

Ana Paula Luppino Assad

**Hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus
eritematoso sistêmico: reversibilidade com uso de
imunossupressor**

Versão corrigida. Resolução CoPGr n°6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP

São Paulo

2024

Ana Paula Luppino Assad

**Hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus
eritematoso sistêmico: reversibilidade com uso de
imunossupressor**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutora em Ciências.

Programa Ciências do Sistema

Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

Coorientador: Prof. Dr. Rogerio Souza

Versão corrigida. Resolução CoPGr nº6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP

São Paulo
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Luppino Assad, Ana Paula

Hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico : reversibilidade com uso de imunossupressor / Ana Paula Luppino Assad; Eduardo Ferreira Borba Neto, orientador; Rogério de Souza, coorientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Hipertensão pulmonar
3.Terapêutica 4.Imunossupressores 5.Prognóstico 6.Sobrevida
I.Borba Neto, Eduardo Ferreira, orient. II.Souza, Rogério de, coorient.
III.Título

USP/FM/DBD-310/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: Luppino-Assad AP.

Título: Hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico: reversibilidade com uso de imunossupressor.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof.(a) Dr.(a) _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.(a) Dr.(a) _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.(a) Dr.(a) _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico a conclusão desta etapa e de todos os meus próximos passos, de maneira amorosa e saudosa, como devem ser as homenagens as mães. Dedico também, com respeito e profunda admiração, à minha primeira e eterna inspiração na Reumatologia, minha maior incentivadora para seguir a carreira acadêmica, minha mãe, Rozeane Luppino (in memoriam).

Às primeiras pessoas com quem aprendi sobre argumentação, meus irmãos, Rodrigo Luppino Assad e Leandro Luppino Assad, meus melhores e mais fiéis amigos.

À minha família e amigos que sempre estiveram ao meu lado, acompanhando, ensinando e dando suporte ao longo da minha trajetória. Especialmente, à Sandra e ao meu pai, Roberto Assad, pelo carinho. Aos meus sobrinhos amados que trazem muita alegria a minha vida, Bruno, Pedro, Lucas, Olívia e Celina

AGRADECIMENTOS

À disciplina de Reumatologia, especialmente às queridas Profa. Dra. Eloisa Bonfá e Rosa Maria Rodrigues Pereira (in memoriam), pela credibilidade depositada e pelo exemplo em medicina e estímulo à ciência.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba, pela paciência, disponibilidade e ensinamentos.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Rogerio Souza, amigo, professor e líder exemplar.

A todos os professores e mestres que, com dedicação e sabedoria, contribuíram para meu aprendizado e orientação ao longo desta jornada. Especialmente às minhas avós, Nilza e Alice, que foram fundamentais na minha formação escolar e me ensinaram a importância do estudo, da integridade e de fazer o bem.

Aos meus amigos e assistentes do ambulatório de Hipertensão Pulmonar, pelos dias repletos de aprendizado, sempre acompanhados de bom humor e alegria.

A todos os colegas e amigos da Reumatologia pelo aprendizado diário, convivência fácil e suporte.

Aos alunos e residentes, que são motivação para o aperfeiçoamento científico e didático.

Aos pacientes, motivadores para o aprimoramento teórico e humanístico.

Ao meu irmão Rodrigo que é um grande exemplo como clínico e reumatologista, sempre estimulou meu pensamento crítico, com discussões científicas e filosóficas, além de ser meu ombro amigo, facilitando a superação de momentos difíceis, profissionais e pessoais, tornando minha jornada mais leve até aqui.

RESUMO

Luppino-Assad AP. **Hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico: reversibilidade com uso de imunossupressor.**

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Introdução: A Hipertensão Arterial Pulmonar associada ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (HAP-LES) é uma condição grave, que apesar da conhecida resposta com uso de imunossupressor (IS), não é considerada um critério de atividade da doença e sim um item no escore de danos permanentes do LES. A magnitude do benefício com IS varia entre os estudos, porém a possibilidade de reversão da HAP ainda não foi avaliada como desfecho primário. **Objetivo:** avaliar a frequência de reversão da HAP-LES após terapia de indução com IS e possíveis preditores de resposta. **Métodos:** Uma análise retrospectiva de 2.074 pacientes com LES, seguidos prospectivamente entre 2000 e 2021, identificou 28 indivíduos com HAP-LES (1,3%) que receberam tratamento de indução com IS. A reversão da HAP foi definida como a normalização da pressão arterial pulmonar (PAP), seja por PAPsistólica(PsAP)<40mmHg no ecocardiograma transtorácico (ETT) ou PAPmédia(PmAP)<20mmHg no cateterismo cardíaco direito (CCD). Baseado neste critério, os pacientes foram divididos em dois grupos para análise comparativa: “Reversão da HAP-LES” e “Não-Reversão da HAP-LES”. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais do LES (duração da doença, características clínicas e laboratoriais, características imunológicas/autoanticorpos, índice de atividade da doença pelo SLEDAI-2K, índice de danos pelo SDI e tratamento IS) foram coletados. Em relação aos dados referentes a HAP, foram analisados parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos, dosagem de BNP e estratificação de risco de mortalidade. Os dados foram avaliados no início do estudo e após tratamento com IS. A análise estatística apropriada foi aplicada, através do SigmaStat 14.5 (Systat Software Inc), e considerado significância estatística quando $P < 0,05$. **Resultados:** Dos 28 pacientes, 10 (35,7%) alcançaram reversão da HAP. Os dados demográficos, média do SLEDAI-2K e do SDI foram semelhantes entre os grupos Reversão e Não-Reversão ($p > 0,05$). No momento basal, o grupo Reversão da HAP-LES apresentava menor média de PsAP ($62,3 \pm 19,7$ vs. $80,8 \pm 22, \text{mmHg}$, $p = 0,032$), menor prevalência de hipocinesia ($37,5\%$ vs. $88,2\%$, $p = 0,017$) e de dilatação ($28,5\%$ vs. $93,8\%$, $p = 0,001$) do Ventrículo Direito no ETT; e também, menor média de BNP

($p=0,041$) e do escore de estratificação de risco ($p=0,014$). Os parâmetros hemodinâmicos (pressão atrial direita, PAP, resistência vascular pulmonar, débito cardíaco e índice cardíaco) foram semelhantes em ambos os grupos ($p>0,05$). Na comparação entre antes e após o IS em cada grupo, os dois grupos evoluíram com melhora do SLEDAI-2K ($13,0 \pm 9,3$ vs. $3,6 \pm 3,5$; $p=0,028$ e $7,3 \pm 4,5$ vs. $2,5 \pm 3,5$; $p=0,003$) e com redução do níveis de proteína-C reativa, porém com significância apenas no grupo Reversão da HAP-LES ($32,8 \pm 35,2$ vs. $8,0 \pm 9,4$ mg/L; $p=0,013$ e $24,3 \pm 30,8$ vs. $11,9 \pm 15,2$ mg/L; $p=0,192$). O grupo Reversão da HAP-LES apresentou melhor sobrevida ($p=0,047$), apesar de ambos apresentarem melhora significativa na estratificação de risco de mortalidade ($p<0,001$ e $p=0,003$, respectivamente).

Conclusão: Este é o primeiro estudo que demonstrou que a reversão da HAP pode ocorrer em mais de um terço dos pacientes com LES, com impacto significativo na sobrevida. Estes resultados apoiam fortemente a noção de mecanismos imunomediados e potencialmente reversíveis com controle inflamatório adequado em HAP-LES e reforça o uso de tratamento imunossupressor para todos os pacientes com LES no início da HAP.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Hipertensão pulmonar. Terapêutica. Imunossupressor. Prognóstico. Sobrevida

ABSTRACT

Luppino-Assad AP. **Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: reversibility after immunosuppressive therapy.**

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Introduction: Pulmonary Arterial Hypertension associated with Systemic Lupus Erythematosus (PAH-SLE) is a severe condition. Despite the known response to immunosuppressive therapy (IST), it is not considered a disease activity criterion but rather an item in the irreversible damage score of SLE. The magnitude of benefit with IS varies among studies, but the potential for reversibility of PAH has not yet been evaluated as a primary outcome. **Objective:** To assess the frequency of reversion of PAH-SLE after induction with IS therapy and potential predictors of response. **Methods:** A retrospective analysis of 2,074 SLE patients, prospectively followed between 2000 and 2021, identified 28 individuals with PAH-SLE (1.3%) who received induction with IST. PAH reversal was defined as normalization of pulmonary arterial pressure (PAP), either by a systolic PAP(sPAP) <40 mmHg on echocardiogram (TTE) or mean PAP <20 mmHg on right heart catheterization (RHC). Based on this criterion, patients were divided into two groups: “Reversion of PAH-SLE” and “No-Reversion of PAH-SLE” for comparative analysis. Demographic, clinical, and laboratory data of SLE (disease duration, clinical, laboratory and immunological/autoantibody characteristics, disease activity index by SLEDAI-2K, damage index by SDI, and IS treatment) were collected. Regarding PAH data, echocardiographic and hemodynamic parameters, BNP levels, and mortality risk stratification were analyzed. Data were assessed at baseline and after IST. Appropriate statistical analysis was applied using SigmaStat 14.5 (Systat Software Inc), with statistical significance considered at $P<0.05$. **Results:** Of the 28 patients, 10 (35.7%) achieved reversion of PAH. Demographic data, mean SLEDAI-2K, and SDI scores were similar between the Reversion and No-Reversion groups ($p>0.05$). At baseline, the Reversion of PAH-SLE group had a lower sPAP (62.3 ± 19.7 vs. 80.8 ± 22.1 mmHg, $p=0.032$), lower prevalence of hypokinesia (37.5 vs. 88.2%, $p=0.017$) and right ventricular dilation (28.5% vs. 93.8%, $p=0.001$) on TTE; and also, a lower mean BNP level (142.2 ± 278.7 vs. 480.2 ± 355.7 pg/mL, $p=0.041$) and risk stratification score ($p=0.014$). Hemodynamic parameters (right atrial pressure; PAP;

pulmonary vascular resistance; cardiac output and cardiac index) were similar between the groups ($p>0.05$). Data comparison before and after IST revealed significant improvement in SLEDAI-2K (13.0 ± 9.3 vs. 3.6 ± 3.5 ; $p=0.028$ and 7.3 ± 4.5 vs. 2.5 ± 3.5 ; $p=0.003$) for both groups and also reduction in C-reactive protein levels, however with significance only in Reversion of PAH-SLE group (32.8 ± 35.2 vs. 8.0 ± 9.4 mg/L; $p=0.013$ and 24.3 ± 30.8 vs. 11.9 ± 15.2 mg/L; $p=0.192$ in No-Reversion group). Reversion of PAH-SLE group had better survival ($p=0.047$), although both groups showed significant improvement in mortality risk stratification ($p<0.001$ and $p=0.003$, respectively). **Conclusion:** This is the first study to demonstrate that reversibility of PAH can occur in more than one-third of patients with SLE, with a significant impact on survival. These results strongly support the notion of an immunomediated mechanisms that are potentially reversible with adequate inflammatory control in PAH-SLE, reinforcing the use of immunosuppressive treatment for all SLE patients at the onset of PAH.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Pulmonary hypertension. Therapeutics. Immunosuppressant. Prognosis. Survival

