

O reumatologista revisita a:

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) na esclerose sistêmica (ES)

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma complicação grave e fatal de algumas doenças reumatológicas auto-imunes, dentre elas: esclerose sistêmica (ES), lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e, mais raramente, da síndrome de Sjögren primária (SS), síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAAF), artrite reumatóide (AR) e da dermatopolimiosite (DM) ^(18,38).

Nas últimas três décadas a hipertensão arterial pulmonar associada à esclerose sistêmica tem sido assunto de intensa investigação e de várias publicações por ser considerada principal causa de morbimortalidade em pacientes esclerodérmicos, seja na forma isolada ou associada à fibrose pulmonar ^(17,18,19,56,77).

Na ES, em virtude da gravidade da HAP, justifica-se o monitoramento periódico destes pacientes com o objetivo de identificar o seu surgimento nas fases precoces da doença, ainda assintomáticos ou com sintomatologia pouco expressiva ^(15,39).

EPIDEMIOLOGIA

A esclerose sistêmica é uma doença inflamatória, crônica, idiopática, auto-imune, decorrente da deposição excessiva de colágeno no tecido cutâneo e órgãos e de anormalidades estruturais da vasculatura. Caracterizada clinicamente por espessamento cutâneo, fenômeno de Raynaud e diferentes formas de manifestações viscerais que acometem principalmente o trato gastrointestinal, os pulmões, o coração e os rins ^(7,18,24,39,61,77).

O acometimento pulmonar ocorre em mais de 70% dos pacientes esclerodérmicos, tendo como principais formas de apresentação: doença intersticial pulmonar (fibrose pulmonar); doença vascular pulmonar que leva a hipertensão arterial pulmonar isolada; doença pleural; pneumonia aspirativa decorrente da distotilidade esofagiana; dificuldade da expansão torácica, devido ao espessamento cutâneo; disfunção diafragmática, além de maior associação com neoplasia ^(7,18,39).

Ângela Pinto Duarte

Professora titular e chefe do Serviço de Reumatologia do CCS da UFPE.

Alexandre Domingues Barbosa

Aluno do Curso de Especialização em Reumatologia do CCS da UFPE.

Cláudia Diniz Lopes Marques

Doutoranda em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães - Fiocruz e mestre em Reumatologia pela UFPE.

Fernando de Souza Cavalcanti

Professor adjunto de Reumatologia do CCS da UFPE.

A hipertensão pulmonar é definida pelo aumento da pressão arterial pulmonar (PAP) excedendo 25 mmHg no repouso ou maior que 30 mmHg no exercício. Elevações da PAP entre 26 e 35 mmHg são consideradas leves, de 36 a 45 mmHg moderadas e maiores que 45 mmHg severas ^(38,39,55).

A prevalência da HAP na ES é incerta, variando de 5% a 60%, dependendo da metodologia empregada na sua investigação ^(7,10,13,15,17,18,38,39,55,56,77). Até 33% dos pacientes com ES difusa tem HAP associada ou não a doença pulmonar intersticial ^(37,38,59,68,76). Nos pacientes com ES limitada (CREST) a HAP ocorre em até 60% destes, mesmo na ausência de doença pulmonar intersticial ^(37,55,60,68,78). Embora nem todo paciente tenha HAP, clinicamente significativa, dois terços têm evidência patológica de doença vascular pulmonar ^(18,60).

PATOGÊNESE

A etiologia e a patogênese da ES ainda permanecem desconhecidas, embora uma variedade de fenômenos auto-imunes celular e humoral possam ser observados, tendo como possível papel central o linfócito T. A raridade da doença, o amplo espectro clínico das manifestações, a severidade, bem como o curso variável diante das terapias disponíveis tornam a ES um grande desafio na prática médica ⁽⁷⁰⁾.

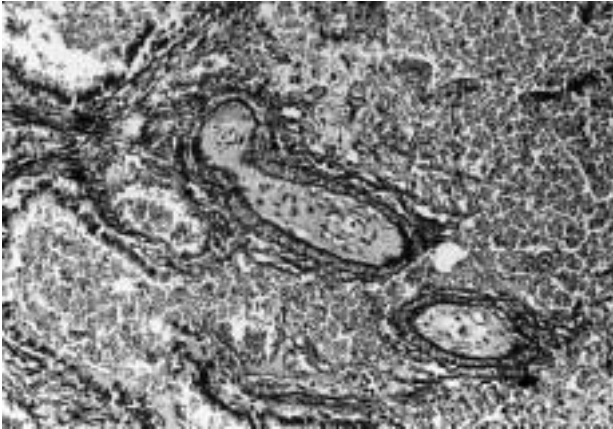


Figura 1 - Artérias pulmonares extremamente estenosadas por proliferação intimal em um paciente com HAP. Coloração elástica - van Gieson (aumento 200x).

A pressão arterial pulmonar é normalmente baixa, com pressão sistólica (PAPs) em torno de 18 a 25 mmHg e pressão média (PAPm) de 12 a 16mmHg. Indivíduos saudáveis podem suportar elevações de até quatro vezes, devido à distensibilidade da fina parede da vasculatura pulmonar e recrutamento dos vasos que ocorrem do repouso. Este excesso de capacidade é tão alto que aproximadamente 70% do leito vascular deve ser reduzido para que ocorra aumento da PAP no repouso. A capacidade pulmonar vascular pode ser reduzida agudamente por trombose, inflamação ou vasoespasmo, processos

esses encontrados nas doenças reumatológicas autoimunes (DRAIs). A causa mais comum de HAP em pacientes com DRAI é a remodelação progressiva das arteríolas com proliferação das células endoteliais e da musculatura lisa (Figura 1). A remodelação produz elevação na PAP, com aumento na resistência vascular em nível arteriolar^(38,39).

A HAP, subtipo de hipertensão pulmonar (HP), ocorre mais freqüentemente em pacientes com esclerose sistêmica, sendo também observada na forma primária em algumas doenças hepáticas e como uma complicação rara na Aids. O conhecimento da HAP aumentou expressivamente nos últimos dez anos e, em decorrência desse grande avanço, surgiram novas drogas para o seu tratamento. Assim, tornou-se necessário uma revisão da classificação (Quadro 1) da definição da graduação do comprometimento funcional, da caracterização do impacto social da doença nas atividades diárias dos pacientes, do seguimento, tendo em vista as intervenções terapêuticas adotadas e, ainda, da orientação prognóstica⁽³⁹⁾.

Na HAP primária o padrão histológico é denominado de lesão plexiforme, observado em mais de 80% dos pacientes e consiste de grupos de vasos desorganizados associados a células endoteliais, células de músculo liso e miofibroblastos^(53,73), aspecto similar ao encontrado na ES limitada⁽⁸⁰⁾.

