal de cálcio<sup>44,45</sup>.

DPI é a forma mais comum de envolvimento pulmonar na SSp. Existem várias formas de alterações histológicas pulmonares descritas, como pneumonia intersticial não específica, pneumonia intersticial linfocítica, pneumonia intersticial usual e pneumonia em organização. Podem evoluir para fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar (HP), sem estimativa da prevalência de HP nesta população. O tratamento é realizado com imunossuppressores, como corticóide e azatioprina, tendo a pneumonia intersticial linfocítica melhor resposta terapêutica. Pneumonia intersticial

linfocítica, C4 elevado e púrpuras palpáveis são fatores de risco para aparecimento de linfoma nos pacientes com DPI, em especial o linfoma não-Hodgkin<sup>44</sup>.



**Figura 7** – TCAR demonstrando áreas de opacidade com atenuação em vidro fosco e cistos pulmonares esparsos em paciente com Síndrome de Sjögren, caracterizando pneumonia intersticial linfocítica. Adaptado de Silva CIS et al<sup>48</sup>.

A incidência de hipertensão arterial pulmonar (HAP) é rara e indeterminada na SSp, sendo uma das mais graves complicações da doença, com mortalidade descrita de 27% em 1 ano e 33% em 3 anos. O mecanismo é semelhante a outras DTC, com provável colaboração adicional da ativação de células B e de auto-imunidade, porém sem vasculite ou infiltrado inflamatório associado. Fenômeno de Raynaud, vasculite cutânea, DPI, anti-Ro, anti-RNP, FR, FAN e hipergamaglobulinemia são fatores de risco para desenvolvimento de HAP. Alguns desses pacientes apresentam hipertensão portal associada, ainda sem explicação para tal achado. O diagnóstico em geral é tardio, média de 34 meses após início dos sintomas, com classe funcional III ou IV da NYHA na maioria dos casos. O tratamento é com vasodilatadores, com evidência no uso da bosentana, e imunossuppressores, em especial corticóide associado a ciclofosfamida ou azatioprina. A resposta é variável e não sustentada em muitos pacientes, permanecendo ainda desconhecida a melhor terapia. Rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) é tido como futura terapêutica de primeira linha para as manifestações graves<sup>44,45,46</sup>.

### 13. HIPERTENSÃO PULMONAR E VASCULITES

Vasculites são um grupo de distúrbios heterogêneos, caracterizados por inflamação na parede dos vasos, com repercussões cutâneas e sistêmicas. Podem ser primárias (Poliarterite nodosa, Granulomatose de Wegener, Churg-Strauss, Takayasu) ou secundárias a DTC, infecção, medicamentos ou neoplasias. Das DTC, aquelas que são mais associadas a vasculites são LES, AR, SS, ES e PM-DM. O envolvimento pulmonar por ocorrer, especialmente na forma de hemorragia alveolar, nódulos pulmonares, asma e hipertensão pulmonar<sup>46</sup>.

Nas vasculites pauci-ímmunes ou ANCA relacionadas, a ocorrência de HAP é rara. Existem relatos de casos de HAP em Granulomatose de Wegener e Churg-Strauss. O tratamento preconizado é com corticoterapia e ciclofosfamida, com Rituximab e micofenolato como opções para os pacientes refratários<sup>46</sup>.

Arterite de Takayasu, uma vasculite de artérias de médio e grande calibre, tem predileção pelo arco aórtico e seus ramos. Envolvimento pulmonar é descrito em até 50% dos casos. Pode apresentar envolvimento da artéria pulmonar, mas raramente evolui para HP ou disfunção ventricular direita. A patogênese envolve obliteração mecânica do leito vascular, mecanismo semelhante ao TEPCH. Até mesmo sintomas de dispnéia progressiva aos esforços e achados angiográficos podem ser confundidos com TEPCH. O tratamento pode ser realizado com corticoterapia associada imunossupressores e uso de vasodilatadores, com evidência para o uso de óxido nítrico. Revascularização por angioplastia e colocação de stent na artéria acometida também é uma terapêutica viável<sup>47</sup>.

## **14. HIPERTENSÃO PULMONAR E SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE**

Anticorpos antifosfolídeos são associados com dois tipos de HP, a hipertensão arterial pulmonar (HAP) e a HP por tromboembolismo pulmonar crônico (TEPCH). Pode se manifestar na presença isolada dos anticorpos ou acompanhar outras DTC, em especial LES. A prevalência de HAP gira em torno de 1.8% na forma associada ao LES e 2.2 a 3.5% na forma primária da doença, com valores entre 10 e 20% quando associados a TEPCH. Sintomatologia de HP pode ocorrer antes do aparecimento de sintomas da síndrome ou até mesmo sem manifestação, apenas com positividade de anticorpos<sup>49</sup>.

A positividade dos anticorpos antifosfolídeos, especialmente o anticorpo anticardiolipina, foi relatada em pacientes com HAP associada a LES, DMTC, forma primária de síndrome do anticorpo antifosfolípide e HAP idiopática<sup>49</sup>.

