

# **HAP associada às Doenças do Tecido Conjuntivo**

**Elaborado por Dra Marta Leite**

**Coordenadora da Comissão de Circulação Pulmonar da SPBa**

## **Considerações Gerais**

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma das complicações mais conhecidas e mais severas em pacientes com doença do tecido conjuntivo (DTC). As principais DTCs associadas à HAP são esclerose sistêmica (SSc-PAH), lúpus eritematoso sistêmico (SLE-PAH) e doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e, em menor grau, dermatomiosite e síndrome de Sjögren. (1). Importante ressaltar que, para se realizar o diagnóstico de HAP em pacientes com doenças do colágeno, faz-se necessário afastar a presença de doença pulmonar intersticial que justifique, seja pela hipóxia crônica, seja pela redução do leito vascular, os níveis elevados de pressão na artéria pulmonar.

Devido aos avanços na compreensão da patogênese dessas doenças, melhor rigor metodológico na condução de estudos epidemiológicos e o advento de terapias bem-sucedidas, a compreensão de SSc-PAH e o SLE-PAH evoluíram consideravelmente, já que se trata de doenças heterogêneas e com respostas variáveis à terapia.

No Brasil, a HAP associada à DTC representa cerca de 25% (2) dos casos de HAP.

## **HAP associado à Esclerodermia:**

Esclerodermia (SSc) é uma doença autoimune caracterizada pela ativação imunológica que leva a inflamação, fibrose e vasculopatia. É atualmente aceita a hipótese de que, em um indivíduo geneticamente suscetível, a exposição a um estímulo ambiental poderia resultar em ativação imunológica com liberação de mediadores químicos da inflamação.

A transformação do fator de crescimento (TGF)-b estimula a proliferação do fibroblasto, levando ao aumento da síntese de colágeno, resultando nas manifestações fibrosantes da SSc. Esta estimulação do fibroblasto também resulta em aumento do fator de crescimento endotelial vascular, que, por sua vez, leva à angiogênese anômala. No cenário do pulmão, a ativação do macrófago leva ao aumento da produção de TGF-b, fator de necrose tumoral, fator de crescimento plaquetário e fibronectina,

resultando nos achados radiográficos e clínicos característicos da fibrose pulmonar e da pneumonia intersticial não específica.

Histologicamente, a vasculatura pulmonar sofrerá hipertrofia da camada muscular lisa, proliferação da adventícia e da íntima, trombose in situ e/ou lesão plexiforme. Essas alterações vasculares resultam em um baixo fluxo na circulação pulmonar, com aumento na sua resistência que irão gerar as manifestações clínicas da HAP.

Em pacientes com ES, a presença de telangiectasias parece ser um marcador clínico de envolvimento microvascular mais grave e disseminado. Isso, associado à positividade do anticentrômero e redução de DLCO, são os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da HAP, cuja prevalência é em torno de 10%.<sup>(3)</sup>

Como já citado anteriormente, a SSc é uma doença representada pela associação de vasculopatia e fibrose tecidual.<sup>(3)</sup> Clinicamente, apresenta uma alta frequência de doença pulmonar intersticial (até 50% dos pacientes)<sup>(4)</sup> e acometimento cardíaco (50 a 80% dos pacientes), ocasionando, frequentemente, disfunção diastólica.<sup>(5)</sup> Portanto, nestes pacientes, a HP pode ser resultado de uma doença vascular pulmonar isolada ou associada aos diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados à HP dos grupos 2 e 3 da OMS.<sup>(6)</sup> Além disso, esses pacientes possuem risco aumentado de tromboembolismo pulmonar e também podem apresentar doença veno-oclusiva associada, impactando ainda mais o seu prognóstico.<sup>(5)</sup> É imperativo tentar determinar qual é o mecanismo preponderante, pois esse é o fator que ditará o tratamento.

Em pacientes com ES, é recomendada triagem anual de HP, mesmo nos assintomáticos, devido a sua evolução muitas vezes catastrófica e ao seu mau prognóstico.<sup>(7)</sup> Os modelos de triagem compostos com fatores de risco, DLCO e BNP parecem ser mais sensíveis do que o uso isolado do ecocardiograma.<sup>(8)</sup>

### **HAP associado ao Lúpus Eritematoso Sistêmico(LES):**

O diagnóstico do LES é realizado em torno de cinco anos antes do diagnóstico de HAP relacionada a essa patologia. A presença de anticorpos antifosfolípidos, anti-RNP e anti-Ro são preditivos de HAP em pacientes com LES, assim como a presença de fenômeno de Raynaud, positividade do fator reumatóide, níveis elevados de

endotelina e o envolvimento renal. A prevalência de HAP nessa patologia gira em torno de 4 a 10% (9).