Lee⁽³⁵⁾ et al. reportaram que a lesão plexiforme na HAP primária é monoclonal, enquanto na HP secundária

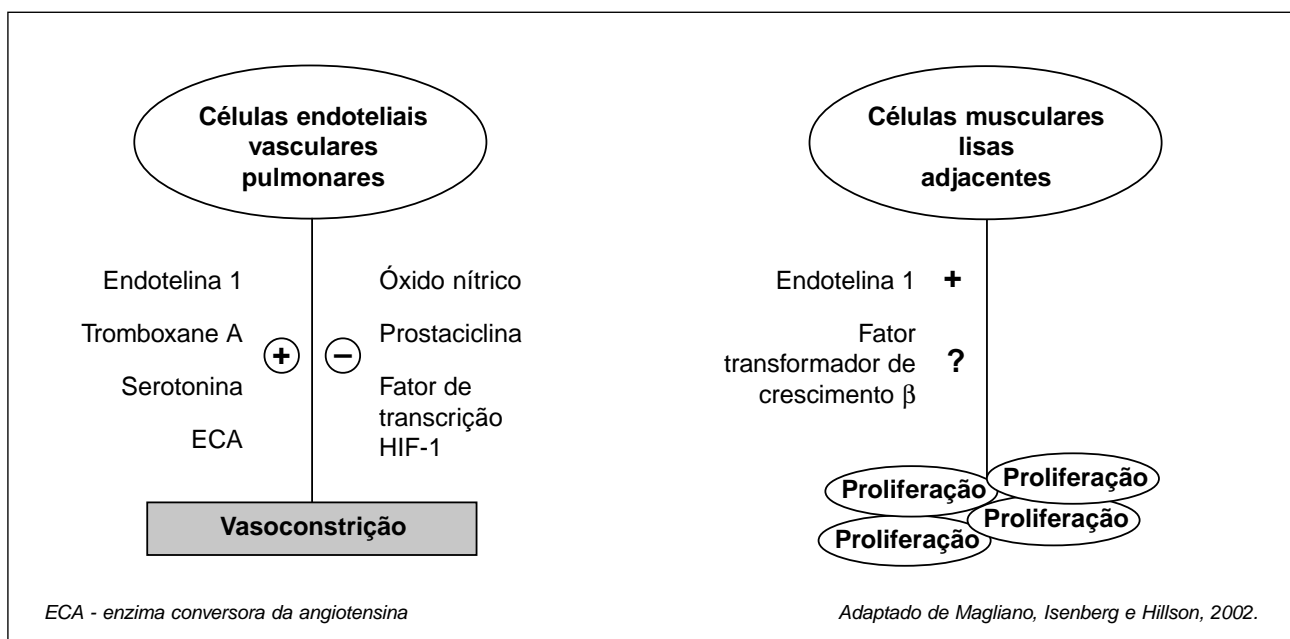


Figura 2 - Fatores implicados no controle do tônus e remodelação vascular.

Quadro 1 - Classificação da hipertensão pulmonar, Veneza 2003

1. Hipertensão arterial pulmonar	
1.1.	Idiopática
1.2.	Familiar
1.3.	Associada a:
1.3.1.	Doenças vasculares do colágeno
1.3.2.	<i>Shunts</i> sistêmico-pulmonares congênitos
1.3.3.	Hipertensão portal
1.3.4.	Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
1.3.5.	Drogas/toxinas
1.3.6.	Outras (tireoidopatias, telangiectasia familiar hereditária, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)
1.4.	Associada a acometimento capilar/ venoso significativo
1.4.1.	Doença venoclusiva
1.4.2.	Hemangiomas capilar pulmonar
1.5.	Hipertensão persistente do recém-nascido
2. Hipertensão venosa pulmonar	
2.1.	Cardiopatia de câmaras esquerdas
2.2.	Valvopatias à esquerda
3. Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemias	
3.1.	Doença pulmonar obstrutiva crônica
3.2.	Pneumopatia intersticial
3.3.	Doenças respiratórias relacionadas ao sono
3.4.	Hipoventilação alveolar
3.5.	Exposição crônica a altas altitudes
3.6.	Anomalias do desenvolvimento
4. Hipertensão pulmonar devido à doença embólica e/ou trombótica crônica	
4.1.	Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
4.2.	Obstrução das artérias pulmonares distais
4.3.	Embolia pulmonar não trombótica (tumor, parasitas, material estranho)
5. Miscelânea	
Sarcoidose, histiocitose X, linfagiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)	

ria é policlonal, sugerindo que a participação dos mediadores inflamatórios é mais importante na ES limitada, enquanto o crescimento desregulado na HP primária.

A probabilidade de um fator genético para ES se deve a ocorrência familiar, bem como a certos modelos animais. Embora os genes especificamente associados com HAP na ES ainda não tenham sido identificados, eles aparentemente diferem dos associados à HP primária. Embora mutações no gene 2 do receptor da proteína morfogenética óssea tenha sido descrita nas formas familiar e não familiar da HP primária, Morse⁽⁴³⁾ et al. não encontraram evidências de mutação deste gene nos pacientes com HAP relacionadas à ES.

Em um estudo coorte retrospectivo, Scorza et al.⁽⁶⁴⁾

observaram que a condição pós-menopausa isolada ou em combinação com HLA-B23 e síndrome CREST é o principal fator de risco para o desenvolvimento de HP primária em pacientes esclerodérmicos, sugerindo que a terapia de reposição hormonal poderia ter papel preventivo na HP isolada em pacientes com ES.

O consenso atual é que a injúria ao endotélio das arteríolas e artérias pulmonares com quebra da homeostase é o primeiro passo para a remodelação vascular. Embora as causas do dano não sejam totalmente compreendidas, alguns fatores têm sido responsabilizados: mecânicos, como a alta pressão e estresse que ocorrem nos defeitos septais atrial e ventricular, na regurgitação mitral e em outras desordens cardíacas; bioquímicos, tais

como hipóxia, acidose e radicais livres; imunológicos, representados pela ligação anticorpo, deposição de imunocomplexo e infiltrado celular; e, hipoteticamente efeito de drogas e vírus⁽³⁸⁾.

Nos últimos anos os mecanismos específicos da manutenção da homeostase vascular têm sido mais bem compreendido. A Figura 2 mostra os principais mediadores e as alterações que são observados na HAP⁽³⁸⁾.

Existe muita similaridade entre a HP primária (HPP) e a HP da DRAI, particularmente na ES limitada, o suficiente para acreditar que ambas têm mecanismos semelhantes. Aproximadamente 40% dos pacientes com HPP têm elevados níveis de auto-anticorpos nucleares, presença freqüente de fenômeno de Raynaud, níveis elevados de interleucina-1 (IL-1) e, em menor grau, níveis de interleucina-6 (IL-6) quando comparados com controles sadios ou HP secundária a doença pulmonar obstrutiva^(28,61).

O processo de auto-imunidade tem sido implicado na patogênese da HP, embora seu mecanismo seja desconhecido. Pacientes com HP sem DRAIs têm freqüentemente anticorpo antinuclear positivo e HP pode ocorrer antes do início de uma DRAI definida.

Anticorpos anticentrômero são encontrados na ES limitada. Desde que pacientes com a forma limitada apresentem maior incidência de HAP que os com a forma difusa, estes anticorpos estão associados à maior incidência de HP⁽¹⁸⁾.

Anticorpos antifibrilarina (anti-U3RNP) são freqüentemente encontrados em pacientes com ES, mais comumente na forma difusa associada à HP⁽⁷¹⁾.

Anticorpos antiendotelial estão presentes em 40% da forma difusa e 13% da CREST e estão associados com maior incidência de HP e de infartos digitais⁽⁴⁹⁾.

Embora esses auto-anticorpos tenham sido associados à HP, particularmente na ES, eles não têm sido considerados patogênicos⁽³⁸⁾.

Alguns desses auto-anticorpos apresentam alta especificidade para a ES, sendo considerados marcadores diagnósticos. São exemplos, os anticorpos anti-Scl70, antifibrilarina e anti-RNA polimerase I. Outros apresentam interessantes associações com manifestações específicas da ES, como os anticorpos anticentrômero associados às formas limitadas, os anticorpos anti-RNA polimerase III, associados ao extenso comprometimento cutâneo e ao anticorpos anti-To/Th, associados às formas limitadas com propensão ao desenvolvimento de HP⁽⁵⁾.