Lista de Figuras:

- Figura 1: Evolução da pontuação no SLEDAI-2K, antes e após imunossupressão, no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-reversão da HAP-LES 43
- Figura 2: Evolução dos valores de proteína C reativa (PCR), antes e após imunossupressão, no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-reversão da HAP-LES 44
- Figura 3: Evolução da pontuação na estratificação de risco de mortalidade pelo Reveal Lite 2,0, antes e após imunossupressão, no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES 46
- Figura 4: Análise de sobrevida de acordo com a reversibilidade da HAP no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES 47

Lista de quadros e tabelas:

Quadro 1: Classificação etiológica da Hipertensão Pulmonar (1)	18
Quadro 2: Classificação da HP baseada nas definições hemodinâmicas do sistema vascular pulmonar	19
Quadro 3. Critérios de Atividade de Doença, conforme o <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> (SLEDAI)	24
Quadro 4. Critérios de danos relacionados ao Lupus, conforme o Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus (SLICC/ACR- SDI)	26
Quadro 5: Estudos publicados investigando efeito do imunossupressor em pacientes com Hipertensão Pulmonar associada ao Lupus Eritematoso Sistêmico	29
Tabela 1: Dados demográficos, parâmetros clínicos e inflamatórios no momento basal no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES	38
Tabela 2: Parâmetros hemodinâmicos, funcionais e pontuação na estratificação de risco de mortalidade no momento basal no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES	40
Tabela 3: Evolução do SLEDAI-2K e dados laboratoriais, antes e após imunossupressão, no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES	42
Tabela 4: Evolução da estratificação de risco, parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos, antes e após imunossupressão, no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES	45

LISTA DE ABREVIATURAS:

ACR	American College of Rheumatology
Anti-dsDNA	Anti-DNA de dupla hélice
Anti-Sm	Anti-Smith
Anti-Ro	Anticorpos contra o antígeno Ro
Anti-La	Anticorpos contra o antígeno La
Anti-P	Anticorpos contra proteína P ribossomal
Anti-RNP	Anticorpos contra o complexo ribonucleoproteína U1
AZA	Azatioprina
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CF-OMS	Classe funcional da Organização Mundial da Saude
DC	Débito cardíaco
ESC	European Society of Cardiology
ERS	European Respiratory Society
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAN	Fator antinúcleo
GCT	Glicocorticoide
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAP-LES	Hipertensão arterial pulmonar associada ao Lúpus eritematoso sistêmico
Hcq	Hidroxicloroquina
HP	Hipertensão pulmonar

IC	Índice cardíaco
IS	Imunossupressor
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MMF	Micofenolato de mofetil
PAD	Pressão atrial direita
PAP	Pressão na Artéria Pulmonar
PmAP	Pressão média de Artéria Pulmonar
PoAP	Pressão de oclusão da Artéria Pulmonar
PsAP	Pressão sistólica da Artéria Pulmonar
RVP	Resistência vascular pulmonar
SDI	<i>Systemic Damage Index</i>
SLEDAI-2K	<i>Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000</i>
SLICC	<i>Systemic lupus international collaborating clinics</i>
VD	Ventrículo Direito

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1.HIPERTENSÃO PULMONAR	17
1.2.HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR (HAP)	20
1.3.LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)	23
1.4.HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR ASSOCIADA AO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (HAP-LES)	28
2. OBJETIVOS	33
2.1.OBJETIVO PRIMÁRIO:	33
2.2.OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:	33
3. MÉTODOS	35
3.1.ANÁLISE ESTATÍSTICA:	36
4. RESULTADOS	37
4.1.AVALIAÇÃO BASAL:	37
4.2.TRATAMENTO:	41
4.3. AVALIAÇÃO EVOLUTIVA:	42
5.DISSCUSSÃO	51
6. RESULTADOS	58
REFERÊNCIAS	60

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. HIPERTENSÃO PULMONAR (HP)

A Hipertensão Pulmonar (HP) abrange uma série de condições, direta ou indiretamente, relacionadas ao aumento da pressão da artéria pulmonar (PAP) ^(1,2). São reconhecidos cinco grupos de HP, todos definidos pela elevação anormal da pressão nas artérias e arteríolas pulmonares, definida como pressão média na artéria pulmonar (PmAP) maior que 20mmHg, aferida pela medida direta no tronco da artéria pulmonar através do cateterismo cardíaco direito (CCD) ⁽¹⁻³⁾.

A HP pode resultar de mecanismos envolvendo o sistema arterial pulmonar ou ser decorrente de doenças respiratórias, cardíacas e sistêmicas ⁽¹⁻³⁾. A classificação dos cinco subtipos da HP (quadro 1) é baseada no mecanismo fisiopatológico predominante e nas características hemodinâmicas ⁽¹⁻⁴⁾. O grupo 1, chamado Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), caracteriza-se pelo predomínio de doença arterial pulmonar na ausência de doença pulmonar ou tromboembólica ⁽¹⁻⁴⁾. O grupo 2 inclui pacientes cuja gênese da HP seja o aumento da pressão hidrostática do sistema a partir das câmaras cardíacas esquerdas, e é o único grupo classificado hemodinamicamente como HP pós-capilar ⁽¹⁻⁴⁾. No grupo 3, a HP é secundária a doença pulmonar crônica, perda do leito vascular pulmonar e vasoconstrição hipóxica ⁽¹⁻⁴⁾. O grupo 4 inclui pacientes com HP por embolia pulmonar crônica (HPTEC) ⁽¹⁻⁴⁾. E, por fim, o grupo 5 inclui pacientes com doenças mais raras, com múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos ou com mecanismos não esclarecidos ⁽¹⁻⁴⁾.

Quadro 1: Classificação etiológica da Hipertensão Pulmonar (1)

<p>Grupo 1: Hipertensão arterial pulmonar (HAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopática <ul style="list-style-type: none"> 1.1.1 Não respondedor ao teste de vasorreatividade 1.1.2 Respondedor ao teste de vasorreatividade 1.2 Hereditária 1.3 Induzida por fármacos ou toxinas 1.4 Associada a: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo 1.4.2 Infecção por HIV 1.4.3 Hipertensão portal 1.4.4 Doenças cardíacas congênitas 1.4.5 Esquistossomose 1.6 Doença com envolvimento venoso/capilar (doença veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar) 1.7 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
<p>Grupo 2: Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1 Insuficiência cardíaca <ul style="list-style-type: none"> 2.2.1 Insuficiência cardíaca com FE preservada 2.2.2 Insuficiência cardíaca com FE reduzida 2.3 Doença cardíaca valvar 2.4 Cardiopatias congênitas ou adquiridas que levam à HP pós-capilar
<p>Grupo 3: Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1 Doença pulmonar obstrutiva ou enfisema 3.2 Doença pulmonar restritiva 3.3 Doenças pulmonares com distúrbio misto 3.4 Síndromes com hipoventilação 3.5 Hipóxia sem doença estrutural pulmonar 3.6 Doenças do desenvolvimento pulmonar
<p>Grupo 4: Hipertensão pulmonar por obstruções de artéria pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.1 Trombembolismo pulmonar crônico 4.2 Outras obstruções de artéria pulmonar
<p>Grupo 5: Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais e/ou desconhecidos</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas 5.2 Doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose de langerhans, neurofibromatose tipo 1 5.3 Doenças metabólicas: doença de Gaucher, doenças de depósito do glicogênio 5.4 Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise 5.5 Microangiopatia Trombótica com tumor pulmonar 5.6 Mediastinite fibrosante

Introdução

Em todas as suas formas, a HP está potencialmente associada a remodelamento e vasoconstrição do leito vascular pulmonar, levando a aumento da pós-carga ao ventrículo direito (VD), hipertrofia e, em última análise, falência ventricular, que é a principal causa de morte relacionada a HP ^(1,2).

O CCD é o padrão ouro no diagnóstico de HP e é essencial para diferenciação dos diferentes subgrupos (quadro 2) ⁽¹⁻⁴⁾. Na análise das medidas hemodinâmicas, primeiramente, confirma-se a presença de HP pela PmAP maior que 20mmHg ⁽¹⁻³⁾. A seguir, caracteriza-se se o aumento pressórico é devido às alterações no território arterial pulmonar, classificada como HP pré-capilar, ou, se é secundário a um componente congestivo relacionado a alterações das câmaras cardíacas esquerdas, chamada de HP pós-capilar ⁽¹⁻³⁾. Essa diferenciação é possível através da medida da pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP) e do cálculo da Resistência Vascular Pulmonar (RVP) ⁽¹⁻³⁾. Quando a PoAP é superior a 15 mmHg e a RVP menor de 2 unidades wood, classifica-se hemodinamicamente como HP pós-capilar, que é característica exclusiva do Grupo 2. Quando PoAP é menor ou igual a 15 mmHg e a RVP maior que 2 woods, há predomínio de doença arterial, denominada HP pré-capilar, que representa o perfil hemodinâmico da HP do grupo 1, 3 e 4 ⁽¹⁻³⁾. Para a correta diferenciação entre os três grupos, é importante avaliar o contexto clínico e descartar doenças parenquimatosas pulmonares e a presença de tromboembolismo pulmonar ⁽¹⁻⁴⁾.