Alguns fatores clínicos estão associados à maior mortalidade do paciente com HAP associado ao LES, tais como, a magnitude da pressão média na artéria pulmonar no momento do diagnóstico, desenvolvimento de eventos trombóticos e/ ou plaquetopenia, presença de anticorpo anti-cardiolipina, gravidez simultânea, infecções, lesão plexiforme e vasculite pulmonar. Estudos têm mostrado que o paciente com HAP por LES têm melhor prognósticos que os pacientes com HAP por SSc. (10)

No LES, diante da relativa baixa prevalência de HAP, o seu rastreamento não é recomendado como rotina, devendo o ecocardiograma ser realizado naqueles pacientes sintomáticos para se detectar hipertensão pulmonar (HP), avaliar disfunção esquerda, seja sistólica e/ou diastólica, alargamento do ventrículo esquerdo ou doença valvular.

## **Diagnóstico e Tratamento**

Diante da suspeita clínica, o fluxograma diagnóstico é o mesmo, objetivando confirmar HAP (grupo 1 da OMS) e descartar outras formas de HP. O cateterismo cardíaco direito será sempre necessário para confirmar a presença de HAP, estabelecer um diagnóstico específico e determinar a sua gravidade .

O teste de vasorreatividade não é aplicado aos pacientes com DTC, uma vez que menos de 1% apresentam resposta sustentada aos bloqueadores de canal de cálcio.

Nos pacientes com formas mais inflamatórias como LES ou DMTC-HAP, pode-se optar pela imunossupressão antes do início de terapia específica com os vasodiladores pulmonares. O racional para isso é que se trata de um grupo de doenças cuja base patológica é uma vasculopatia imuno-mediada que leva à vasculite pulmonar, com inflamação na artéria pulmonar e que seria reversível com a imunossupressão. (10)

Em pacientes em classes funcionais I e II do Ny-Ha, recomenda-se o início de tratamento apenas com ciclofosfamida (CFF) e glicocorticoide (GCT). Nos casos em classes funcionais III e IV do Ny-Ha, a chance de resposta apenas com imunossupressores é

menor, e recomenda-se uso de CFF e GCT associados à terapia específica, com reavaliação após seis meses de CFF. <sup>(11)</sup> Nos pacientes com ES, não há evidência de melhora com uso de imunossupressor, com relatos, inclusive de deterioração clínica da HAP-SSc apesar da terapia imunossupressora. <sup>(12)</sup>

A epidemiologia da HAP por doenças do colágeno tem melhorado muito, seja pelo aumento da precisão nas estimativas de prevalência, seja na melhor identificação de fatores de risco/prognósticos. Houve também um incremento na sobrevida à curto e médio prazo com a introdução da terapia específica para HAP, incluindo aqui as três classes das medicações: antagonistas da endotelina, via do óxido nítrico e agonistas da prostaciclina. <sup>(10)</sup>

No entanto, a sobrevivência a longo prazo permanece desanimadora, deixando espaço para novos avanços no entendimento da sua fisiopatologia e do seu tratamento.

## Referências:

1. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary Hypertension in Connective Tissue Diseases: An Update. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(1):5-24. doi: 10.1111/1756-185X.13001
2. Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJDS, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest.* 2015;147(2):495-501. doi: 10.1378/chest.14-1036.
3. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-Based Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis: The DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1340-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301
4. Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major Lung Complications of Systemic Sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(9):511-27. doi: 10.1038/s41584-018-0062-0
5. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: Different Phenotypes. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170056. doi: 10.1183/16000617.0056-2017
6. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic Sclerosis and the Heart: Current Diagnosis and Management. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(6):545-54. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834b8975.
7. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening Strategies for Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Heart J Suppl.* 2019;21(Suppl K):9-20. doi: 10.1093/eurheartj/suz204.
8. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. A Comparison of the Predictive Accuracy of Three Screening Models for Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):7. doi: 10.1186/s13075-015-0517-5.
9. Kim JS, Kim D, Joo YB, Won S, Lee J, Shin J, et al. Factors Associated With Development and Mortality of Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Lupus.* 2018;27(11):1769-77. doi: 10.1177/0961203318788163
10. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 122, 277–286 DOI: 10.1183/09059180.00003811 Copyright:ERS 2011 Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus S.R. Johnson and J.T. Granton
11. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary Hypertension in Connective Tissue Diseases: An Update. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(1):5-24. doi: 10.1111/1756-185X.13001.
12. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive Therapy in Connective Tissue diseases-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2006;130(1):182-9. doi: 10.1378/chest.130.1.182