Tormey et al.⁽⁷²⁾ investigaram o valor do anticorpo antifibrilarina (AAF) em 1026 pacientes com ES, por método

de imunofluorescência com células Hep-2. O AAF foi detectado em 42 (4,1%) dos pacientes com início de doença em idade precoce (<36 anos), 16/42 (38%) tinham a forma CREST e 26/42 (62%) a difusa. Dentro do subgrupo difuso, 54% cursaram com miosite, 35% com HAP, 15% com envolvimento cardíaco e 23% renal.

Hayakawa et al.⁽²⁶⁾ descreveram o primeiro caso de ES com anticorpo anticentrômero que desenvolveu HAP.

Pacientes com ES têm vasodilatação endotelial-dependente alterada, podendo estar relacionada à diminuição da enzima óxido nítrico sintetase endotelial (ONSe). Diminuição pulmonar da ONSe tem sido descrita na HP primária, bem como do óxido nítrico (ON) na ES associada à HP^(40,57).

Expressão da prostaciclina-sintetase no endotélio pulmonar pode estar diminuída em pacientes com DRAI severa associada com HP⁽⁷⁴⁾.

A atividade desregulada dos mediadores que controlam o tônus vasomotor tem sido implicada e níveis de endotelina-1 (ET-1) estão elevados na circulação e nos pulmões. Por causarem aumento da vasoconstrição, proliferação de células endoteliais vasculares, hipertrofia de musculatura lisa e remodelação vascular irreversível nos pulmões a ET-1 parece apresentar papel significativo na patogênese da ES associada à HAP. Tal fato justifica o desenvolvimento de estudos com o uso de antagonistas dos receptores da ET-1 nestes pacientes^(14,56,58).

A serotonina também pode contribuir para a patogênese da hipertensão pulmonar. Pacientes com ES e fenômeno de Raynaud apresentam concentrações diminuídas de serotonina plaquetária e níveis séricos elevados⁽³²⁾.

A trombose tem sido freqüentemente observada nos pequenos vasos na HP primária e parece ser uma consequência da ativação plaquetária no local da injúria endotelial e do baixo fluxo através do vaso lesado. Nas DRAIs, anticorpos antifosfolídeos (AAF) podem também contribuir para trombose⁽³⁸⁾.

Assous et al.⁽⁶⁾ observaram que embora a prevalência dos AAF fosse menor nos pacientes esclerodérmicos, a presença deles esteve associada à HAP e injúria endotelial.

Hasegawa et al.⁽²⁵⁾, estudando a freqüência do complexo anticorpo protrombina antifosfatidilserina (anti-PT/FS), verificaram maior prevalência de tromboembolismo, isquemia periférica e doença pulmonar (fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar) em pacientes com ES. Os autores sugerem que a presença do anti-PT/FS possa ser útil na avaliação de tromboembolismo em pacientes esclerodérmicos.

Launay et al.⁽³⁴⁾ estudaram a expressão da sialiltrans-

ferase em monócitos periféricos de 28 pacientes com ES e 18 sadios, correlacionando a extensão da esclerose da pele com a presença de fibrose pulmonar e/ou HP. Demonstraram que o aumento desta expressão nos monócitos e conseqüente interação entre estas células e as células endoteliais ativadas ocorreram mais especificamente nos pacientes com HP isolada (HPI), podendo ter participação na patogênese da ES associada à HPI.

Aumento da expressão de CD40L tem sido descrito em LT CD4+ em pacientes esclerodérmicos. A média de concentração de CD40L foi maior na ES que nos controles; na ES limitada que na forma difusa; e na presença de úlceras digitais e HP, sugerindo associação deste com complicações vasculares da doença⁽¹⁾.

Allanore et al.⁽²⁾, avaliando o peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal (PNproB-NT), como um marcador de HAP precoce, encontraram níveis elevados nos pacientes com HAP. Tal associação mostrou sensibilidade de 90%, especificidade de 90,3%, valor preditivo positivo de 69,2% e negativo de 96%. Eles sugerem que o PNproB-NT é um marcador biológico útil, podendo ser utilizado no diagnóstico da HAP precoce em pacientes com ES sem insuficiência cardíaca clínica. Achados similares foram observados por Mukerjee et al.⁽⁴⁷⁾.

Um recente estudo apontou o B23, abundante proteína nuclear envolvida na regulação da proliferação celular e associada com alguns cânceres (próstata e carcinoma hepatocelular), como um novo auto-antígeno da ES. Nesta série de 92 pacientes, 60% com HAP relacionado à ES e 24% com ES sem HAP tinham auto-anticorpos anti-B23. A soropositividade B23 também estava associada à antifibrilarina e ao anti-RNPU1 e com capacidade pulmonar diminuída. Numa análise longitudinal de três pacientes com ES limitada, os autores sugerem que o auto-anticorpo anti-B23 possa ser um marcador útil do desenvolvimento posterior de HAP na ES limitada⁽⁷⁵⁾.

Recentemente, concentrações plasmáticas de um marcador fibrinolítico-CIP (complexo inibidor plasmina- α_2 -plasmina) mostrou-se significativamente mais elevadas na ES do que nos controles sadios. A incidência de HAP foi maior nos pacientes com elevados níveis plasmáticos de CIP, bem como se correlacionou diretamente com a pressão sistólica ventricular direita pelo ecocardiograma⁽²⁹⁾. Ambos B-23 e CIP estão em fase investigacional e não disponíveis para aplicação clínica.

Orfanos et al.⁽⁵¹⁾ avaliaram a relação entre o nível de atividade da enzima conversora de angiotensina ligada ao endotélio (ECA-LigEnd) e disfunção endotelial pulmonar precoce em pacientes com ES. A atividade da ECA-LigEnd é indicador sensível e quantificável da fun-

ção endotelial *in vivo*. No estudo, 25 pacientes esclerodérmicos sem evidências de HP ou doença pulmonar intersticial (DPI) foram avaliados. Uma menor atividade da ECA-ligEnd foi encontrada em todos os esclerodérmicos, porém achava-se mais reduzida no subgrupo de pacientes com doença limitada do que no de doença difusa. Concluíram, assim, que a diminuição da atividade da ECA-ligEnd é um indicador precoce de disfunção endotelial na ES na ausência de HP ou DPI.

Bartosik et al.⁽⁹⁾ (2002), examinando os níveis do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC) em pacientes com ES (10 com forma difusa, 18 limitada e um com *overlap* e HAP), encontraram uma correlação positiva entre PRGC, pressão sistólica da artéria pulmonar e VHS, particularmente nos pacientes com HAP isolada.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

A dispnéia e a tolerância diminuída aos exercícios, embora inespecíficas, são freqüentemente os sintomas precoces e mais comuns da HAP. A avaliação clínica é similar aos dos pacientes com a forma primária. A história e o exame físico são importantes para definição da doença de base. Aproximadamente 60% dos pacientes esclerodérmicos têm estes sintomas como conseqüência da: anemia, doença pulmonar intersticial, insuficiência cardíaca, descondicionamento ou pela HAP^(39,55,77).

O estágio inicial da HAP é, geralmente, silencioso, sem sintomas clínicos. Pacientes de risco como os esclerodérmicos, mesmo na ausência de sintomas, devem ser triados a intervalos regulares, com ecocardiograma anual ou reavaliação dos sintomas⁽⁷⁷⁾.

A síncope, marcador de gravidade, ocorre geralmente nas classes funcionais III ou IV. São, também, indicadores de doença avançada: arritmias, dor torácica, edema secundário à insuficiência cardíaca direita. Hemoptise e rouquidão são sintomas incomuns^(39,55,77).

