

Capítulo 5

Hipertensão pulmonar e esclerose sistêmica

Pulmonary hypertension and systemic sclerosis

Resumo

Dentre as diversas condições clínicas associadas ao risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar, a esclerose sistêmica merece particular atenção, não só pela prevalência significativa de hipertensão pulmonar dentre seus portadores, mas também pela piora importante no prognóstico que a presença da hipertensão pulmonar representa. Com isso, temos uma situação em que o rastreamento periódico e a introdução precoce de tratamento específico têm potencial impacto na evolução da doença, embora essa alteração evolutiva ainda mereça melhor caracterização.

Descritores: Escleroderma sistêmico/complicações; Hipertensão pulmonar; Triagem de massa

Abstract

Among the various clinical conditions associated with an increased risk of developing pulmonary hypertension, systemic sclerosis merits special attention, not only because of the high prevalence of pulmonary hypertension among systemic sclerosis patients but also due to the significant role that pulmonary hypertension plays in worsening the prognosis of such patients. Therefore, periodic screening and the early initiation of treatment have a potential impact on the course of the disease, although this effect has yet to be well characterized.

Keywords: Scleroderma, systemic/complications; Hypertension, pulmonary; Mass screening

CONCEITO E PROGNÓSTICO

A esclerose sistêmica (ES), forma generalizada da esclerodermia, é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo caracterizada por fibrose acometendo pele e vísceras. Apresenta predomínio no sexo feminino (3-8:1), não existindo predileção por raça, e costuma iniciar-se entre a terceira e a sexta décadas de vida.⁽¹⁾ Caracteristicamente, pode ser subdividida em duas formas clínicas: limitada e difusa. A esclerose sistêmica limitada apresenta envolvimento cutâneo restrito às extremidades (até cotovelos e joelhos), ritmo lento de acometimento cutâneo, presença de calcinose, contraturas articulares pouco frequentes, incidência tardia de manifestações viscerais, e pode cursar com anticorpo anticentrômero. A esclerose sistêmica difusa cursa com envolvimento cutâneo generalizado afetando tronco, face e membros, apresenta tendência a rápida progressão das alterações cutâneas, contraturas articulares, crepitação tendínea e comprometimento visceral precoce (fibrose pulmonar, miocardiosclerose e crise renal), podendo cursar com anticorpo antitopoisomerase 1 (anti-Scl 70).⁽²⁾ A sobrevida média na ES é de 70% a 90% em cinco anos e de 60% a 80% em dez anos. Dentre os fatores de mau prognóstico, destacam-se o sexo masculino, a cor negra, o acometimento cutâneo difuso e o

acometimento visceral (notadamente fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, miocardiosclerose, pericardite aguda sintomática e crise renal esclerodérmica).⁽³⁾

ACOMETIMENTO PULMONAR

Dentre os órgãos internos acometidos na ES, o pulmão é atualmente a principal causa de óbito. O envolvimento pulmonar na ES pode manifestar-se como fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, doença pleural, pneumonia aspirativa e neoplasia. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é observada em 5% a 50% dos pacientes, dependendo do método utilizado para a investigação, podendo ser um achado isolado ou estar associada à fibrose pulmonar; na ES limitada, pode representar manifestação isolada. Geralmente, os sinais e sintomas relacionados à HAP na ES são insidiosos, principalmente em suas fases iniciais; em alguns casos, principalmente na HAP isolada da ES limitada, apresentam-se como dispnéia rapidamente progressiva aos esforços, evoluindo com insuficiência cardíaca direita e cor pulmonale, com sobrevida de 10% em cinco anos.⁽⁴⁾ Nos casos de HAP isolada inicial, o radiograma de tórax e a prova de função pulmonar mostram-se normais, e ela