Quadro 2: Classificação da HP baseada nas definições hemodinâmicas do sistema vascular pulmonar

Classificação Hemodinâmica	Perfil Hemodinâmico	Classificação Clínica
HP	PmAP>20mmHg	Todos os grupos
HP Pré-Capilar	PmAP>20mmHg PoAP≤15 mmHg RVP>2 WU	Grupo 1, 3, 4 e 5
HP Pós-Capilar	PmAP>20mmHg PoAP >15 mmHg RVP≤ 2 WU	Grupo 2 e 5
HP combinada pré e pós-capilar	PmAP>20mmHg PoAP >15 mmHg RVP>2 WU	Grupo 5

HP: hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; PMAP: pressão média de artéria pulmonar média; PoAP: pressão de oclusão de artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; WU: Woods; mmHg: milímetros de mercúrio.

1.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR (HAP)

A HAP é considerada uma condição rara, acomete de 2 a 5 pacientes por milhão de adultos por ano, com de sobrevivida de 2,8 anos após o diagnóstico, na ausência de tratamento específico ^(3,5).

A HAP pode ser congênita, idiopática, hereditária, estar associada ao uso de medicamentos ou a doenças sistêmicas, como doenças do tecido conjuntivo (DTC), HIV, hipertensão portal e esquistossomose ⁽¹⁻⁶⁾ (quadro 1). Mecanismos moleculares fazem parte da fisiopatologia da doença, como distúrbios da função endotelial, metabolismo mitocondrial, alterações de canais iônicos, inflamação, fibrose e aumento da sinalização adrenérgica, levando à característica marcante da HAP em todas as suas formas, que é a vasculopatia pulmonar ⁽²⁾. Esta é caracterizada por remodelamento arterial progressivo com proliferação das camadas média e endotelial, inflamação, vasoconstrição e perda de área transversal de circulação pulmonar, resultando em aumento da resistência vascular pulmonar, acarretando em aumento da carga imposta ao ventrículo direito e consequente hipertrofia e falência ventricular ^(1-4,7,8).

A suspeita clínica deve ocorrer em pacientes que apresentam dispneia progressiva aos esforços, associado ou não à dessaturação. Na doença avançada, sinais de falência ventricular, como edema de membros inferiores, ascite e síncope costumam estar presentes ^(1,2).

Os exames complementares, como a prova de função pulmonar, radiografia de tórax, eletrocardiograma, BNP e ecocardiograma transtorácico (ETT), são essenciais na investigação de dispneia, na determinação do risco de HAP e no diferencial dos outros grupos de HP ^(1,2). O ETT é um importante exame, pois avalia a morfologia e função dos ventrículos e pode estimar alguns parâmetros hemodinâmicos. Uma avaliação ecocardiográfica abrangente para suspeita de HP, deve incluir a medida da pressão sistólica da artéria pulmonar (PsAP), detectar sinais adicionais sugestivos de HP e sobrecarga e/ou disfunção do VD; possibilitando classificar o risco ecocardiográfico de HP em baixo, intermediário e alto ⁽¹⁾. O ETT ainda pode direcionar a suspeita para HP Grupo 2, quando há sinais de disfunção sistólica ou diastólica de câmaras esquerdas ⁽¹⁾.

Nos casos suspeitos, há indicação de CCD para confirmação diagnóstica com a aferição da PmAP, a PoAP e a RVP, conforme citado anteriormente ⁽¹⁻³⁾. Entretanto, outras medidas obtidas pelo CCD são importantes para avaliação de gravidade e

Introdução

prognóstico. A pressão no átrio direito (PAD), a RVP, o índice cardíaco (IC), o volume sistólico indexado (VSi) e a saturação venosa central (SVO₂) refletem o processo de remodelamento e de adaptação das câmaras direitas ⁽¹⁾. Portanto, quanto maior a RVP, maior a pós-carga imposta ao VD. Quanto maior o sofrimento e disfunção contrátil do VD, menor o IC, VSi e SVO₂. E quanto maior a disfunção do VD, maior a sobrecarga atrial e consequente aumento da PAD. Estes parâmetros são alvos do tratamento, e são atingidos quando: PAD < 8 mmHg, IC ≥ 2.5 l/min/m², VSi ≥ 38 ml/min e SVO₂ > 65% ⁽⁹⁾.

Além dos parâmetros hemodinâmicos, outros marcadores clínicos e funcionais também se relacionam com a sobrevida de pacientes com HAP e devem ser monitorados. A classe funcional da Organização Mundial da Saúde (CF-OMS), a ergoespirometria, o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), o BNP e exames que analisam a estrutura e função cardíaca, como ETT e RNM cardíaca, são recomendados no seguimento destes pacientes ^(1,9).

Diante desses múltiplos marcadores prognósticos, desde 2015 a Sociedade Europeia de Cardiologia e a de Pneumologia (ESC/ERS) propuseram um modelo de estratificação de risco de morte, multidimensional, baseado em 14 variáveis. Com base nesse modelo, o risco é dividido em três estratos: baixo, intermediário ou alto, com taxas estimadas de mortalidade em 1 ano de <5%, 5–10% e >10%, respectivamente ⁽¹⁾. Desde a publicação dessas diretrizes, alguns estudos baseados em registros validaram versões simplificadas da ferramenta ESC/ERS ^(1,3,9–14). Em todos os modelos, a CF-OMS, o TC6M e o BNP são as variáveis com maior valor preditivo ^(10,11,14). O *Lite-2 Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*, o REVEAL Lite 2, foi desenvolvido nos Estados Unidos, é composto por seis variáveis clínicas (BNP, TC6M, CF, frequência cardíaca, taxa de filtração glomerular e pressão arterial sistêmica), sendo necessário preencher no mínimo três, e, obrigatoriamente, duas entre BNP, TC6M, CF-OMS ⁽¹¹⁾. A pontuação final menor que 6 pontos classifica o paciente em baixo risco, 6 e 7 pontos em risco intermediário, e alto risco quando acima de 8 pontos ⁽¹¹⁾.

Os parâmetros de estratificação de risco devem ser avaliados no momento do diagnóstico e a cada 3 a 6 meses; e, atingir e manter um perfil de baixo risco é recomendado como objetivo de tratamento ^(1,3). Não há consenso em relação ao intervalo para se repetir o CCD, mas geralmente é recomendado em casos que não atingiram metas de baixo risco nas variáveis não invasivas, como BNP, TC6M, CF-OMS, após três meses de um ajuste de tratamento ^(1,3).

Introdução

O tratamento com terapias específicas modificou a história natural da doença, teve grande impacto na sobrevida destes pacientes, mas não é relacionado à reversão da HAP. Atualmente existem três classes de drogas disponíveis no Brasil que atuam nas principais vias fisiopatológicas da HAP ⁽¹⁵⁾: (1) Análogos da prostaciclina (iloprost inalatório e selexipague oral) ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, (2) Inibidores de Endotelina (ambrisentana, bosentana e macitentan) ⁽¹⁹⁻²¹⁾ e (3) Drogas que atuam na via do óxido nítrico, os inibidores da fosfodiesterase (sildenafil, tadalafil e vardenafil) ⁽²²⁾ e o estimulador da guanilil ciclase (riociguate) ⁽²³⁾. A recomendação atual é iniciar com duas classes diferentes de drogas, denominada terapia combinada, para pacientes que não se encontram em baixo risco no momento do diagnóstico, assim como, no seguimento, deve ser considerado o ajuste ou adição de drogas para todos que não atingiram este alvo ^(1,3).

1.3. LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

O LES é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela presença de autoanticorpos contra antígenos nucleares, deposição de imunocomplexos e inflamação crônica em órgãos-alvo clássicos, como pele, articulações e rins ⁽²⁴⁾. É uma doença pleomórfica com ampla variabilidade fenotípica de apresentação e de gravidade ^(24,25) e evolui habitualmente com períodos de exacerbação e de remissão, e cerca de um terço dos casos pode apresentar atividade ou controle clínico persistente ⁽²⁵⁾.

O LES tem um predomínio feminino marcante, com quase 10 mulheres para cada homem acometido pela doença. A incidência varia entre 0,3 e 31,5 casos por 100.000 indivíduos por ano e aumentou nos últimos 40 anos, provavelmente devido ao reconhecimento de casos mais leves. As taxas de prevalência ajustadas em todo o mundo são de 50–100 por 100.000 adultos ⁽²⁶⁾.

O diagnóstico é clínico, respaldado por investigação laboratorial indicativa de reatividade imunológica ou inflamação em diversos órgãos ⁽²⁴⁾. Existem três critérios de classificação da doença, o da *American College of Rheumatology* (ACR-1997), da *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC-2012) e da *European League Against Rheumatism* (EULAR) juntamente com ACR (EULAR/ACR-2019) ^(27–29). Em pacientes com doença precoce, o SLICC e o EULAR/ACR são mais sensíveis que o ACR, enquanto os critérios EULAR/ACR têm especificidade superior ⁽²⁴⁾. O FAN ou outra positividade imunológica (anti-DNA, Anti-Sm, antifosfolípidos e Coombs direto) ou hipocomplementemia são necessários para a classificação do LES de acordo com o SLICC-2012 e EULAR/ACR-2019, mas não pelos critérios ACR-1997 ^(27–29). Apesar destes critérios serem importantes para homogeneizar populações para estudos clínicos e para o melhor entendimento da doença, o cumprimento deles não é sempre necessário para o diagnóstico, principalmente em manifestações graves e menos frequentes, como miocardite, HAP, vasculite, entre outras. ^{(24) (27–29)}.

Devido ao envolvimento de múltiplos órgãos, os índices globais de atividade da doença e os índices órgão-específicos são importantes para orientar a terapia, com o princípio de buscar a remissão ou a baixa atividade de doença, reconhecer as exacerbações, e assim, prevenir os danos permanentes ao longo da evolução da doença ⁽³⁰⁾. Existem diversas métricas de atividade utilizadas em estudos e na prática clínica. O *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2k) é amplamente usado, é composto por 24 itens com uma pontuação que varia de 0 a

Introdução

105, sendo que cada item pontua de maneira dicotômica, com o mesmo valor independente da gravidade da alteração encontrada (quadro 3) ⁽³¹⁾. Classifica a doença em remissão (SLEDAI = Zero), em atividade em leve (≤ 4 pontos) ⁽³²⁾ e alta atividade (≥ 10 pontos) ⁽³³⁾.

