

Contribuição dos autores: KHB - coleta, tabulação, delineamento do estudo e redação do manuscrito. GRB - orientação do projeto, delineamento do estudo, discussão dos achados, revisão do manuscrito. CLM - orientação do projeto, revisão do manuscrito. JI - etapas de execução e elaboração do manuscrito. MPB - etapas de execução e elaboração do manuscrito. PT - etapas de execução e elaboração do manuscrito.

Contato para correspondência:
Kemps Hostalacio Brito

E-mail:
kemps123@hotmail.com.

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Não há

Recebido: 17/12/2018
Aprovado: 30/07/2019



Diagnóstico de esclerose sistêmica em pacientes com hipertensão pulmonar inicialmente considerada idiopática

Diagnosis of systemic sclerosis in patients with pulmonary hypertension initially considered idiopathic

Kemps Hostalacio Brito¹; Glauce Rejane Leonardi Bertazzi¹; Cristiano Michelini Lupo¹; Juliana Iwamoto¹; Mariana Perez Borim¹; Paula Tamelini¹.

RESUMO

Introdução: A Hipertensão Arterial Pulmonar está associada a uma ampla gama de doenças, sendo comum nas doenças do tecido conjuntivo. Porém, um dos maiores desafios diagnósticos em relação à Hipertensão Arterial Pulmonar inclui doenças do tecido conjuntivo clinicamente não identificadas ou tardiamente evidenciadas, principalmente Esclerose Sistêmica. **Objetivos:** Relatar casos de Hipertensão Arterial Pulmonar secundária à Esclerose Sistêmica que inicialmente foi classificada como Idiopática. **Materiais e métodos:** Estudo observacional analítico transversal no qual sete pacientes com diagnóstico de Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática foram avaliados quanto ao quadro clínico, exame físico, pesquisa de autoanticorpos e capilaroscopia periungueal na busca de critérios que os classificassem como Esclerose Sistêmica. **Resultados:** Todos os pacientes preencheram os Critérios Classificatórios para Esclerose Sistêmica ACR/EULAR 2013, sendo que Fenômeno de Raynaud, telangiectasias e positividade de autoanticorpos estiveram presentes em 100% dos casos. A maioria dos pacientes apresentava Esclerose Sistêmica forma cutânea limitada. **Conclusões:** A determinação do diagnóstico de Hipertensão Arterial Pulmonar secundária à Esclerose Sistêmica é fundamental, pois tais pacientes têm menor sobrevida quando comparados aos casos Idiopáticos. A presença de Fenômeno de Raynaud tem grande relevância no diagnóstico dos pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar associada à Esclerose Sistêmica.

Descritores: Tecido Conjuntivo; Reumatologia; Artéria Pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary Arterial Hypertension is associated with a wide range of diseases. It is common in connective tissue diseases. However, one of the major diagnostic challenges in relation to Pulmonary Arterial Hypertension includes clinically unidentified or late-onset diseases of the connective tissue, mainly Systemic Sclerosis. **Objectives:** To report cases of Pulmonary Arterial Hypertension secondary to Systemic Sclerosis, which was initially classified as Idiopathic. **Patients and methods:** We carried out a cross-sectional observational study in which seven patients with a diagnosis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension was evaluated for clinical examination, physical examination, autoantibody and nailfold capillaroscopy examination in search of criteria that reclassified them as Systemic Sclerosis. **Results:** All patients met the Classification Criteria for Systemic Sclerosis ACR/EULAR 2013, with Raynaud's Phenomenon, telangiectasia and autoantibody positivity being present in 100% of the cases. The majority of patients presented limited cutaneous Systemic Sclerosis. **Conclusions:** The diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension secondary to Systemic Sclerosis is essential, considering the association with lower survival when compared to the idiopathic cases. The presence of Raynaud's Phenomenon has an important relevance in the diagnosis of patients with Pulmonary Arterial Hypertension associated with Systemic Sclerosis.