HAP pode ocorrer em pacientes com LES, AR, SS, DMTC ou síndrome do anticorpo antifosfolípide primária. O teste da caminhada de seis minutos alterado precocemente e níveis elevados de anticorpos antifosfolídeos foi relacionado com aumento de mortalidade nestes pacientes. A patogênese envolvida é semelhante a outras DTC, acrescida da hipótese de disfunção de células T CD4 CD25+. O tratamento preconizado é com imunossuppressores, vasodilatadores e anticoagulantes por tempo indeterminado<sup>49</sup>.

## 15. CONCLUSÃO

Hipertensão pulmonar é uma condição clínica pouco diagnosticada e de alta morbidade e mortalidade. Doenças do tecido conjuntivo são causas importantes de hipertensão arterial pulmonar.

Esclerose Sistêmica é a principal doença do tecido conjuntivo que complica com hipertensão pulmonar, seguida de Lúpus Eritematoso Sistêmico e Doença Mista do Tecido Conjuntivo.

Ecocardiograma deve ser realizado nos pacientes sintomáticos e cateterismo cardíaco direito como exame confirmatório. Acompanhamento ecocardiográfico anual é recomendado nos pacientes portadores de Esclerose Sistêmica, mesmo assintomáticos.

O tratamento envolve uso de vasodilatadores específicos para circulação pulmonar e imunossuppressores, com resposta variável a depender da doença de base e da classe funcional do paciente.

## 16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubin LJ, Hopkins W. Overview of Pulmonary Hypertension. In: UpToDate, Mendel J (Ed), UpToDate, 2009. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
2. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-800.
3. 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.
4. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6): 1831-9.
5. 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; 62 (11): 3522-30.
6. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Report on WHO Meeting. October 15-17, 1973, Geneva: World Health Organization, 1975.
7. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 385-91.
8. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical Classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:5S-12S.
9. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 795-811.
10. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-S54.
11. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 1005-11.
12. Le Pevec J, Humbert M, Mouthon L, et al. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1285-93.

13. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-S66.
14. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safety identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998; 12(2): 265-70.
15. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005; 111 (13): 3105-11.
16. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34 (6): 1219-63.
17. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J* 2006; 28 (5): 999-1004.
18. Barst RJ, Rubon LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group. *N Eng J Med* 1996; 334 (5): 296-302.
19. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148-57. Erratum in: *N Engl J Med* 2006; 354 (22): 2400-1.
20. de Carvalho AC, Hovnanian AL, Fernandes CJ, Lapa M, Jardim C, Souza R. Tadalafil as treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87 (5): e195-7.
21. Nunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, Ohe T, Okano Y, Kondo H, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 2009; 50 (4): 513-29.
22. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119 (22): 2894-903.
23. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010; 138: 1384-94.
24. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9639): 2093-100.

25. Simonneau G, Rubon LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 149 (8): 521-30.
26. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24(3): 353-9.
27. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 174 (11): 127-63.
28. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl 1): S78-84.
29. Kato M, Kataoka H, Odani T, et al. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literature review. *Lupus* 2011; 20: 1047-1056.
30. Machado C, Brito I, Souza D, Correia LC. Frequência etiológica da Hipertensão Pulmonar em ambulatório de referência na Bahia. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93 (6): 679-686.
31. Lapa MS, Ferreira EVM, Jardim C, et al. Características clínicas dos pacientes com Hipertensão Pulmonar em dois centros de referencia em São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52 (3): 129-43.
32. Galie N, Manes A, Farahani KV, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005; 14: 713-717.
33. Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumat Rep* 2010; 12 (1): 8-18.
34. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
35. Kowal-Bielecka O, Landawe R, Avouac J, 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: 620-628.

36. Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Med* 2011; 40: e41-e51.
37. Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int* 2011; 31: 183-189.
38. Bull TM, Fagan KA, Badesch BD. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 451-464.
39. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Ches Med* 2010; 31: 433-449.
40. Minai OA. Pulmonary hypertension in polymyositis-dermatomyositis: clinical and hemodynamic characteristics and response to vasoactive therapy. *Lupus* 2009; 18: 1006-10.
41. Kallury M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med* 2010; 31: 501-512.
42. Antis-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, et al. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Ches Med* 2010; 31: 451-478.
43. Castro GWR, Appenzeller S, Bertolo MB, et al. Isolated pulmonary hypertension secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 901-903.
44. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren Syndrome. *Clin Chest Med* 2010; 31: 489-500.
45. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren Syndrome. Report of 9 new cases and review of literature. *Medicine* 2007; 86: 299-315.
46. Guillevin L. Vasculopathy and pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology* 2008; 48: iii54-iii57.
47. Garcia-Olivè I, Bardají MSP, Pascual SC, Berenguer DS, Forcada EV, Ruiz-Manzano J. Severe pulmonary hypertension and Takayasu arteritis. *Arch Bronconeumol* 2008; 44 (3): 170-2.
48. Silva CIS, Müller NL. Manifestações intratorácicas das doenças do colágeno na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. *Radiol Bras* 2008; 41 (3): 189-197.
49. Asherson RA, Cervera R. Pulmonary hypertension, antiphospholipid antibodies and syndromes. *Clin Rev Allerg Immunol* 2007; 32: 153-158.