Quadro 3. Critérios de Atividade de Doença, conforme o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI)

(Continua)

Descrição	Definição	Peso
Convulsão	Início recente. Excluídas causas metabólicas, infecciosas ou por drogas	8
Psicose	Habilidade alterada de realizar atividades normais devido a grave distúrbio na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda significativa de associações, conteúdo inadequado do pensamento, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia e drogas	8
Síndrome cerebral orgânica	Função mental alterada com prejuízo da orientação, memória ou outra função intelectual, com início e flutuações súbitas. Inclui alteração do nível de consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de sustentar atenção no meio ambiente em pelo menos dois dos seguintes parâmetros: distúrbio da percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna ou atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir infecções, metabólicas ou drogas	8
Distúrbio visual	Alterações retinianas do LES. Inclui corpos citoides, hemorragia retiniana, exsudato serosa ou hemorragia na coroide, neurite ótica. Excluir hipertensão, infecção e drogas	8
Alteração de par craniano	Início de neuropatia sensorial ou motora de nervos cranianos	8
Cefaleia lúpica	Cefaleia intensa e persistente, pode ser do tipo enxaqueca, mas tem que ser refratária ao uso de analgésicos narcóticos	8
Acidente vascular cerebral	Novo acidente vascular cerebral. Excluir aterosclerose	8

Introdução

Quadro 3. Critérios de Atividade de Doença, conforme o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI)

(Continuação)

Descrição	Definição	Peso
Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos em dedos, infartos periungueais, hemorragias pontuais, biópsia ou arteriografia comprovando vasculite	8
Artrite	Mais de duas articulações com dor, edema ou derrame articular	4
Miosite	Miosite Fraqueza/dor muscular proximal associada ao aumento de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou ENMG ou biópsia muscular compatível com miosite	4
Cilindrúria	Granular ou hemática	4
Hematúria	Mais de 5 hemácias/campo. Excluir infecção, nefrolitíase ou outra causa	4
Leucocitúria	Mais de 5 leucócitos/campo	4
Proteinúria	Maior que 0,5 mg/24 h	4
Erupção cutânea	Erupção cutânea (Rash) com sinais de inflamação	2
Alopecia	Queda de cabelo anormal difusa ou localizada	2
Úlcera mucosa	Úlceras orais ou nasofaríngeas	2
Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural	2
Pericardite	Dor pericárdica com pelo menos um dos seguintes distúrbios: derrame, atrito ou alterações no ECG ou no ETT	2
Complemento baixo	Diminuição de CH50, C3, C4 abaixo do limite de normalidade do laboratório	2
Anti-DNA	Anti-DNA acima do valor normal do exame	2
Febre	Acima de 38°C. Excluir infecção	1
Plaquetopenia	Abaixo de 100.000 plaquetas/mm ³ . Excluir drogas	1
Leucopenia	Abaixo de 3.000 leucócitos/mm ³ . Excluir drogas	1

Introdução

Os danos orgânicos permanentes acumulados ao longo da evolução da doença, secundários à própria doença ou ao tratamento, são avaliados pelo SLICC/ACR *Damage Index* (SDI), que varia de 0 a 46; qualquer aumento no SDI é clinicamente significativo e reflete a carga da doença (quadro 4) ⁽³⁴⁾.

Quadro 4. Critérios de danos relacionados ao Lupus, conforme o Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus (SLICC/ACR- SDI)

(Continua)

ORGÃOS OU SISTEMAS	(PONTUAÇÃO) DEFINIÇÃO
OCULAR	(1) Catarata (1) Alteração na retina documentada por oftalmoscopia ou (1) Atrofia óptica documentada por exame oftalmoscópico
NEUROPSIQUIÁTRICO	(1) Disfunção cognitiva (1) Psicose maior (1) Convulsões (1/2) Acidente vascular cerebral com sequela (1) Neuropatia craniana ou periférica (1) Mielite transversa
RENAL	(1) Taxa de filtração glomerular < 50% (1) Proteinúria ≥ 3,5 g/24 h (3) Insuficiência renal terminal
PULMONAR	(1) Hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou ausculta em foco pulmonar) (1) Fibrose pulmonar (1) Shrinking lung syndrome (1) Fibrose pleural (1) Infarto pulmonar
CARDIOVASCULAR	(1) Angina pectoris ou angioplastia (1/2) Infarto agudo do miocárdio (1) Miocardiopatia (1) Doença valvular (1) Pericardite por seis meses ou pericardiectomia
VASCULAR PERIFÉRICO	(1) Claudicação persistente por seis meses (1) Perda tecidual menor (1) Perda tecidual significativa (1) Trombose venosa com evidência clínica de estase venosa

Quadro 4. Critérios de danos relacionados ao Lupus, conforme o Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus (SLICC/ACR- SDI)

(Conclusão)

ORGÃOS OU SISTEMAS	(PONTUAÇÃO) DEFINIÇÃO
GASTROINTESTINAL	(1) Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar por qualquer causa (escore 2 se mais de um sítio) (1) Insuficiência mesentérica (1) Peritonite crônica (1) Constrição esofágica
MUSCULOESQUELÉTICO	(1) Atrofia ou fraqueza muscular (1) Artrite deformante ou erosiva (1) Osteoporose com fratura (1) Osteonecrose (1) Osteomielite
DERMATOLÓGICO	(1) Alopecia cicatricial crônica (1) Cicatriz extensa ou paniculite (1) Ulceração cutânea (excluindo-se trombose)
FALÊNCIA GONADAL PREMATURA	(1) Amenorreia secundária antes dos 40 anos de idade
DIABETES	(1) Requerendo tratamento e independente deste
MALIGNIDADE	(1) Documentada por exame patológico

Observação: considera-se dano a alteração não reversível e não relacionada com a inflamação ativa ocorrida desde o início do LES. A avaliação é feita por médico e a alteração deve estar presente por, pelo menos, seis meses. Episódios repetidos devem ocorrer em intervalo de, pelo menos, seis meses para obterem escore 2. A mesma lesão não pode ser considerada duas vezes. O dano global do SLICC/ACR-DI descreve o escore total resultante do próprio LES ou de qualquer outro processo patológico como aterosclerose, hipercoagulabilidade, HAS, terapêutica do LES e outras comorbidades.

O objetivo do tratamento é alcançar a remissão ou baixa atividade da doença, prevenir exacerbações e danos a longo prazo. Todos os pacientes com LES devem receber hidroxiquina, exceto se houver contra-indicação específica. Durante o tratamento de manutenção, os glicocorticoides (GCT) devem ser minimizados para doses menores de 5 mg/dia (equivalente à prednisona) e, quando possível, retirados (30). O início apropriado de agentes imunomoduladores (metotrexato, azatioprina, micofenolato e inibidores de calcineurina) pode acelerar a redução ou descontinuação

de GCT^(30,35–37). Na doença persistentemente ativa ou com exacerbações frequentes, deve-se considerar a adição de belimumabe (30). Em casos refratários, risco de vida ou de perda funcional grave, o rituximabe ou a ciclofosfamida (CFF) devem ser considerados^(30,38,39). Recentemente, o anifrolumabe, um inibidor de interferon, também se mostrou benéfico, foi aprovado e é recomendado pelas diretrizes atuais e vêm sendo adotado na prática clínica^(30,40).

No seguimento e manejo dos pacientes com LES, recomenda-se a avaliação de pelo menos um índice de atividade em cada visita e do SDI uma vez por ano.

Vale ressaltar que a HP é classificada como um dano permanente pelo SDI, e não é considerada como critério nos índices de atividade da doença^(31,34). Pacientes com LES podem desenvolver HP através de diversos mecanismos: vasculopatia pulmonar obstrutiva (HAP), HP secundária a doenças cardíacas (grupo 2), como pericardite restritiva, miocardite e doenças valvares; ou ainda, HP tromboembólica crônica (grupo 4) ou, menos frequentemente, HP secundária a doença pulmonar com hipoxemia (grupo 3)^(24,41–44). Este reconhecimento é importante, pois o tratamento deve ser direcionado ao mecanismo fisiopatológico envolvido em cada caso^(1,43,44).

1.4. HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR ASSOCIADA AO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (HAP-LES)

Diversas doenças do tecido conjuntivo (DTC) são ligadas à etiologia da HAP, sendo responsáveis por aproximadamente 20-25% de todos os casos^(6,45–47). Dentre as DTC, a esclerose sistêmica (ES) e o LES são as mais relacionadas à HAP^(6,45–47). Em países ocidentais, a ES representa a principal DTC associada à HAP, enquanto em países asiáticos, o LES é mais frequentemente ligado ao envolvimento vascular pulmonar⁽⁴⁸⁾.

A prevalência da HAP varia de 0,5% a 17,5% em pacientes com LES, dependendo do método diagnóstico utilizado^(45,47,49,50). Considerando apenas o diagnóstico pelo CCD, a prevalência de HAP no LES gira em torno de 4%^(51,52). É importante ressaltar que a HAP impacta significativamente o prognóstico dos pacientes com LES⁽⁵³⁾, levando à redução de mais de 20% na taxa de sobrevivência em 5 anos^(54–56).

Diversos estudos se propuseram a avaliar os possíveis fatores de risco associados à ocorrência de HAP em LES^(44,50,57–61). Alguns fatores são divergentes, como a manifestação articular, cutânea e renal, a presença de antifosfolípides e do

Introdução

anti-DNA, porém a maioria dos trabalhos concorda quanto ao maior risco de HAP em pacientes com anti-Ro, anti-RNP e presença de serosite ⁽⁵⁷⁾.

O remodelamento vascular pulmonar na HAP-LES envolve mecanismos imunológicos e inflamatórios ^(43,62,63). A identificação de infiltrados de células inflamatórias, depósitos de imunoglobulinas e complemento nas paredes dos vasos pulmonares embasa a teoria do perfil inflamatório da HAP-LES e motivou o início de estudos com IS ^(43,56,64-72). O primeiro estudo, em 2002, avaliou o uso de ciclofosfamida e encontrou queda da PsAP no TTE ⁽⁶⁵⁾. A seguir, dois importantes estudos demonstram benefício clínico e hemodinâmico com uso da CFF em até 50% dos pacientes com LES e doença mista do tecido conjuntivo ^(68,69). Desde então, sugere-se que, nestes pacientes, IS e GCT possam ser a primeira linha de tratamento para casos em classe funcional I ou II, seguida de reavaliação clínica e hemodinâmica em 3 a 6 meses, e, então, considerar a associação de vasodilatadores pulmonares ^(3,69,71). Entretanto, devido evidências pouco robustas, as diretrizes de tratamento de HAP da ESC/ERS não enfatizam a recomendação de IS e sugerem seguir o fluxograma geral de tratamento da HAP e considerar a adição de IS para HAP-LES ^(1,73,74).