Descriptors: Connective Tissue; Rheumatology; Pulmonary Artery.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma alteração fisiopatológica definida pelo aumento na pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥ 25 mmHg em repouso, conforme avaliada pelo cateterismo cardíaco direito, com pressão em cunha de artéria pulmonar ≤ 15 mmHg. Está associada a uma ampla gama de doenças, muitas vezes de difícil diagnóstico, que determinam sua classificação e orientam a terapêutica (Tabela 1)^{1,2}. A inespecificidade dos sinais e sintomas da HAP, frequentemente atribuídos a alterações fisiológicas da idade ou a descondicionamento físico, torna a definição etiológica um desafio.

Dados sugerem que em mais de 20% das vezes, o reconhecimento da anormalidade vascular só é feito após dois anos de evolução dos sinais e sintomas, momento no qual estes já são mais graves. O atraso na indicação do cateterismo cardíaco direito retarda a identificação de variáveis muito úteis para classificação da HAP³.

Dados acerca da incidência global de HAP disponíveis na literatura são escassos. No Reino Unido, uma prevalência de 97 casos por milhão tem sido relatada, com uma relação "mulher:homem" de 1,8. Dados epidemiológicos comparativos sobre a prevalência dos diferentes grupos não são amplamente disponíveis, mas acredita-se que o

Tabela 1. Classificação da Hipertensão Pulmonar ESC*/ERS+ 2015

Tipo	Descrição
I	Hipertensão Arterial Pulmonar (inclui associação com doenças do tecido conjuntivo)
II	Hipertensão Pulmonar associada à doença cardíaca esquerda
III	Hipertensão Pulmonar associada às doenças do pulmão e/ou hipóxia
IV	Hipertensão Pulmonar associada à doença tromboembólica ou outras obstruções de artéria pulmonar
V	Hipertensão Pulmonar por mecanismos não esclarecidos e/ou multifatoriais

*ESC: European Society of Cardiology; *ERS: European Respiratory Society.1

grupo II seja o subtipo mais comum. Nos EUA, a taxa de mortalidade varia entre 4,5 e 12,3¹.

A ocorrência de HAP é comum nas doenças do tecido conjuntivo (DTC), ocorrendo em 21 a 29% das Doenças Mistas do Tecido Conjuntivo (DMTC), em até 14% dos Lúpus Eritematosos Sistêmicos (LES) e em 10% das Escleroses Sistêmicas (ES)⁴. Segundo Cavagna L. e colaboradores, mais de 30% dos pacientes com suspeita ou confirmação de HAP considerada idiopática possuíam, na realidade, associação com alguma DTC, principalmente ES (24%).

A ES é uma doença autoimune de causa desconhecida, caracterizada por dano vascular e extensa fibrose. Acomete mais mulheres, em uma proporção de 6:1, geralmente entre 30 e 50 anos^{5,6}. A identificação da ES pode ser realizada utilizando-se os Critérios Classificatórios para ES ACR/EULAR (2013) que apresentam sensibilidade de 91% e especificidade de 92% (Tabela 2)⁷.

Tabela 2. Critérios Classificatórios para Esclerose Sistêmica (ACR+/EULAR§ 2013)

Item	Subitem	Pontuação
Espessamento cutâneo dos dedos das duas mãos, proximal às metacarpofalangeanas	-	9
	Puffy hands (edema difuso das mãos)	2
Espessamento cutâneo dos dedos (apenas o maior)	Esclerodactília (distal às metacarpofalangeanas e proximal às interfalangeanas proximais)	4
Lesões em polpas digitais (apenas o maior)	Úlceras em polpas digitais	2
	Pitting scars (micro cicatrizes de úlceras prévias)	3
Telangiectasias	-	2
Fenômeno de Raynaud	-	3
Acometimento Pulmonar	Hipertensão Pulmonar	2
(pontuação máxima: 2)	Doença Intersticial Pulmonar	2
Capilares anormais à capilaroscopia	-	2
Autoanticorpos	Anticentrômero	3
(pontuação máxima: 3)	Anti – topoisomerase I	3
	Anti – RNA polimerase III	3

‡ACR: American College of Rheumatology; §EULAR: European League Against Rheumatism7

A ES é a doença reumática autoimune com maior taxa de mortalidade diretamente relacionada à doença, chegando a 55%, sendo a HAP uma das principais causas de óbito (26%)^{2,5,8}. Historicamente, a sobrevida em 2 anos após a identificação da HAP está entre 40 e 50% sendo que os melhores resultados estão diretamente relacionados a um diagnóstico e tratamento precoces. No estudo PHAROS, o tempo necessário para diagnóstico da HAP foi 2 anos em 7%, 3 anos em 9% e 5 anos em 17% dos pacientes analisados⁹.