Os achados do exame físico são bastante variáveis de acordo com o estágio da doença, desde um aspecto normal até sinais de insuficiência cardíaca direita (hiperfoneses de P2, edema de membros inferiores, turgência jugular e hepatomegalia).

A abordagem diagnóstica envolve os seguintes aspectos: métodos complementares para diagnóstico, exclusão de causas associadas e avaliação da gravidade.

A investigação, geralmente, inicia-se pelo eletrocardiograma (ECG) e RX de tórax. No ECG são achados sugestivos: desvio do eixo para direita; onda p *pulmonale*; bloqueio do ramo direito; relação R/S > 1 em V1;

qR em V1; rSR' em V1; e alteração da repolarização ventricular nas derivações precordiais direitas. Sinais de hipertrofia ventricular direita e desvio do eixo para direita são observados em 87% e 79% dos casos, respectivamente. Quanto maiores os níveis pressóricos na circulação arterial pulmonar maior a sensibilidade do ECG na detecção de achados sugestivos. O RX de tórax é um método pouco sensível bastante útil para afastar diagnósticos secundários, em especial as doenças do parênquima pulmonar. Contudo, são achados sugestivos de HAP, aumento do diâmetro dos ramos da artéria pulmonar, abaulamento do arco médio e pobreza vascular periférica⁽⁶⁵⁾.

O ecocardiograma (ECO) bidimensional transtorácico com doppler é o método não invasivo mais sensível para a investigação da HAP, além de valioso para a exclusão de causas cardíacas associada⁽³⁹⁾.

Em um estudo recente⁽⁵⁰⁾, a pressão sistólica da artéria pulmonar maior que 38 mmHg, medida por cateterismo direito, correspondeu à pressão média da artéria pulmonar maior que 25 mmHg. Assim, pode-se considerar valores da pressão sistólica da artéria pulmonar superiores a 35 mmHg pelo ECO como sugestivos de HAP, porém faz-se necessária a confirmação através da medida invasiva.

A pressão sistólica da artéria pulmonar é estimada pelo ECO com doppler através do jato de regurgitação tricúspide. Outros achados sugestivos são aumento de câmaras direitas, insuficiência tricúspide e movimento paradoxal do septo ventricular. Na fase avançada da doença pode haver diminuição da complacência do ventrículo esquerdo⁽³⁹⁾.

Recentemente, na HP primária o cateterismo do coração direito tem sido preconizado na confirmação diagnóstica, avaliação da severidade hemodinâmica e exclusão de outros possíveis fatores adicionais, tais como o defeito congênito cardíaco oculto⁽¹⁸⁾.

A diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) do pulmão é anormalidade funcional mais comum que avalia tanto a doença vascular como a intersticial pulmonar. Um teste DLCO menor que 40% define o paciente na categoria de pior prognóstico⁽¹⁸⁾.

A tomografia computadorizada do tórax permite avaliação conjunta da circulação pulmonar (angiogramografia) e do parênquima, como também auxilia nos diagnósticos diferenciais. O calibre da artéria pulmonar, a relação artéria/brônquico e a presença de derrame pericárdico se associam com a gravidade da HAP⁽³⁹⁾.

O tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo deve sempre ser excluído como causa de HAP sem etio-

logia identificada. A cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão mostra um ou mais seguimentos com defeitos de perfusão, com ventilação preservada, porém, se normal, torna o diagnóstico improvável. A angiografia convencional deve ser realizada apenas nos casos em que a investigação inicial for inconclusiva ou, ainda, após este diagnóstico para planejamento cirúrgico⁽³⁹⁾.

O reconhecimento dos distúrbios do sono como causa possível de HAP implica na realização de polissonografia para exclusão deste diagnóstico em pacientes que apresentem sintomas característicos. Recentemente, opta-se pela medida da saturação de oxigênio à noite, como exame inicial⁽³⁹⁾.

Os exames laboratoriais são importantes para a investigação das DRAIs, em especial o fator antinuclear, anticorpos antifosfolípidos e fator reumatóide, bem como para outras patologias como HIV, esquistossomose, disfunção tireoideana etc.

A capilaroscopia periungueal é um método simples, não invasivo, que permite o acesso *in vivo* da microcirculação através da visualização direta da fileira distal dos capilares da região periungueal dos dedos das mãos. Tem sido considerada de relevância diagnóstica nas DRAIs e síndromes que cursam com fenômeno de Raynaud. Alterações morfológicas têm sido bem descritas na ES e muitas vezes surgem nas fases iniciais, onde o fenômeno de Raynaud é apenas a única manifestação da doença. O característico conjunto de alterações capilaroscópicas presentes em 95% dos pacientes com ES é denominado padrão SD. Tal padrão é definido por capilares ectasiados e áreas de desvascularização. Apesar de controverso, parece haver uma correlação dos achados capilaroscópicos com o grau de acometimento visceral na ES e com o tempo de duração da doença⁽³¹⁾.

Como na avaliação complementar dos pacientes com suspeita de HAP inclui vários exames, tem-se proposto um algoritmo de investigação destes pacientes de modo que se permita um diagnóstico precoce e acurado, porém, o menos dispendioso e invasivo possível (Figura 3)⁽³⁹⁾.

Wigley et al.⁽⁷⁸⁾ (2005) avaliaram 909 pacientes com ES e DMTC, utilizando a medida da pressão sistólica estimada do ventrículo direito (PSEVD) por ECO nos pacientes não diagnosticados como tendo HAP. A prevalência total da HAP foi de 86,7%. Dos 669 pacientes não investigados para HAP, anteriormente ao estudo, 89 (13,3%) tinham a PSEVD \geq 40 mmHg. Dos 89 pacientes, 82 (92,1%) tinham ES. O ECO doppler mostrou que dos 89 pacientes, 20 (22,5%) tinham PSEVD \geq 50 mmHg; 20 (22,5%) aumento do ventrículo direito e 25 (28,1%) aumento do átrio direito. Concluíram que um significante