Há diversos relatos de benefícios com IS, porém as amostras são pequenas e as métricas utilizadas como desfecho clínicos são divergentes entre os estudos (quadro 5). Níveis variáveis de redução da PAP e melhora de CF-OMS foram os parâmetros mais frequentemente avaliados nestes estudos ^(43,56,64-72). A normalização da PAP já foi isoladamente relatada ^(65,70), porém, nunca avaliada como desfecho primário em estudos com HAP-LES.

Introdução

Quadro 5: Estudos publicados investigando efeito do imunossupressor em pacientes com Hipertensão Pulmonar associada ao Lupus Eritematoso Sistêmico

Autor, Ano	HAP-LES com IS	Intervenção	Desfecho Primário	Respondedor	Preditor de resposta
Tanaka et al, 2002	8	GCT isolado (5) GCT + CFF (3)	Redução da PAP (ETT ou CCD) Classe Funcional	7 (87%)	NI
Gonzalez-Lopez et al, 2004	15	CFF (15) vs enalapril (18) Pred (<15mg/dia)	Queda PsAP>20% (ETT) Classe Funcional	12 (80%)	NI
Sanchez et al, 2006	13	CFF + Pred 0,5-1mg Sem Vasodilatador	Funcional (CF I/II) Hemodinâmica (queda PmAP, RVP)	5 (62%)	CF I/II IC e RVP
Jais et al, 2008	13	CFF + Pred 0,5-1mg (9) e Vasodilatador quando CFIII ou Baixo IC (4)	CF I/II e Melhora Hemodinâmica PmAP<40 e/ou IC normal	6 (46%) 5/9 (IS+VD) 2/4 (IS)	CF IC (>3,1) RVP
Miyamichi - Yamamoto et al, 2011	7	CFF + Pred 1mg (7)+VD vs Controle Histórico com VD (1)	PmAP<25 mmHg Queda > 10%	6 (85%)*	NI
Kommireddy et al, 2015	23	CFF + Pred 0,5-1mg (4) iPDA5 (19)	Melhora da CF Queda PsAP>15mmHg (ETT)	11 (45%) 17/19 (IS+VD) 4/4 (IS)	Sem diferença
Yasuoka et al, 2018	13	IS + GCT GCT	Melhora da CF em 3 meses	7 (53%)	Tempo entre DTC e HAP Associação GCT e IS

NI = não informado CFF = ciclofosfamida Pred = prednisona GCT = glicocorticoide (prednisona ou pulsoterapia com metilprednisolona). iPDA5 = inibidor da fosfodiesterase-5 *Autor divulga que entre 13 pacientes com DTC-HAP (7 LES, 4 Sjogren, 1 Esclerose sistêmica e 1 Doença Mista do Tecido conjuntivo), 10 apresentaram resposta e 6 normalizaram a pressão da artéria pulmonar, porém não informa quantos reversões ocorreram em cada doença.

Apesar do potencial efeito benéfico dos IS, as discrepâncias entre os estudos mantêm a classificação de HAP como evento irreversível conforme o SDI, gerando recomendações divergentes quanto ao uso de IS para HAP-LES. Estabelecer um

Introdução

critério indubitável de resposta clínica aos IS poderia reforçar o perfil inflamatório da doença e mudar o paradigma de se considerar a HAP apenas um dano permanente relacionado ao LES, impactando de maneira importante a abordagem terapêutica destes pacientes.

Embora a reversibilidade não seja esperada em outras formas de HAP, que é considerada uma doença incurável, progressiva e fatal, os mecanismos fisiopatológicos imunomediados identificados na HAP-LES e os relatos de resposta ao uso de IS sugerem um comportamento distinto nessa população. Assim, a hipótese deste estudo é que o controle adequado da atividade do LES, por meio de terapia imunossupressora, possa reverter o remodelamento vascular pulmonar, alterando o curso fatal da doença e, potencialmente, desafiando a classificação da HAP-LES como uma condição irreversível.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar a frequência de reversão completa da HAP-LES, definida pela normalização da pressão arterial pulmonar após terapia de indução com IS.

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

Determinar preditores clínicos de reversibilidade da HAP-LES.

Comparar a mortalidade entre os pacientes com reversão da HAP e HAP persistente.

Métodos

1. MÉTODOS

Este estudo consiste em uma análise retrospectiva de uma base de dados de pacientes com LES, seguidos prospectivamente, diagnosticados com HAP-LES e tratados com terapia de indução com IS. Os pacientes foram identificados a partir de nosso banco de dados eletrônico com 2.074 pacientes com LES acompanhados regularmente no ambulatório da Divisão de Reumatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil, no período de 2000 a 2021. Em 2000, estabelecemos um protocolo eletrônico padrão que consiste em avaliações clínicas e laboratoriais abrangentes para cada paciente, realizadas em intervalos de 1 a 6 meses.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (#41739620.8.0000.0068).

Todos os pacientes com LES preencheram os critérios ACR de 1997 ⁽²⁷⁾ e também os critérios SLICC de 2012 ⁽²⁸⁾ avaliados retrospectivamente.

A presença HAP foi definida por ETT com PsAP maior que 40 mmHg, associada a sintomas (dispneia ou síncope) ou sinais de disfunção ventricular direita (aumento dos níveis de BNP e/ou sinais ecocardiográficos de insuficiência ventricular direita), sem evidência de doença cardíaca esquerda. Pacientes com LES submetidos ao CCD foram considerados como HAP-LES na presença de PmAP > 20mmHg, PoAP ≤ 15mmHg e RVP > 2 unidades woods (WU) na ausência de doença pulmonar significativa ou doença tromboembólica crônica ^(4,24,75), excluídas por tomografia de torax e/ou prova de função pulmonar e cintilografia pulmonar, respectivamente.

Todos os pacientes incluídos no estudo receberam terapia com IS para esta condição, independentemente do uso concomitante de terapias direcionadas para HAP, e foram reavaliados após pelo menos 6 meses de tratamento, conforme protocolo institucional e recomendações de tratamento ^(3,68–70).

Pacientes que apresentavam outras causas relacionadas a gênese da HAP foram excluídos do estudo.

A reversão da HAP foi definida pela normalização de PsAP (< 40mmHg) no ETT ou da PmAP (< 20mmHg) no CCD após a IS. Com base nesses critérios de

reversão, os pacientes com LES foram classificados em dois grupos, Grupo Reversão da HAP-LES e Grupo Não-Reversão da HAP-LES.

Os pacientes com HAP-LES com persistência de HAP após IS (Grupo Não-Reversão da HAP-LES) e aqueles com alto risco de mortalidade, definido pelo escore REVEAL Lite 2.0 ≥ 8 pontos ⁽¹¹⁾, foram acompanhados na Unidade de Circulação Pulmonar, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Esses pacientes foram tratados de acordo com as diretrizes atuais de tratamento de HAP ^(1,3,73).

Os dados foram coletados em dois momentos, no diagnóstico da HAP e após um mínimo de seis meses de terapia de indução com IS. Os dados avaliados foram idade no momento do início do estudo, idade ao diagnóstico de LES, tempo entre o diagnóstico do LES e da HAP, tempo para início do IS e duração da doença. Em relação ao LES, foram registradas as características clínicas baseadas nos critérios SLICC 2012, dados laboratoriais, PCR e VHS, características imunológicas com descrição dos autoanticorpos, presença da síndrome antifosfolípide e dados sobre a terapia imunossupressora. Em relação a HAP, foram avaliados CF-OMS, BNP, TC6M, perfil hemodinâmico (PmAP, PoAP, RVP, IC e DC) e ecocardiográfico (PsAP, TAPSE, dimensões de câmaras direitas, sinais de hipocinesia ventricular e derrame pericárdico) e os demais dados clínicos para cálculo do escore de mortalidade do REVEAL 2.0.

A atividade e o dano da doença foram avaliados usando o escore de índice de atividade da doença do LES (SLEDAI-2K) ⁽³¹⁾ e o índice de dano do LES (SDI) ⁽³⁴⁾, respectivamente, e foram calculados no início e após a terapia IS. A baixa atividade da doença foi definida como um escore SLEDAI-2K ≤ 4 ⁽³²⁾, enquanto a alta atividade da doença foi definida por um escore SLEDAI-2K ≥ 10 ⁽³³⁾. O dano foi considerado presente se SDI ≥ 1 , excluindo HP do escore final ⁽³⁴⁾. E a estratificação de risco de mortalidade relacionada a HAP foi definida pelos critérios do REVEAL 2.0, em baixo risco (até 5 pontos), intermediário (6 e 7 pontos) e alto risco (> 8 pontos) ⁽¹¹⁾.

1.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão (DP), enquanto as variáveis categóricas são expressas em porcentagem. Para comparação entre os grupos, foram utilizados o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney para

Métodos

as variáveis contínuas e os testes do qui-quadrado ou exato de Fisher para as variáveis categóricas, conforme apropriado após teste de normalidade das variáveis. A sobrevida ao longo do tempo é descrita por meio de curvas de Kaplan-Meier e comparada usando o teste log-rank.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando SigmaStat 14.5 (Systat Software Inc). Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

Resultados

2. RESULTADOS

Entre os 2.074 pacientes com LES acompanhados regularmente em nosso centro, 30 foram selecionados. Dois pacientes foram excluídos, devido presença de outras causas relacionadas a HAP, um com comunicação interatrial e outro com esquistossomose. 28 (1,3%) com HAP-LES tratados com IS foram identificados. Todos apresentavam PsAP superior a 40 mmHg no ETT; em 16 (57,1%) casos, o diagnóstico de HAP foi confirmado por CCD.

De acordo com os critérios de reversibilidade da HAP, 10 dos 28 pacientes com HAP-LES (35,7%) responderam completamente à terapia de indução com IS e foram classificados no grupo Reversão da HAP-LES. Os demais 18 pacientes foram incluídos no grupo Não-Reversão da HAP-LES (64,3%).