pode cursar com diminuição isolada da difusão de monóxido de carbono.⁽⁵⁾ O ecocardiograma com Doppler tem-se mostrado o método não invasivo mais eficiente para a aferição da pressão em artéria pulmonar na ES, com sensibilidade de 90% e especificidade de 75%, através de medidas indiretas pelo jato de regurgitação tricúspide, considerando valores anormais para pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) os maiores que 30 mmHg.⁽⁶⁾ O cateterismo cardíaco é o método diagnóstico considerado mais fidedigno para avaliar a prevalência da HAP na ES, mas é um método invasivo e não tão facilmente acessível como o ecocardiograma com Doppler. Embora o último Consenso de Hipertensão Pulmonar (Veneza - Itália, 2003) tenha fixado o valor de 40 mmHg da PSAP como valor de referência, é observada a ocorrência de sintomas de HAP em pacientes com a PSAP entre 35 e 40 mmHg.⁽⁷⁻⁹⁾ Um estudo recente, avaliando ecocardiograma com Doppler e prova de função pulmonar como testes de screening para cateterismo cardíaco em 137 pacientes com ES, mostrou boa correlação entre o gradiente tricúspide > 45 mmHg ao ecocardiograma e o achado de HAP no cateterismo cardíaco.⁽¹⁰⁾ Devido à sua crescente prevalência, é importante se realizar a pesquisa sistemática da HAP, através de ecocardiograma com Doppler anual, em todos os pacientes esclerodérmicos, inclusive naqueles com ES limitada e longa evolução da doença, a fim de tentar otimizar o tratamento.

A ESCLEROSE SISTÊMICA COMO UM MODELO PRIVILEGIADO PARA O TRATAMENTO PRECOCE DA HIPERTENSÃO PULMONAR

Um dos grandes problemas no tratamento da HAP idiopática é o fato de que as manifestações clínicas que evocam o seu diagnóstico se fazem presentes numa fase relativamente tardia da doença, quando as modalidades terapêuticas atuais têm eficácia relativa. É possível que o tratamento da HAP seja mais efetivo quando iniciado precocemente, na ausência das alterações estruturais verificadas nas fases avançadas da doença. No entanto, o rastreamento da HAP em toda a população, a fim de detectar os casos precoces, é totalmente inviável, devido à baixa prevalência da doença na população geral. Já na ES, em virtude da ocorrência de HAP em parcela significativa de

pacientes, torna-se justificável e desejável o monitoramento periódico destes pacientes, com o intuito de identificar seu surgimento nas fases precoces da doença, ainda assintomáticos ou com sintomatologia pouco expressiva. Embora a ocorrência de HAP esteja definida quando os níveis de PSAP sejam superiores a 40 mmHg, é importante que também se faça a monitoração dos pacientes esclerodérmicos que apresentam níveis de PSAP entre 31 e 40 mmHg. A Figura 1 apresenta o algoritmo sugerido para a investigação de hipertensão pulmonar nos pacientes portadores de esclerose sistêmica.

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA

Até pouco tempo atrás, as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da HAP associada à ES limitavam-se às intervenções com o objetivo exclusivo de controle dos sintomas. O tratamento com drogas vasodilatadoras, como os bloqueadores dos canais de cálcio (especialmente a nifedipina), mostra-se eficaz num número reduzido de pacientes.⁽¹¹⁾ A oxigenoterapia auxilia na melhora da qualidade de vida e na redução da vasoconstrição induzida pela hipóxia.⁽¹²⁾ O tratamento da insuficiência cardíaca congestiva é feito da maneira convencional.⁽⁴⁾ Pacientes com hipertensão pulmonar em fase terminal podem se beneficiar de transplante coração-pulmão;⁽¹³⁾ no entanto, a disponibilidade de doadores e a natureza sistêmica da ES contribuem para tornar esta opção bastante restrita.

Nos últimos anos, têm sido divulgados estudos avaliando novos agentes farmacológicos, como os análogos da prostaciclina e os antagonistas dos receptores da endotelina, que visam não só a estabelecer um melhor controle dos sintomas relacionados à HAP, mas também a atuar como modificadores desta manifestação da ES. Dentre os análogos da prostaciclina, destacam-se o epoprostenol, o iloprost e o treprostinil. Estudo randomizado avaliando pacientes com ES e HAP moderada a grave, submetidos a tratamento convencional ou tratamento convencional associado ao uso do epoprostenol em infusão endovenosa contínua por doze semanas, mostrou melhora significativa da tolerância ao exercício (teste da caminhada de seis minutos) e da hemodinâmica