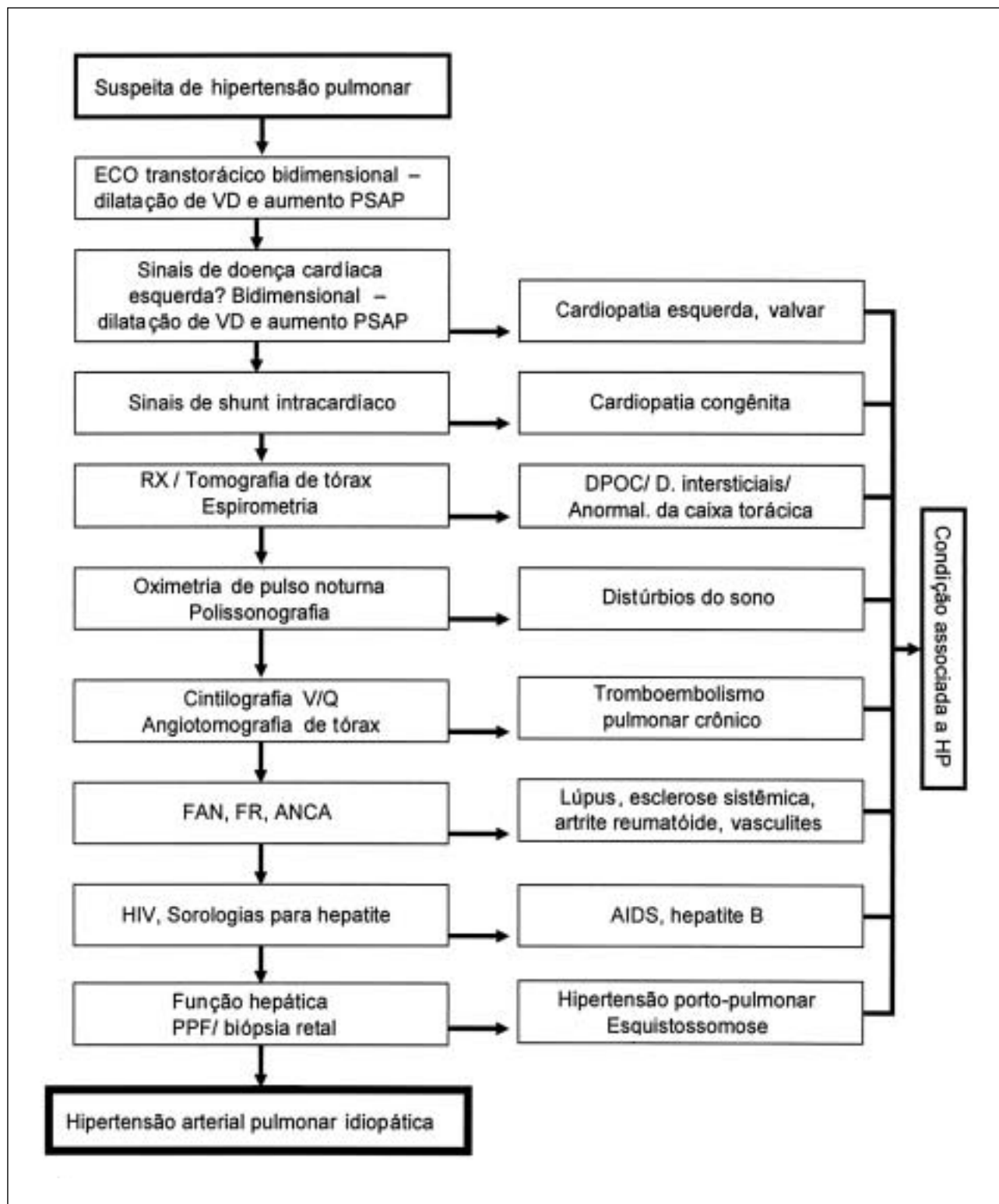


Figura 3 - Algoritmo diagnóstico nos pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar. ECO: ecocardiograma; RX: radiograma; V/Q: ventilação/perfusão; FAN: fator antinúcleo; FR: fator reumatóide; ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida; PPF: exame protoparasitológico de fezes; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida; HP: hipertensão pulmonar.

Quadro 2 - Classificação funcional da New York Heart Association para HP/ Organização Mundial de Saúde

Classe I:	pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
Classe II:	pacientes com HP, resultando em discreta limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis em repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
Classe III:	pacientes com HP, resultando em importante limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis em repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
Classe IV:	pacientes com HP, resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso e o desconforto aumenta em qualquer esforço.

número de pacientes (13,3%) com ES ou DMTC apresentava PSEVD elevada consistente com HAP, não diagnosticada previamente.

Assous et al.⁽⁶⁾ (2004), realizaram estudo com 108 pacientes ES, sendo 61 com a forma limitada, 74 subtipo difuso, 16 HAP primária e 34 ulcerações digitais. O grupo-controle consistiu com 37 pacientes de AR e 38 com LES. A prevalência da positividade do anticorpo anti-cardiolipina (aCL) foi menor nos pacientes com ES, entretanto estavam associados com HAP e injúria endotelial.

Cox et al.⁽¹⁶⁾ (2005), em uma revisão sistemática do curso clínico de todos os pacientes (374 vivos e 234 falecidos) registrados como esclerodérmicos, identificaram que aproximadamente 20% tinham HAP primária, a maioria com ES limitada. Esta HP ocorreu como uma complicação tardia, em torno de 20 anos após o início dos sintomas da ES. A HP primária foi caracterizada pela presença de múltiplas telangiectasias, redução da quantidade dos capilares no leito ungueal, ulceração digital, intensa redução do DLCO e elevação da pressão da artéria pulmonar evidenciada pelo ECO.

Hesselstrand et al.⁽²⁷⁾ (2005) realizaram 506 ecocardiogramas doppler para estimar o gradiente de tricúspide (GT) em 227 pacientes com ES. Gradiente maior que 23 mmHg foi encontrado em 44,9% dos pacientes na avaliação inicial e em 61,2% no seguimento acumulativo. A idade e a presença de doença pulmonar intersticial foram associadas com ocorrência mais freqüente de GT na avaliação inicial que no seguimento. Os autores acreditam que o aumento deste gradiente se associa com a possibilidade de HAP, condição comum e progressiva na ES.

Mukerjee et al.⁽⁴⁶⁾ (2004), em um estudo piloto prospectivo com 21 pacientes com ES, analisaram, através do cateterismo cardíaco, a influência do frio por estí-

mulo central (3-5 injeções de solução salina a 4°C) e periférico (imersão das mãos em água gelada a 10-15°C por dois minutos) no vasoespasmopulmonar induzido pelos mesmos, utilizando a pressão média da artéria pulmonar, a resistência vascular pulmonar e o débito cardíaco. Não foram observadas mudanças significativas nos parâmetros hemodinâmicos após vasoconstricção pelo frio em ambas as vias, fato que provavelmente contribuiu para a persistência da HAP em pacientes esclerodérmicos.

Em um grupo de 137 pacientes, Mukerjee et al.⁽⁴⁴⁾ (2004) compararam a acurácia do ecocardiograma (ECO) e do DLCO com o cateterismo cardíaco para estimar a pressão da artéria pulmonar (PAP). Um gradiente de tricúspide (GT) >45 mmHg foi encontrado em 97% dos pacientes estudados ecograficamente. Tal valor foi compatível com HAP ao cateterismo. O GT estimado pelo ECO apresentou uma correlação positiva, tanto com a pressão arterial pulmonar (PAP) quanto com o GT invasivamente determinado. No entanto, o DLCO apresentou uma fraca correlação com a PAP. Os autores concluem que os testes não invasivos rotineiramente utilizados apresentam acurácia preditiva positiva em diagnosticar HAP (especialmente com GT > 45 mmHg).

Bredemeier et al.⁽¹²⁾ (2004) avaliaram a associação de alterações capilaroscópicas com atividade de doença pulmonar na ES. No estudo, as anormalidades do leito vascular periungueal foram estimadas em escores e os pacientes avaliados por tomografia computadorizada de alta resolução (TC), cintilografia de esvaziamento esofágico, ECO doppler, capilaroscopia e achados sorológicos. Na análise, observou-se associação entre atividade de doença pulmonar determinada pelo encontro de opacidades em vidro moído à TC e altos escores à capilaroscopia especialmente em pacientes com menor tempo de doença (≤ 5 anos).



Investigar a gravidade da HAP é essencial para definição terapêutica. O prognóstico dos pacientes pode ser inferido a partir de dados preditores de mortalidade. Os principais marcadores de prognóstico incluem: classe funcional, avaliação da capacidade de exercício, variáveis ecocardiográficas, medidas hemodinâmicas ao cateterismo cardíaco direito, marcadores bioquímicos e questionário de vida.



PROGNÓSTICO

Investigar a gravidade da HAP é essencial para definição terapêutica. O prognóstico dos pacientes pode ser inferido a partir de dados preditores de mortalidade. Os principais marcadores de prognóstico incluem: classe funcional, avaliação da capacidade de exercício, variáveis ecocardiográficas, medidas hemodinâmicas ao cateterismo cardíaco direito, marcadores bioquímicos e questionário de vida⁽³⁹⁾.

A classe funcional (Quadro 2), como marcador de gravidade isolado, apresenta limitações haja vista sua dependência ao relato do paciente, que pode ser influenciado pela importância de certas atividades para si próprio⁽³⁹⁾.