2.1. AVALIAÇÃO BASAL:

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais de ambos os grupos são apresentados na Tabela 1. A idade média na entrada no estudo foi comparável ($p=0,456$), com uma clara predominância do sexo feminino em ambos os grupos. A maioria dos pacientes (64,3%) desenvolveu HAP nos primeiros 5 anos após o diagnóstico de LES. O tempo médio entre o diagnóstico de LES e o início da HAP foi comparável entre os grupos de Reversão e Não-Reversão ($p=0,517$).

Em relação às manifestações clínicas, a serosite e o lúpus cutâneo agudo foram as manifestações mais frequentes, com frequência semelhante em ambos os grupos, enquanto o envolvimento articular foi mais frequente no grupo Não-Reversão da HAP-LES ($p=0,041$). Entre os autoanticorpos, o anti-Ro foi o mais frequentemente observado, seguido pelo anti-dsDNA e anti-RNP, com ocorrência semelhante em pacientes com e sem reversão. A Síndrome Antifosfolípide foi diagnosticada em 1 (10%) paciente do grupo Reversão de HAP-LES, e em dois (11%) do outro grupo ($p=1,000$), apesar da frequência de 40% e 27,7% de positividade de anticorpos antifosfolípidos em cada grupo ($p>0,05$). Os grupos também foram semelhantes em relação ao SLEDAI e SDI, apesar de um SLEDAI-2K numericamente maior no grupo Reversão da HAP-LES ($p>0,05$). Cerca de um terço dos pacientes apresentavam-se em baixa atividade da doença no momento basal (30,0% vs. 27,8%, $p=1,000$). Em relação aos parâmetros inflamatórios, a elevação de PCR e VHS chama a atenção, porém sem diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$) (Tabela 1).

Resultados

Tabela 1: Dados demográficos, parâmetros clínicos e inflamatórios no momento basal no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES

(Continua)

	Reversão da HAP-LES (N=10)	Não-Reversão da HAP-LES (N= 18)	P
Idade no início do estudo, anos	46,8 (12,7)	43,2 (11,6)	0,456
Mulheres N (%)	9 (90,0)	17 (94,4)	1,000
Negros N (%)	3 (33,3)	1 (5,5)	0,085
Idade diagnóstico LES, anos	32,2 (11,6)	27,8 (10,3)	0,306
Tempo entre diagnóstico do LES e HAP, anos	3,5 (0,0)	4,2 (2,6)	0,517
Tempo até reavaliação			
Critério SLICC 2012			
Lúpus cutâneo agudo N (%)	7 (66,7)	12 (66,7)	1,000
Lúpus cutâneo crônico N (%)	1 (10,0)	0 (0)	0,357
Úlceras orais N (%)	3 (30,0)	4 (22,2)	0,674
Alopecia não cicatricial N (%)	6 (60,0)	5 (27,7)	0,125
Envolvimento articular N (%)	6 (60,0)	17 (94,4)	0,041
Serosites N (%)	7 (70,0)	11 (61,1)	0,703
Pleurite N (%)	5 (50,0)	6 (33,3)	0,444
Pericardite N (%)	5 (50,0)	8 (44,4)	1,000
Acometimento renal N (%)	3 (30,0)	6 (33,3)	1,000
Acometimento neurológico N (%)	1 (10,0)	1 (5,5)	1,000
Anemia Hemolítica N (%)	0 (0)	2 (11,1)	0,524
Leuco/linfopenia N (%)	3 (30,0)	6 (33,3)	1,000
Plaquetopenia N (%)	1 (10,0)	3 (16,6)	1,000
FAN N (%)	10 (100)	18 (100)	1,000
Anti-DNA N (%)	7 (70,0)	11 (61,1)	0,703

Resultados

Tabela 1: Dados demográficos, parâmetros clínicos e inflamatórios no momento basal no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES

(Continuação)

	Reversão da HAP-LES (N=10)	Não-Reversão da HAP-LES (N= 18)	P
Anti-Sm N (%)	5 (50,0)	9 (50,0)	1,000
Antifosfolípides N (%)	4 (40,0)	5 (27,8)	0,678
Complemento consumido N (%)	9 (90,0)	14 (77,8)	0,626
Teste de Coombs positivo	0 (0)	0 (0)	1,000
Síndrome Antifosfolípide	1 (10,0)	2 (11,1)	1,000
Outros Autoanticorpos			
Anti-Ro N (%)	8 (80,0)	15 (83,3)	1,000
Anti-La N (%)	2 (20,0)	2 (11,1)	0,602
Anti-P N (%)	2 (20,0)	4 (22,2)	1,000
Anti-RNP N (%)	4 (40,0)	9 (50,0)	0,706
SLEDAI-2K	13,0 (9,3)	7,3 (4,5)	0,260
SLEDAI-2K ≤4 N (%)	3 (30,0)	5 (27,8)	1,000
SLEDAI-2K ≥10 N (%)	6 (60,0)	7 (38,9)	0,433
SDI Damage ≥1 N (%)	2 (20,0)	5 (27,7)	1,000
PCR mg/L	32,8 (35,2)	24,3 (30,8)	0,353
VHS mm/h	37,2 (28,1)	22,3 (33,0)	0,073

Os grupos foram semelhantes quanto aos parâmetros demográficos, clínicos, laboratoriais e inflamatórios no momento do diagnóstico de HAP. FAN: anticorpo antinuclear; Anti-dsDNA: anticorpo anti-DNA de fita dupla; Anti-Sm: anticorpo anti-Smith; Anti-Ro: anticorpos contra o antígeno Ro; Anti-La: anticorpos contra o antígeno La; Anti-P: anticorpos contra o proteína P do ribossomo; Anti-RNP: anticorpos contra o complexo ribonucleoproteína U1. SLEDAI-2K: *Systemic Erythematosus Lupus disease activity index score*. SDI: *Systemic Erythematosus Lupus damage index*; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação

Resultados

Em relação aos dados da HAP (Tabela 2), o escore de risco de mortalidade foi significativamente menor no grupo Reversão da HAP-LES ($p=0,014$). A frequência de CF-OMS I/II e III/IV foi semelhante entre os grupos, porém a dosagem média de BNP foi significativamente menor no grupo Reversão da HAP-LES em comparação com o grupo Não-Reversão da HAP-LES ($p=0,041$). Na avaliação ecocardiográfica, o Grupo Reversão da HAP-LES apresentou menor valor médio de PsAP ($p=0,032$) e também menor frequência de dilatação e de hipocinesia de VD ($p<0,05$). Em relação aos parâmetros hemodinâmicos, o CCD foi realizado em 57,1% dos pacientes no momento basal; apesar do perfil hemodinâmico numericamente melhor do grupo Reversão da HAP-LES, não foi estatisticamente significativo, e os grupos foram considerados semelhantes em relação a PmAP, RVP, DC e IC ($p>0,05$).

Tabela 2: Parâmetros hemodinâmicos, funcionais e pontuação na estratificação de risco de mortalidade no momento basal no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES

(Continua)

	Reversão da HAP-LES (N=10)	Não-Reversão da HAP-LES (N= 18)	p
Parâmetros clínicos e Laboratoriais			
Estratificação de risco	6,7 (1,8)	8,5 (1,8)	0,014
CF-OMS I/II N (%)	3 (30,0)	2 (11,1)	0,602
CF-OMS III/IV N (%)	7 (70,0)	16 (88,9)	0,315
BNP pg/mL	142,2 (278,7)	480,2 (355,7)	0,041
Dados Ecocardiográficos			
PsAP mmHg	62,3 (19,7)	80,8 (22,1)	0,032
Hipocinesia de VD N (%)	3 (37,5)	15 (88,2)	0,017
Dilatação de VD N (%)	2 (28,5)	15 (93,8)	0,001
Derrame pericárdico N (%)	2 (25,0)	4 (23,5)	1,000

Resultados

Tabela 2: Parâmetros hemodinâmicos, funcionais e pontuação na estratificação de risco de mortalidade no momento basal no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES

(Continuação)

	Reversão da HAP-LES (N=10)	Não-Reversão da HAP-LES (N= 18)	p
Dados Hemodinâmicos			
n (%)	5 (50,0)	11 (66,7)	
PAD mmHg	9,2 (4,7)	11,3 (7,9)	0,527
PmAP mmHg	37,0 (14,0)	53,8 (9,7)	0,065
PoAP mmHg	8,0 (1,8)	11,2 (3,4)	0,199
RVP woods	7,5 (7,1)	13,8 (5,2)	0,068
DC L/min	4,8 (1,7)	3,5 (1,2)	0,085
IC L/min/m ²	3,2 (1,8)	1,9 (1,5)	0,100

CF-OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde; BNP: peptídeo natriurético cerebral; PsAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito; PAD: pressão atrial direita; PmAP: pressão média da artéria pulmonar; PoAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco.

4.2. TRATAMENTO:

Todos os pacientes receberam GCT como tratamento inicial. O intervalo entre o diagnóstico de HAP e o início do IS foi de 3,4 (0,5-19,9) meses e foi semelhante entre os grupos ($p > 0,05$). Pulsos de metilprednisolona foram igualmente utilizados em ambos os grupos (4(44,4%) vs. 8(42,1%), $p = 1,000$). Não houve diferença significativa na dose diária oral de prednisona entre os dois grupos. Ciclofosfamida intravenosa em pulsos (CFF) foi o IS mais comumente utilizado como terapia de indução, em 69,7% de todos os pacientes, com frequência semelhante em ambos os grupos ($p > 0,05$) e com dose cumulativa de 6,8g no grupo Reversão e 6,0g no Não-Reversão ($p > 0,05$). Proporções comparáveis também foram observadas para azatioprina (AZA) (20% vs 22%, $p > 0,05$) e micofenolato de mofetil (MMF) (20% vs 11%, $p > 0,05$). A terapia vasodilatadora pulmonar concomitante foi mais frequentemente utilizada como tratamento adicional no grupo Não-Reversão da HAP-LES (40% vs 97%, $p = 0,007$).

Resultados

4.3. AVALIAÇÃO EVOLUTIVA:

A evolução dos parâmetros do LES e da HAP foi analisada em cada grupo após o uso do IS, com tempo médio para reavaliação de 2 anos em ambos os grupos.