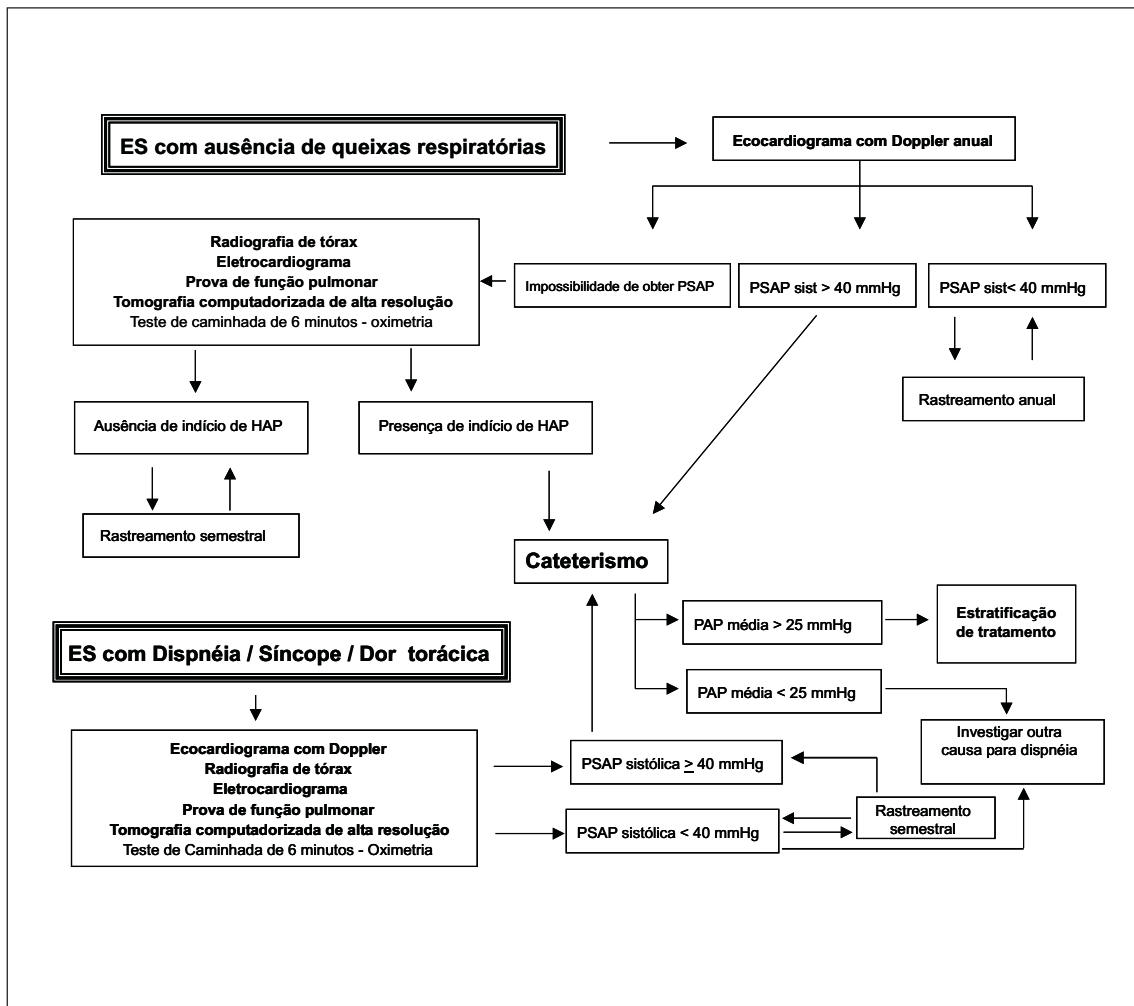


Figura 1- Investigação da hipertensão pulmonar em portadores de esclerose sistêmica
 ES: esclerose sistêmica; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar;
 PAP: pressão de artéria pulmonar.

cardiopulmonar (variação na medida da pressão pulmonar arterial média e da resistência vascular pulmonar), além da classe funcional da dispnéia, no grupo epoprostenol.⁽¹⁴⁾ Os efeitos colaterais do epoprostenol foram dor na mandíbula, náuseas e anorexia; no entanto, os principais problemas estiveram relacionados ao sistema de infusão endovenosa contínua da droga, como sepses, celulite local, hemorragia e pneumotórax.