Aproximadamente 25% de todas as causas de morte em pacientes esclerodérmicos esta relacionada ao pulmão (HAP e/ou fibrose pulmonar)⁽¹³⁾.

Em estudo retrospectivo 106 pacientes com ES e HAP foram comparados com 106 pacientes sem HAP, quanto ao subtipo da esclerodermia, idade de início da doença, duração da doença a partir da avaliação inicial e data da avaliação. Os resultados mostraram que uma sobrevida de cinco anos foi observada em 10% dos pacientes com ES e

HAP, quando comparado com 80% naqueles sem HAP⁽²⁴⁾.

Schachna et al.⁽⁶²⁾ (2003) avaliaram, através do ECO Doppler, 709 pacientes esclerodérmicos para determinar se a idade de início da doença é fator de risco para HAP. Havia 114 pacientes com HAP leve (PSVD de 36 a 45 mmHg), 66 com forma moderada (46 a 55mmHg) e 92 severa (≥ 56 mmHg). Um aumento de 52% no risco para HAP foi demonstrado para cada 10 anos de início da doença. Em adição, o risco foi duas vezes maior para o início acima dos 60 anos de idade.

Kawut et al.⁽³⁰⁾ (2003) realizaram um estudo coorte retrospectivo para avaliar se a sobrevida de pacientes com HAP relacionada a ES é diferente das outras formas de HAP. Utilizando medição da DLCO, da pressão atrial direita, da artéria pulmonar e índice cardíaco, concluíram que, apesar de haver similaridade hemodinâmica, os pacientes com HAP por ES apresentam maior risco de morte.

Steen & Medsger⁽⁶⁹⁾ (2003) estudaram a participação da DLCO ou da pressão artéria pulmonar (PAP) como fatores para predizer o desenvolvimento de HAP em pacientes com ES limitada. Pacientes com HAP tinham fenômeno de Raynaud e úlceras digitais mais severas. A predominância de anticorpo antinucleolar e a ausência do anti-Scl 70 estavam associados à HAP. Os autores concluíram que a diminuição da DLCO é um excelente preditor de HAP isolada na ES limitada, que se mostrou significativamente diminuída muitos anos antes do diagnóstico da HAP. Ainda que a presença de auto-anticorpos e a PAP possam, também, ser usadas como preditores.

Morgan et al.⁽⁴²⁾ (2003) avaliaram 561 pacientes com duração de doença > 5 anos com o objetivo de identificar padrões que poderiam ser usados como futuro preditor para o desenvolvimento de doença pulmonar severa (DPS). Doença pulmonar terminal foi definida por HAP que necessitasse de iloprost ambulatorial ou fibrose pulmonar precisando de oxigenioterapia contínua ou morte relacionada à doença pulmonar. A incidência cumulativa de DPS foi de 4%, 6% e 12% com 5, 7 e 14 anos, respectivamente. Reduções para valores menores que um terço do normal da DLCO, do intervalo de confiança e da capacidade vital forçada foram preditores altamente significativos. Os autores concluíram que a DP terminal foi infreqüente, mas a incidência cumulativa aumentou significativamente com o tempo.

Mukerjee et al.⁽⁴⁵⁾ (2003) em um estudo coorte estudaram preditores de mortalidade durante quatro anos em 794 pacientes com ES. A prevalência de HAP foi de 12% (89/722) por cateterismo do coração direito. A sobrevida foi de 81%, 63% e 56% para um, dois e três anos a partir

Quadro 3 - Potenciais opções terapêuticas para hipertensão arterial pulmonar na esclerose sistêmica

Vasodilatadores:
Bloqueadores canais de cálcio
Inibidores da enzima conversora de angiotensina
Bloqueadores α -adrenérgicos
Derivados das prostaglandinas
Antagonistas da endotelina: bosentan
Antagonistas da serotonina: ketanserín
Terapia imunossupressiva:
Corticosteróide
Ciclofosfamida
Transplante de medula
Transplante de pulmão, coração-pulmão

do diagnóstico. Não houve diferença significativa na sobrevida entre pacientes com ES e HAP com e sem fibrose pulmonar.

Greidinger et al.⁽²²⁾ (2001), em um estudo duplo-cego, caso-controle, prospectivo, observaram que o grau de distribuição dos capilares ungueais dos pacientes com HAP primária foi indistinguível dos controles sadios. Eles concluíram que a vasculopatia nos capilares ungueais dos pacientes esclerodérmicos não estava associado à HAP primária.

Nagaya et al.⁽⁴⁸⁾, avaliando 90 pacientes com HAP, observaram que os níveis de ácido úrico estavam significativamente elevados nesses pacientes, quando comparados com o grupo-controle. Os níveis séricos de ácido úrico se correlacionaram positivamente com a resistência vascular pulmonar. Os níveis elevados de ácido úrico foram marcadores independentes de mortalidade, com sobrevida significativamente diminuída nos casos de hiperuricemia.

Está bem estabelecida que a HAP é um fator agravante na morbimortalidade na ES. Apesar dos recentes avanços no seguimento da HAP, pacientes esclerodérmicos com HAP têm taxa de sobrevida cumulativa de 50% e 10% com dois e cinco anos, respectivamente, quando comparados com 88% e 80% dentre os controles sem HAP. Dessa forma, a esclerose sistêmica associada à hipertensão arterial pulmonar continua sendo uma doença fatal^(24,55,69).

TRATAMENTO

Até há pouco tempo as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da HAP associada à ES se limita-

vam às intervenções com o objetivo exclusivo do controle dos sintomas. O tratamento com drogas vasodilatadoras, como os bloqueadores dos canais de cálcio, mostra-se eficaz em número reduzido de pacientes. Oxigenioterapia auxilia na melhora da qualidade de vida e na melhora da vasoconstrição induzida pela hipóxia. O tratamento da insuficiência cardíaca congestiva é realizado de maneira convencional. Os pacientes com HAP em fase terminal podem beneficiar-se do transplante coração-pulmão, no entanto a disponibilidade de doadores e a natureza sistêmica da ES contribuem para tornarem esta opção bastante restrita⁽³⁹⁾.

Pacientes com HAP têm perda de pelo menos 70% do leito vascular pulmonar e reserva limitada. Todos os pacientes devem receber vacinação para influenza e para pneumonia pneumocócica, bem como tratamento agressivo para as infecções. A história do sono deve ser cuidadosamente avaliada e o screening pode ser feito para excluir hipoxemia noturna tratável. Pacientes devem evitar o fumo, agentes anorexígenos, anfetaminas e cocaína, bem como aconselhamento quanto a gestações e apoio psicoterápico⁽³⁸⁾.

Algumas opções terapêuticas estão disponíveis para o tratamento da ES associada à HAP (Quadro 3)⁽⁶⁾.

Os vasodilatadores orais tradicionais (antagonistas do canal de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas α -adrenérgicos) têm sido utilizados no tratamento da HAP em pacientes esclerodérmicos.

Os bloqueadores dos canais de cálcio têm sido os vasodilatadores mais comumente utilizados. Esses incluem a nifedipina (30-300 mg/dia), diltiazem (60-720 mg/dia) e amlodipina (5-40 mg/dia). Estas drogas beneficiam 20% a 30% dos pacientes com HAP⁽³⁸⁾. Embora tenha sido reportado que estas drogas têm melhorado a sobrevida em alguns pacientes de ES com HAP, é conhecido que somente um pequeno grupo desses pacientes respondem favoravelmente^(65,66).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) têm demonstrado eficácia variável e são raramente utilizados^(4,23 65).