Em relação aos parâmetros do LES (tabela 3), ambos os grupos apresentaram melhora da atividade de doença, evidenciada pelo SLEDAI-2K (figura 1), entretanto, uma redução significativa da PCR só foi evidenciada no grupo Reversão da HAP-LES (figura 2).

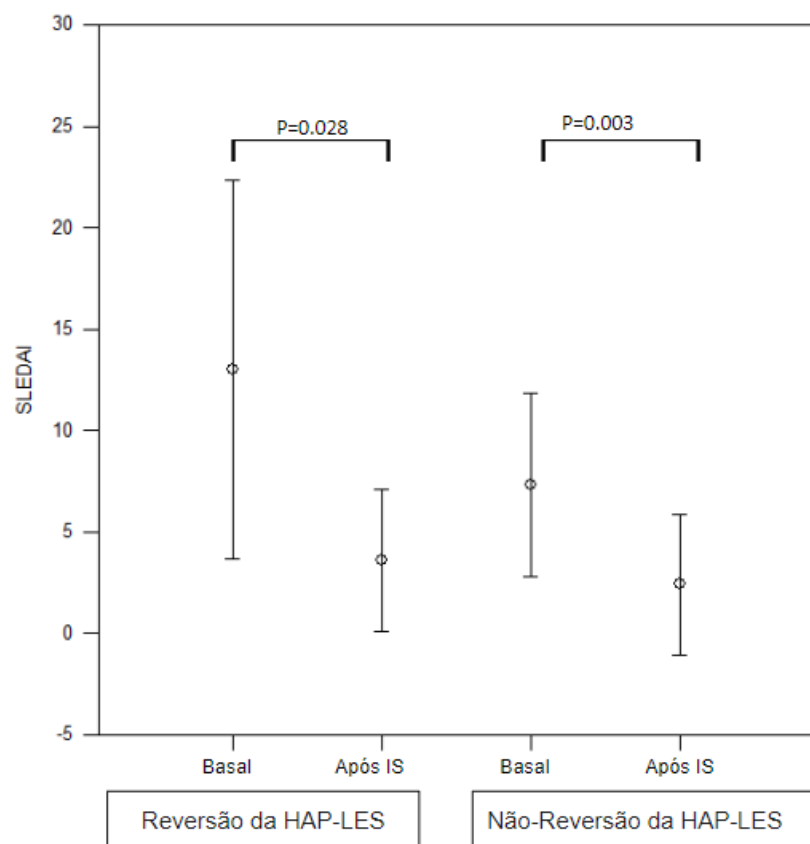
Tabela 3: Evolução do SLEDAI-2K e dados laboratoriais, antes e após imunossupressão, no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES

	Reversão da HAP-LES (N=10)			Não-Reversão da HAP-LES (N= 18)		
	Basal	Após IS	P	Basal	Após IS	P
SLEDAI-2K	13,0 (9,3)	3,6 (3,5)	0,028	7,3 (4,5)	2,5 (3,5)	0,003
Anti-DNA N (%)	7 (70,0)	4 (40,0)	0,370	8 (44,4)	2 (11,8)	0,060
C3 mg/dL	73,3 (27,0)	97,2 (34,6)	0,102	87,8 (38,2)	99,2 (24,1)	0,307
C4 mg/dL	9,3 (5,6)	17,4 (12,1)	0,070	14,1 (10,3)	17,0 (8,0)	0,109
PCR mg/L	32,8 (35,2)	8,0 (9,4)	0,013	24,3 (30,8)	11,9 (15,2)	0,192
VHS mm/1 ^a h	37,2 (28,1)	31,8 (42,2)	0,253	22,3 (33,0)	27,5 (28,6)	0,552

Os grupos foram semelhantes quanto aos parâmetros demográficos, clínicos, laboratoriais e inflamatórios no momento do diagnóstico de HAP. SLEDAI-2K: *Systemic Erythematosus Lupus disease activity index score*. SDI: *Systemic Erythematosus Lupus damage index*; C3: fração C3 do complemento; C4: fração C4 do complemento, anti-DNA: Anticorpo contra DNA de dupla hélice; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação

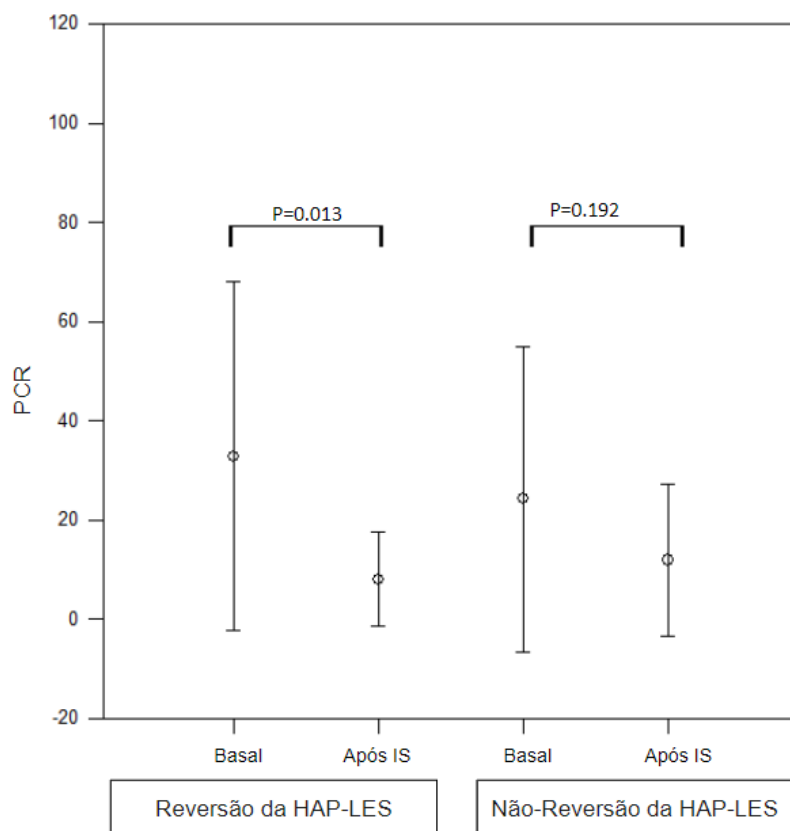
Resultados

Figura 1: Evolução da pontuação no SLEDAI-2K, antes e após imunossupressão, no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-reversão da HAP-LES



Resultados

Figura 2: Evolução dos valores de proteína C reativa (PCR), antes e após imunossupressão, no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-reversão da HAP-LES



As mudanças dos parâmetros de HAP após IS são apresentadas na Tabela 4. Como esperado, no grupo Reversão da HAP-LES, ocorreu normalização do PsAP no ETT ($p=0,005$), confirmado pelo CCD em 60% dos pacientes, e melhora significativa no escore de estratificação de risco de mortalidade ($p<0,001$) (figura 3), CF-OMS ($p=0,003$) e na RVP (0,016). O nível de BNP, o DC e IC no CCD se mantiveram normais após a IS. No grupo Não-Reversão da HAP-LES, também houve redução significativa da PsAP no ETT ($p=0,016$), redução do escore de risco ($p=0,002$) (figura 3), melhora da CF-OMS ($p=0,001$) e dos níveis de BNP ($p=0,036$). No entanto, não foram encontradas diferenças estatísticas na frequência de dilatação ($p=0,083$) e hipocinesia ($p=0,656$) do VD antes e após a IS. Assim como, a melhora dos parâmetros do CCD (PAD, PmAP e IC) não atingiram significância estatística ($p>0,05$) (Tabela 4).

Resultados

Tabela 4: Evolução da estratificação de risco, parâmetros ecocardiográficos e hemodinâmicos, antes e após imunossupressão, no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES

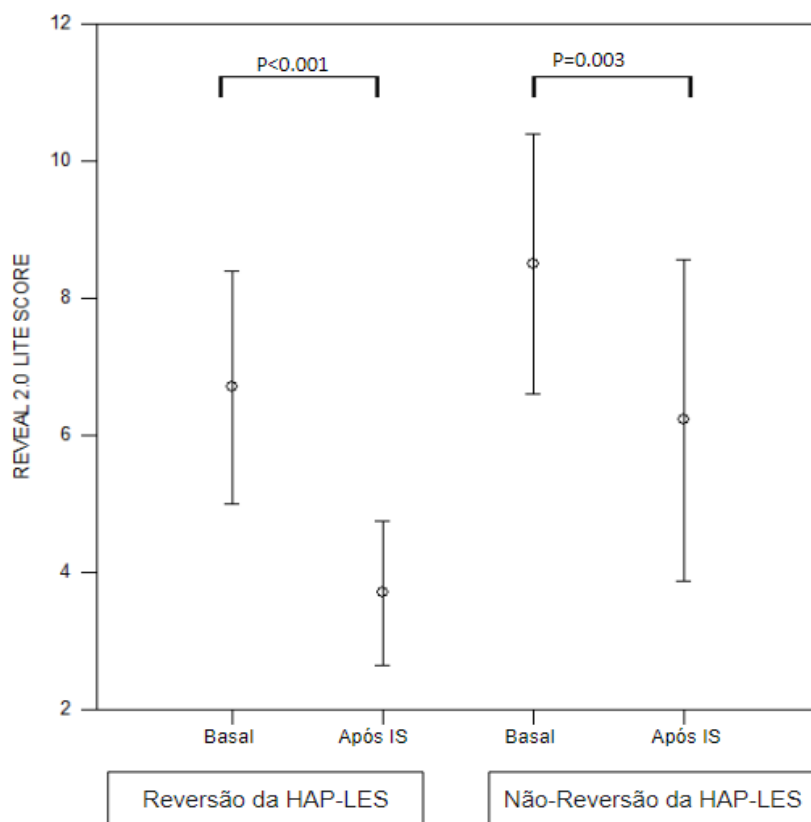
(Continua)