O iloprost, utilizado na forma de aerossol (dose total: 100mg/dia, dividida em seis inalações), mostrou-se eficiente, em estudo piloto com poucos pacientes com ES e HAP grave, na obtenção de melhora na classe funcional da dispnéia, no teste de caminhada de seis minutos e na média da PSAP,

melhora esta mantida por até dois anos; não foram observados efeitos adversos significativos, nem houve necessidade de se aumentar a dose diária do iloprost.⁽¹⁵⁾ Atualmente, encontra-se em andamento um estudo mais extenso, com maior número de pacientes em uso de iloprost para avaliação da HAP na ES.

O uso do treprostínil, em infusão subcutânea contínua, comparado ao placebo, mostrou-se eficiente no tratamento da HAP secundária às doenças do tecido conjuntivo, por doze semanas. Houve melhora significativa na tolerância ao exercício, bem como nos índices de dispnéia e nos sinais e sintomas de HAP no grupo treprostínil; estas melhoras foram dose-dependentes.⁽¹⁶⁾ Seu

principal efeito colateral está relacionado à dor e à inflamação no sítio de infusão contínua.

O único antagonista da endotelina aprovado para uso na ES é a bosentana, um antagonista dos receptores A e B, utilizado em doses de 125 a 250 mg/dia. Estudo inicial, destinado à avaliação da administração da droga por doze semanas na HAP (idiopática ou associada à ES), revelou uma melhora na tolerância ao exercício e na hemodinâmica (índice cardíaco e resistência vascular pulmonar). A extensão aberta do estudo, pelo prazo de um ano, revelou manutenção das melhoras observadas nas primeiras semanas.⁽¹⁷⁾ Deve-se ter especial atenção à função hepática durante o uso desta droga. A bosentana está sendo também estudada para que seja avaliado seu efeito sobre a cicatrização e a diminuição da recidiva de úlceras isquêmicas agudas, e sobre o controle da fibrose pulmonar na ES.

Outros antagonistas dos receptores da endotelina, ainda em estudo quanto ao seu uso na ES, são o sitaxsentan e o ambrisentan.

Outras perspectivas para o tratamento da HAP na ES são o óxido nítrico inalatório, e o sildenafil. Porém, estudos controlados são necessários para avaliar sua real eficácia. Em perspectiva, tem sido considerada também a possibilidade da associação de diferentes classes terapêuticas, como, por exemplo, inibidores da endotelina e da fosfodiesterase V.

REFERÊNCIAS

1. Marques Neto JF, Sampaio-Barros PD. Esclerose sistêmica. Em Moreira C, Carvalho MAP. Reumatologia: diagnóstico e tratamento. 2a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p. 465-88.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15(2):202-5.
3. Medsger TA Jr. Classification, prognosis. In: Clements PJ, Furst DE editors. *Systemic sclerosis*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.17-28.
4. Denton CP, Black C. Pulmonary vascular involvement in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, editors. *Systemic sclerosis*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.184-94.
5. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):97-9.
6. Denton CP, Cailles JB, Philips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1997;36(2):239-43.
7. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(4):453-9.
8. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1088-93.
9. Azevedo ABC, Sampaio-Barros PD, Torres RM, Moreira C. Avaliação da prevalência de hipertensão pulmonar na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44(1): 31-9.
10. Mukerjee D, St. George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(4):461-6.
11. Philippoteau C, Brenot F, Blétry O, Simonneau G, Duroux P. Etude des drogues vasodilatatrices dans l'hypertension artérielle pulmonaire des sclérodermies systémiques. *Rev Mal Respir.* 1990;7(3):249-54.
12. Morgan JM, Griffiths M, du Bois RM, Evans TW. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in systemic sclerosis and primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1991;99(3):551-6.
13. Kubo M, Vensak J, Dauber J, Keenan R, Griffith B, McCurry K. Lung transplantation in patients with scleroderma. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(2):174-5.
14. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(6): 425-34.
15. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Goullard L, Onimust T, Robin S, et al. Aerosolized iloprost in CREST syndrome related pulmonary hypertension. *J Rheumatol.* 2001; 28(10):2252-6.
16. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest.* 2004;126(2):420-7.
17. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2003;124(1): 247-54.