Os outros vasodilatadores têm sido relatados em pequenas séries abertas ou em casos reportados^(38,54).

Nos últimos anos têm sido divulgados estudos avaliando novos agentes farmacológicos como os análogos da prostaciclina (epoprostenol, iloprost, beraprost e treprostinil), antagonistas dos receptores da endotelina (bosentan, sitaxsentan e ambrisentan) e os inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil)^(11,20,39,52,55,58,77).

Os derivados da prostaciclina, além de potentes va-

sodilatadores, inibem a agregação plaquetária e diminuem a proliferação das células musculares lisas. Melhoraram o estado funcional, a hemodinâmica pulmonar, a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes com HAP primária⁽⁶⁾. A terapia com prostanoídes, em especial os aprovados pelo FDA, tem sido utilizada para as classes funcionais III e IV da HAP^(55,63,76,77).

A endotelina (ET) é um potente vasoconstritor, ativamente ao se ligar aos seus receptores (ET-A e ET-B) encontrados nas células endoteliais e nas musculares lisas vasculares. Os receptores ET-A são predominantemente encontrados nas células musculares lisas dos vasos e induzem a vasoconstrição pelo aumento do cálcio intracelular. Os receptores ET-B são encontrados nas células endoteliais e estimulam a liberação de vasodilatadores, como a prostaciclina e óxido nítrico, e nas células musculares lisas vasculares estimulam a vasoconstrição e hiperplasia celular. Em condições fisiológicas o efeito predominante da endotelina no receptor ET-B é a vasodilatação, predominando o efeito vasoconstritor em situações patológicas⁽³⁹⁾.

Antagonistas dos receptores de endotelina têm se tornado agentes terapêuticos promissores para o tratamento da HAP^(21,33,36,58,61,63). Em um recente estudo com bosentan, para tratamento da HAP primária e relacionada à ES, observou-se manutenção da melhora da capacidade do exercício e da capacidade funcional por um período tão longo quanto o de um ano⁽⁶⁷⁾.

Os efeitos adversos com essa droga são substanciais e incluem anormalidades nos testes de função hepática, anemia e piora do edema. Embora o bosentan seja considerado terapia de primeira linha para pacientes de classe III, precaução para seu uso nos pacientes de classe IV deve ser tomada pela possível sobrecarga de líquidos e demora do início de sua ação (dois a três meses)⁽⁶⁵⁾.

Outra terapia promissora para a HAP na ES é a inibição da fosfodiesterase-5 (sildenafil) que atua como vasodilatador pulmonar por inibir o metabolismo da guanilmonofosfato cíclico dos pulmões. Estudos recentes sugerem que o sildenafil, sozinho ou em combinação com prostaciclina, diminui a pressão da artéria pulmonar e melhora a capacidade de exercício em pacientes com diferentes formas de HAP^(38,41,79).

Corticosteróides com ou sem ciclofosfamida, plasmáfese e transplante autólogo de medula têm sido reportado em melhorar ou estabilizar a HAP em pacientes com ES. Entretanto, estes representam descrições de casos ou estudos retrospectivos e nenhum estudo prospectivo com terapia imunossupressora tem sido concluído em pacientes com DRAIs relacionada à HAP⁽¹⁸⁾.

Tratamento cirúrgico incluindo septostomia atrial e transplante de pulmão ou pulmão-coração pode ser considerado para pacientes para HAP severa. Seleção apropriada desses pacientes é importante, entretanto o transplante de pulmão pode ser relativamente contra-indicado em pacientes com importante distotilidade esofagiana ou disfunção renal^(18,39,3).

Na prática, todos os pacientes com ES devem ter *screening* para envolvimento pulmonar por testes de função pulmonar, incluindo fluxo, volume e DLCO. Quando anormais, uma tomografia computadorizada dos pulmões deve ser realizada. Se sugestivo de alveolite, considerar lavado broncoalveolar ou outra avaliação de inflamação. Quando inflamação presente, terapia imunossupressora. Os pacientes que não apresentam sinais de inflamação pulmonar ativa, mas têm redução da DLCO devem fazer *screening* para HAP pelo ecodopplercardiograma. Como não existem dados disponíveis de preditores acurados, fazer *rescreening*, a cada 12 meses, por pelo menos três anos. Nos que têm redução da DLCO com ECO normal, refazer *screening*, com seis meses⁽³⁸⁾.

Nos pacientes com HAP no ECO, os bloqueadores de canais de cálcio, usualmente são tentados. Comumente, inicia-se pela nifedipina, podendo uma segunda droga ser adicionada. Pacientes que não respondem são tratados com bosentan, na dose de 62,5 mg, duas vezes ao dia, por um mês, podendo dobrar a dose. Na falha do bosentan ou quando não disponível, o iloprost pode ser útil. Todos os pacientes com HP poderiam ser considerados para tratamento com warfarin. Oxigênio suplementar pode ou não ser útil⁽³⁸⁾.

A HAP é uma complicação incomum reconhecida nas doenças do espectro da esclerose sistêmica. Embora medicações estejam disponíveis para tratamento da HAP avançada, nenhum estudo tem demonstrado que *screening* ou detecção precoce faça diferença no resultado. Prostaciclina e antagonistas de receptor de endotelina podem ser efetivos no tratamento de muitos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allanore, Y et al. Increased soluble CD40 ligand concentrations in systemic sclerosis and association with pulmonary arterial hypertension and digital ulcers. *Ann Rheum Dis*; 64(3):481-3, 2005.
2. Allanore, Y et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-blockers. *Arthritis Rheum*; 48(12): 3503-8, 2003.
3. Allcock, RJ et al. Palliation of systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension by atrial septostomy. *Arthritis Rheum*; 44(7):1660-2, 2001.
4. Alpert, MA . Short and long term effects of captopril in patients with