Considerando a deficiência de dados em nosso ambiente, o presente estudo objetivou relatar casos de HAP considerada idiopática que após avaliação em serviço terciário foi reclassificada como secundária à ES.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente proposta foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP (CAAE: 83396018.2.0000.5415. Número do

Parecer: 2.603.718). A população do estudo envolveu pacientes do ambulatório de “Hipertensão Pulmonar” do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. Entre 2017 e início de 2018, foram selecionados 30 encaminhamentos de pacientes com hipótese diagnóstica de HAP idiopática. Utilizando os Critérios Classificatórios ACR/EULAR 2013 (Tabela 2), 10 destes foram reclassificados como HAP secundária à ES. Todos receberam esclarecimentos sobre os riscos e benefícios do presente estudo previamente à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes foram avaliados utilizando questionário aprovado contendo informações acerca de manifestações clínicas e de exames complementares, incluindo pesquisa de autoanticorpos (anticorpos antinucleares, anti-topoisomerase I, anticentrômero), capilaroscopia periungueal, ecocardiograma (ECO), radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada de alta resolução de tórax, espirometria e cateterismo de câmaras cardíacas direitas. Destaca-se que a pesquisa do anti-RNA polimerase III não foi procedida. Informações adicionais eventualmente necessárias foram obtidas por meio de revisão de prontuário, contato telefônico ou em consultas de reavaliações presenciais (segundo rotina do ambulatório).

Ao término do período da coleta de dados, as informações obtidas foram organizadas em documento modelo com posterior aplicação de medidas de associação ou posição: itens preenchidos nos Critérios Classificatórios para ES ACR/EULAR (2013); tempo de evolução entre diagnóstico da HAP idiopática até reclassificação para HAP secundária a ES; tempo de evolução entre início do Fenômeno de Raynaud (FRy) e diagnóstico da HAP; tipo de forma cutânea da ES ao diagnóstico (“limitada” ou “difusa”); parâmetros do cateterismo cardíaco de câmaras direitas; classificação funcional da dispneia segundo *New York Heart Association* (NYHA).

A revisão bibliográfica incluiu plataformas como *Pubmed* (utilizando descritores: “systemic sclerosis”, “pulmonary hypertension” “connective tissue disease”) e livros textos em reumatologia.

RESULTADOS

Aproximadamente 33,4% dos 30 pacientes com hipótese diagnóstica inicial de HAP Idiopática foram reclassificados com secundária à ES. Dos 10 pacientes selecionados para avaliação, três negaram consentimento ao estudo. Todos os 7 pacientes (1 homem e 6 mulheres) preencheram no mínimo 9 pontos nos Critérios Classificatórios para ES ACR/EULAR (2013) sendo que todos apresentaram FRy, telangiectasias e positividade de autoanticorpos, além da HAP (Tabela 3).

Tabela 3. Critérios ACR+/EULAR§ (2013) adicionais à Hipertensão Arterial Pulmonar presentes na primeira avaliação em pacientes do ambulatório de “Hipertensão Pulmonar” do Hospital de Base de São José do Rio Preto/SP, Brasil, 2017 – 2018.