- pulmonary hypertension and selected connective tissue disease. *Chest*; 102:1407-12, 1992.
5. Andrade, LEC; Leser, PG. Auto-anticorpos na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*; 44(3):215-23, 2004.
 6. Assous, N et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol*; 23(2):199-204, 2005.
 7. Azevedo, ABC et al. Avaliação da prevalência de hipertensão pulmonar na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*; 44(1):31-9, 2004.
 8. Barst, RJ et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*; 334: 296-302, 1996.
 9. Bartosik, I et al. Correlation between plasma concentrations of calcitonin gene related peptide and pulmonary pressure in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*; 61(3):261-3, 2002.
 10. Battle, RW et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest*; 110(6):1515-9, 1996.
 11. Bettoni, L et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. *Clin Rheumatol*; 21(3): 244-50, 2002.
 12. Bredemeier, M et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *Rheumatology*; 31(2): 286-94, 2004.
 13. Chang, B et al. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol*; 30(11):2398-405, 2003.
 14. Channick, RN et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet*; 358(9288):1119-23, 2001.
 15. Coghlan, JG; Mukerjee, D. The heart and pulmonary vasculature in scleroderma: clinical features and pathobiology. *Curr Opin Rheumatol*; 13(6):495-99, 2001.
 16. Cox, SR et al. Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern Med*; 35(1): 28-33, 2005.
 17. Denton, CP; Black, Cm. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*; 29:371-90, 2003.
 18. Fagan, KA et al. Scleroderma and Pulmonary Hypertension. *Rev Bras Reumatol*; 43(5):294-301, 2003.
 19. Fagan, KA; Badesch, DB. Pulmonary hypertension with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis*; 45(3):225-34, 2002.
 20. Ghofrani, H et al. Combination therapy with oral sildenafil inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension; *Ann Intern Med*; 136: 515-22, 2002.
 21. Giannelli, G et al. The effect of bosentan on matrix metalloproteinase-9 levels in patients with systemic sclerosis-induced pulmonary hypertension. *Curr Med Res Opin*; 23(3): 327-32, 2005.
 22. Greidinger, EL Et al. Primary pulmonary hypertension is not associated with scleroderma-like changes in nail fold capillaries. *Chest*; 120(3): 796-800, 2001.
 23. Gunduz, OH et al. Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension: a report of eleven cases. *Arthritis Rheum*; 44(7):1663-6, 2001.
 24. Hachulla, E; Coghlan, JG. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. *Ann Rheum Dis*; 63:1009-14, 2004.
 25. Hasegawa, M et al. Autoantibodies against phosphatidylserine-prothrombin complex in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*; 63(11):1514-7, 2004.
 26. Hayakawa, I et al. A case of scleroderma spectrum disorder with anticentriole antibody and pulmonary hypertension. *Clin Rheumatol*; 23(3): 266-8, 2004.
 27. Hesselstrand, R et al. Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the longitudinal development of tricuspid gradient in 227 consecutive patients, 1992-2001. *Rheumatology*; 44(3): 366-71, 2005.
 28. Humbert, M et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Care Med*; 151:1628-31, 1995.
 29. Jinnin, M et al. Plasma plasmin-alpha2-plasmin inhibitor complex levels are increased in systemic sclerosis patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology*; 42(2): 240-3, 2003.
 30. Kawut, SM et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*; 123@: 344-50, 2003.
 31. Kayser, C; Andrade, LEC. Capilaroscopia periungueal. Importância para a investigação do fenômeno de Raynaud e doenças do espectro da esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*; 44(1): 46-52, 2004.
 32. Klimiuk, PS et al. Platelet serotonin in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*; 48(7):586-9, 1989.
 33. Krum, H; Liew, D. Current status of endothelin blockade for the treatment of cardiovascular and pulmonary vascular disease. *Curr Opin Investig Drugs*; 4(3): 298-302, 2003.
 34. Launay, D et al. Multiples reverse transcription polymerase chain reaction assessment of sialyltransferase expression in peripheral blood mononuclear cells in systemic sclerosis. *J Rheumatol*; 31(1): 88-95, 2004.
 35. Lee, SD et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*; 101:927-34, 1998.
 36. Liefeldt, L et al. treatment of secondary pulmonary hypertension with bosentan and its pharmacokinetic monitoring in ESRD. *Am J Kidney Dis*; 43(5): 923-6, 2004.
 37. MacGregor, AJ et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatol*; 40(4):453-9, 2001.
 38. Magliano, M et al. Pulmonary hypertension in Autoimmune Rheumatic Disease. Where are we now? *Arthritis Rheum*; 46(8):1997-2009, 2002.
 39. Martinez, JAB. Diretrizes Brasileiras para manejo da hipertensão pulmonar. *J Brás Pneumol*; 31(supl 2):S1-31, 2005.
 40. Mason, NA et al. High expression of endothelial nitric oxide synthase in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *J Pathol*; 185(3):313-8, 1998.
 41. Molina, J et al. Systemic lupus erythematosus-associated pulmonary hypertension: good outcome following sildenafil therapy. *Lupus*; 12:321-23, 2003.
 42. Morgan, C et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis*; 62(2): 146-50, 2003.
 43. Morse, J et al. Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease: lack of bone morphogenetic protein receptor 2 mutations. *J Rheumatol*; 29(11): 2379-81, 2002.
 44. Mukerjee, D et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*; 43(4): 461-6, 2004.
 45. Mukerjee, D et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*; 62(11): 1088-93, 2003.
 46. Mukerjee, D et al. The myth of pulmonary Raynaud's phenomenon: the contribution of pulmonary arterial vasospasm in patients with systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis*; 63(12): 1627-31, 2004.
 47. Mukerjee, D et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*; 97(11): 1230-6, 2003.
 48. Nagaya, N et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*; 160(2):487-92, 1999.
 49. Negi, VS et al. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*; 25(3):462-6, 1998.
 50. Ommen, SR et al. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler-echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiography study. *Mayo Clin Proc*; 75(1):24-9, 2000.
 51. Orfanos, SE et al. Pulmonary capillary endothelial dysfunction in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*; 44(4): 902-11, 2001.
 52. Oudiz, RJ et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*; 126(2): 420-7, 2004.
 53. Peacock, AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax*; 54:1107-18, 1999.
 54. Preston, IR et al. Pulmonary edema caused by inhaled nitric oxide therapy in two patients with pulmonary hypertension associated with

- the CREST syndrome. *Chest*; 121(2): 656-9, 2002.
55. Preston, IR; Hill, NS. Evaluation and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*; 15:761-5, 2003.
 56. Ramirez, A; Varga, J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: clinical manifestations, pathophysiology, evaluation and management. *Trat Resp Med*; 3(6):339-52, 2004.
 57. Romero, LI et al. Differential expression of nitric oxide by dermal microvascular endothelial cells from patients with scleroderma. *Vasc Med*; 5(3):147-58, 2000.
 58. Rubin, LJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*; 346(12):896-903, 2002.
 59. Sacks, DG et al. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: associated with anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol*; 23(4):639-42, 1996.
 60. Salerni, R et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med*; 86(4):394-9, 1977.
 61. Scala, E et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol*; 138(3):540-6, 2004.
 62. Schachna, L et al. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest*; 124(6): 2098-104, 2003.
 63. Schachna, L; Wigley, FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*; 14(6): 686-93, 2002.
 64. Scorza, R et al. Post-menopause is the main risk factor for development isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann NY Acad Sci*; 966:238-46, 2002.
 65. Sfikakis, PP et al. Cardiopulmonary hemodynamics in systemic sclerosis and response to nifedipine and captopril. *Am J Med*; 90(5): 541-6, 1991.
 66. Shinohara, S et al. Combined effects of diltiazem and oxygen in pulmonary hypertension of mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*; 21(9):1763-65, 1994.
 67. Sitbon, O et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: A 1-year follow-up study. *Chest*; 124: 247-54, 2003.
 68. Steen, V. Systemic sclerosis and related syndromes: clinical features. In Klippel, JHCL; Stone, JH; Weyand, CM. *Primer on Rheumatic Disease*. Atlanta Arthritis Foundation, p.267-72, 1997.
 69. Steen, V; Medsger Jr, TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*; 48:516-22, 2003
 70. Stummvoll, GH. Current treatment options in systemic sclerosis (scleroderma). *Acta Med Austriaca*: 29(1):14-9, 2002.
 71. Tormey, VJ et al. Anti-fibrillar antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology*; 40(10):1157-62, 2001.
 72. Tormey, VJ et al. Anti-fibrillar antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology*; 40(10): 1157-52, 2001.
 73. Tuder, R et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol*; 144:275-85, 1994.
 74. Tuder, RM et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*; 159(6):1925-32, 1999.
 75. Ulanet, DB et al. Autoantibodies against B23, a nuclear phosphoprotein, occur in scleroderma and are associated with pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*; 49(1): 85-92, 2003.
 76. Ungerer, RG et al. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med*; 75(1):65-74, 1983.
 77. Wigley, F; Nanda, S. Scleroderma and pulmonary arterial hypertension. *MedscapeCardiology*;9(1):2005. www.medscape.com/viewarticle/501603.
 78. Wigley, FM et al. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum*;52(7):2125-32, 2005.
 79. Wilkens, H et al. Effects of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*; 104:1218-22, 2001.
 80. Youssen, SA. The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome. *Hum Pathol*; 21:467-74.