Critério	Pacientes						
	1	2	3	4	5	6	7
Espessamento cutâneo dos dedos das duas mãos, proximal às metacarpofalangeanas	a	a	a	a	a	a	a
Puffy hands (edema difuso das mãos)	a	a	a	a	a	a	a
Esclerodactília (distal às metacarpofalangeanas e proximal às interfalangeanas proximais)	a	P	P	P	P	a	a
Úlceras em polpas digitais	a	a	a	a	a	a	a
Pitting scars (micro cicatrizes de úlceras prévias)	a	a	a	P	a	a	a
Telangiectasias	P	P	P	P	P	P	P
Fenômeno de Raynaud	P	P	P	P	P	P	P
Doença Intersticial Pulmonar	P	a	a	P	a	a	a
Capilares anormais à capilaroscopia	P	NR	P	P	P	NR	P
Anticentrômero / Anti – topoisomerase I / Anti – RNA polimerase III	P	P	P	P	P	P	P

‡ACR: American College of Rheumatology; §EULAR: European League Against Rheumatism; a: ausente; P: presente; NR: não realizado.

O tempo médio de evolução entre diagnóstico de HAP considerada idiopática até reclassificação como secundária a ES foi inferior a 5 anos em 5 casos, entre 5 e 10 anos em um caso e superior a 10 anos em um caso. A idade média ao diagnóstico da ES foi 67 anos. A presença do FRy previamente à HAP também foi avaliada: quatro deles não conseguiram determinar o início do sintoma; os demais referiam FRy presente há 2, 16 e 27 anos. Por fim, dois pacientes apresentavam a forma cutânea “difusa” da doença e todos os demais foram classificados como forma cutânea “limitada”.

A Tabela 4 apresenta um comparativo de informações encontradas na avaliação pelo cateterismo cardíaco de câmaras direitas e a classificação funcional da dispneia citada por cada paciente segundo NYHA (*New York Heart Association*).

Tabela 4. Cateterismo de câmaras direitas e classificação funcional (NYHA||) de pacientes do ambulatório de “Hipertensão Pulmonar” do Hospital de Base de São José do Rio Preto/SP (2017 – 2018)

Paciente	Pressão Arterial Pulmonar Média (em milímetros de mercúrio)	NYHA
1	40	IV
2	34	III
3	**	IV
4	50	II
5	42	IV
6	45	III
7	30	I

|| NYHA: *New York Heart Association*; **Dados não informados

DISCUSSÃO

Um bom conhecimento das etiologias para HAP é importante ao se avaliar um paciente suspeito. De forma geral, na ausência de terapia, os pacientes do grupo I têm uma pior sobrevida quando comparado aos demais. Por outro lado, diante de uma terapia adequadamente recomendada, há uma tendência de melhor prognóstico relacionado àqueles classificados no grupo IV conforme mostrado em estudo publicado por *Gall H.* e colaboradores: taxas de sobrevivência em um, três e cinco anos, 89, 77 e 67%, respectivamente¹⁰.

A HAP está entre as manifestações clínicas mais importantes da ES, apresentando pior prognóstico, com mais disfunção cardíaca quando comparadas às formas Idiopáticas. Assim sendo, seu reconhecimento precoce torna-se fundamental para qualificar sua abordagem. Algumas características associadas à HAP podem facilitar a identificação de sua ligação à ES.

O FRy apresenta prevalência entre 5 e 30% das HAP consideradas idiopáticas. Pelo menos em parte, pode ser que isso seja justificado pelas elevadas taxas de ES não identificadas neste cenário⁴. Em 75% dos casos o FRy será o primeiro sintoma da ES e aparecerá ao longo da doença em 90 a 98% das vezes. O FRy precede outros sintomas da ES por anos e, portanto, comporta-se como preditor isolado para desenvolvimento da doença. O aparecimento da HAP ocorre em média 10 a 15 anos após início do FRy^{2,11,12}.

O Anticorpo Antinuclear (ANA) é reagente em mais de 95% dos casos das ES e os autoanticorpos mais frequentes são anticentrômero e anti-topoisomerase I. A HAP associa-se mais com a presença do anticentrômero, principalmente na doença de longa data. Outros autoanticorpos relacionam-se à presença de HAP na ES: anti-Th/To, anti-U1 RNP e anti-U3 RNP^{13,14,15}.

Outras características pertinentes à elevação do risco de HAP na ES são: raça negra, início da doença após os 65 anos, duração maior que 3 anos, forma cutânea “limitada”, presença de anticorpos antifosfolípidos, presença de anticorpos anti-células endoteliais, ocorrência de telangiectasias, úlceras digitais e sinovite^{2,6,16,17}.

Todos os pacientes com diagnóstico de ES devem ser triados para HAP. As Provas de Função Pulmonar (PFP) e o ECO devem ser realizados

anualmente. A presença de difusão de monóxido de carbono (DLCO) reduzida associada à normalidade dos demais parâmetros de PFP são achados altamente sugestivos de HAP. A presença de Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar > 45mmHg ao ECO também sugere HAP^{2,18}.

A associação de DLCO < 55%, relação Capacidade Vital Forçada (CVF)/DLCO > 1,6, CVF < 70% e diâmetro de artéria pulmonar > 30mm ao ECO são fortemente sugestivos de HAP. A prevalência de HAP medida pelo cateterismo cardíaco direito na ES é de 7 a 12%².

A abordagem terapêutica da HAP associada a ES envolve o uso de antagonistas do receptor de endotelina (Ambrisentana, Bosentana e Macitentana), inibidores de fosfodiesterase 5 (Sildenafil, Tadalafila), Riociguat e análogos de prostaciclina (Iloprost, Treprostinil). Em pacientes classificados com NYHA III ou IV há possibilidade do uso de Epoprostenol Intravenoso¹⁹.

Apesar de terapias promissoras, a mortalidade da ES ainda é alta, reforçando a ideia de que o diagnóstico precoce desta entidade é fundamental. Lembrando que doença intersticial pulmonar pode se desenvolver a qualquer momento na ES podendo dificultar a classificação e o tratamento da HAP⁴.

Reconhecemos que nossa amostragem é muito pequena e propensa a vários vieses. Em razão disso, nosso intuito é apenas relatar os casos observados e consideramos que novos estudos seriam importantes com objetivos semelhantes.

CONCLUSÃO

A revisão literária é suficiente para reconhecer que frente a uma HAP faz-se necessária pesquisa aprofundada de etiologias que a justifique antes de classificá-la como de natureza idiopática. As DTC são etiologias comuns para tal anormalidade, principalmente a ES. Aplicação dos Critérios Classificatórios ACR/EULAR (2013) são úteis na identificação desta enfermidade e a pesquisa ativa pelo FRy tem grande relevância.

REFERÊNCIAS

- Galiè N, Humbert M, Vachieri JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Valenzuela A, Nandagopal S, Steen VD, Chung L. Monitoring and diagnostic approaches for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):489-506. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.009.
- Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*. 2011;140(1):19-26. doi: 10.1378/chest.10-1166.
- Cavagna L, Codullo V, Ghio S, Scirè CA, Guzzafame E, Scelsi L, et al. Undiagnosed connective tissue diseases: high prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(39):e4827. doi: 10.1097/MD.0000000000004827.
- Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: an update in 2016. *Autoimmun Rev*. 2016;15(5):417-26. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007.
- McCray CJ, Mayes MD. Update on Systemic Sclerosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(5):25. doi: 10.1007/s11882-015-0526-0.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
- 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(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264.
- 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;44(1):55-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.03.002.
- Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The giessen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(9):957-67. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.016.
- Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):655-67. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.001.
- Cappelli L, Wigley FM. Management of raynaud phenomenon and digital ulcers in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):419-38. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.005.
- Neto JFM, Rio APTD, Barros PDS. Esclerose sistêmica. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira, GA. *Reumatologia diagnóstico e tratamento*. 4ª ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014. p. 411-32.

14. Mayes MD, Assassi S. Classificação e epidemiologia da esclerodermia. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Reumatologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p. 879-83.
15. Hasegawa M. Biomarkers in systemic sclerosis: their potential to predict clinical courses. *J Dermatol*. 2016;43(1):29-38. doi: 10.1111/1346-8138.13156.
16. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH, Burns CJ, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):734-42.
17. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal manifestations of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):507-18. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.011.
18. Shah AA, Wigley FM. My approach to the treatment of scleroderma. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):377-93. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.018.
19. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.