	Reversão da HAP-LES (N=10)			Não-Reversão da HAP-LES (N= 18)		
	Basal	Após IS	P	Basal	Após IS	P
Dados clínicos e Laboratoriais						
Estratificação de risco	6,7 (1,8)	3,7 (1,1)	<0,001	8,5 (1,8)	6,2 (2,3)	0,003
CF NYHA I/II N (%)	3 (30,0)	10 (100)	0,009	2 (11,1)	13 (76,4)	0,001
CF NYHA III/IV N (%)	7 (70,0)	0 (0)	0,009	16 (88,9)	4 (23,5)	0,001
BNP pg/mL	142,2 (278,7)	30,8 (20,0)	0,536	480,2 (355,6)	246,1 (259,0)	0,036
Dados Ecocardiográficos						
n (%)	10 (100)	(100)		18 (100)	17 (88,2)	
PsAP mmHg	62,3 (19,7)	35,7 (9,7)	0,005	80,8 (22,1)	62,5 (19,4)	0,016
Hipocinesia VD N (%)	3 (37,5)	1 (14,2)	0,607	15 (88,2)	13 (81,3)	0,656
Dilatação VD N (%)	2 (28,5)	0 (0)	0,154	15 (93,3)	10 (62,5)	0,083
Derrame pericárdico N (%)	2 (25,0)	1 (11,1)	0,576	4 (23,5)	2 (12,5)	0,657
Dados Hemodinâmicos						
n (%)	5 (50,0)	6 (60,0)		12 (66,7)	16 (94,1)	
PAD mmHg	9,2 (4,7)	6,5 (3,4)	0,297	11,3 (7,9)	9,8 (6,2)	0,504
PmAP mmHg	37,0 (14,0)	18,7 (2,7)	0,004	53,8 (9,7)	49,1 (12,0)	0,137
PoAP mmHg	8,0 (1,8)	9,4 (3,9)	0,496	11,2 (3,4)	9,2 (3,3)	0,296
RVP woods	7,5 (7,1)	1,4 (0,4)	0,016	13,8 (5,2)	12,2 (7,1)	0,555
DC L/min	4,8 (1,7)	5,7 (0,7)	0,320	3,5 (1,2)	3,9 (1,5)	0,382
IC l/min/m ²	3,2 (1,8)	3,7 (0,6)	0,123	1,9 (1,5)	2,4 (0,9)	0,223

Comparação dos parâmetros de HAP antes e depois do IS em cada grupo: Após a terapia com IS, ambos os grupos exibiram melhorias no escore de estratificação de risco, classe funcional, níveis de BNP e na PsAP no Ecocardiograma. No grupo Não-Reversão da HAP-LES, as melhorias hemodinâmicas não foram estatisticamente significativas. CF NYHA: classe funcional da *New York Heart Association*; BNP: peptídeo natriurético cerebral; PsAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito; PAD: pressão atrial direita; PmAP: pressão média da artéria pulmonar; PoAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco.

Resultados

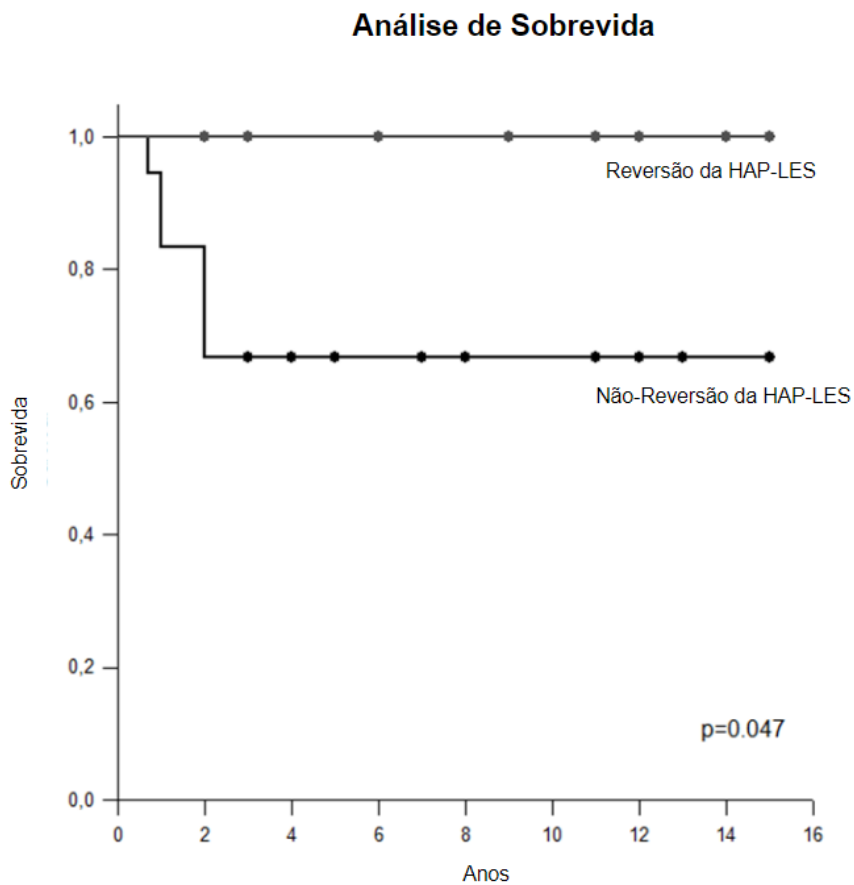
Figura 3: Evolução da pontuação na estratificação de risco de mortalidade pelo Reveal Lite 2,0, antes e após imunossupressão, no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES



Como ilustrado na Figura 4, o grupo Reversão da HAP-LES apresentou uma melhor sobrevida em comparação com o grupo Não-Reversão da HAP-LES ($p=0,047$). Todas as mortes ocorreram no grupo Não-Reversão da HAP-LES ($n=6$) e todas nos primeiros 2 anos após o diagnóstico da HAP.

Resultados

Figura 4: Análise de sobrevida de acordo com a reversibilidade da HAP no grupo Reversão da HAP-LES e no grupo Não-Reversão da HAP-LES



N° sob risco	0	1°ano	3°ano	5°ano	10°ano
Reversão da HAP-LES	10	10	7	7	4
Não-Reversão da HAP-LES	18	15	10	8	5

Discussão

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a demonstrar que mais de um terço dos casos de HAP associada ao LES pode ser reversível após terapia de indução com IS. Este achado, específico em pacientes com LES, contrasta com outras formas de HAP consideradas incuráveis e progressivas.

Nos pacientes com HAP-LES da nossa coorte, as manifestações clínicas mais prevalentes incluíram artrite, lúpus cutâneo agudo, serosite e a presença de anticorpos anti-Ro. Esses achados estão alinhados com estudos anteriores que estabeleceram uma associação entre serosite, a presença de anti-Ro e anti-RNP com HAP-LES ^(44,50,57-61). Um modelo preditivo avaliando HAP no LES também destacou que o lúpus cutâneo agudo/subagudo e a artrite estavam associados ao desenvolvimento de HAP, particularmente na presença de anticorpos anti-Ro/La e anti-RNP ⁽⁵⁹⁾.

O perfil inflamatório da HAP já descrito em pacientes com LES é reforçado pelo presente estudo, uma vez que a maioria de nossos pacientes apresentava doença ativa no início da HAP e altos níveis de PCR e VHS. Um estudo chinês caracterizou esse perfil inflamatório em pacientes com SLEDAI elevado e menor intervalo entre o LES e a HAP, nomearam de fenótipo Vasculítico e sugeriram que este seria mais propenso a responder a IS ⁽⁷⁶⁾.

No entanto, é importante ressaltar que, no presente estudo, a reversibilidade da HAP parece estar mais associada à gravidade da HAP em si do que à atividade inflamatória do LES. De fato, nenhum dos parâmetros específicos de atividade do LES mostrou correlação significativa com a reversibilidade da HAP e cerca de um terço dos pacientes que reverteram a HAP, se apresentavam em baixa atividade de doença pelo SLEDAI-2K. Um único trabalho encontrou que a serosite poderia estar associada a melhor resposta aos IS ⁽⁵⁶⁾, mas, consistente com nossos achados, as demais séries de casos que avaliaram o benefício clínico do IS em HAP-LES, também relataram que a melhora funcional e hemodinâmica se relacionam à melhor CF-OMS e IC e não ao SLEDAI ^(68,69). Outro fator preditivo de resposta já relatado foi o tempo entre o diagnóstico do LES e da HAP ⁽⁷¹⁾, porém, na nossa coorte, esse tempo foi semelhante entre os grupos. Reforçamos o impacto da gravidade da HAP sobre as chances de reversão, enfatizando que a não-reversibilidade foi associada a maior pontuação no

escore de risco de mortalidade e aos sinais de disfunção ventricular direita, como níveis elevados de BNP e a presença de dilatação e hipocinesia do VD no ETT. Também notamos pior perfil hemodinâmico no (RVP, DC, IC) no grupo Não-Reversão da HAP, porém sem significância estatística, possivelmente relacionado ao tamanho da amostra.

Este é o primeiro estudo a avaliar provas inflamatórias em pacientes com HAP-LES submetidos à IS. Em nosso estudo, a presença de HAP parece estar associada a PCR elevada, apesar do nível basal não ser preditor de reversibilidade. Encontramos PCR aumentada nos dois grupos, porém a redução após a terapia com IS foi significativa apenas nos pacientes que reverteram a HAP. A PCR é diretamente impulsionada pela interleucina-6 (IL-6). Os níveis desta interleucina estão aumentados no LES ativo ⁽⁷⁷⁾ e em diversas formas de HAP ^(78,79). Entretanto, o comportamento da PCR em LES é intrigante, pois costuma ser normal ou levemente alterada, mesmo em pacientes em atividade e com aumento de IL-6 ^(77,80,81). Este fenômeno é multifatorial, envolve imunomodulação negativa pela assinatura Interferon característica do LES e mutações genéticas na produção e na expressão dos receptores da PCR ^(77,81). Portanto, o PCR não costuma refletir a atividade do LES. No entanto, em HP, o aumento de IL-6 e PCR está associado à gravidade e mortalidade da doença ^(78,79,82). Portanto, especulamos que a PCR pode ser um potencial marcador da ocorrência e monitoramento da HAP no LES.

Algumas manifestações são exceção a esta regra de PCR normal em LES. A serosite e a artrite costumam estar associadas ao aumento de PCR ⁽⁸⁰⁾. Sendo assim, o aumento de PCR, já conhecido na serosite e agora observado na HAP-LES, juntamente com a frequente concomitância entre elas, pode sugerir um perfil clínico-imunológico específico nestes pacientes.

Em relação ao tratamento, estudos anteriores sugerem que a associação de IS e vasodilatadores é benéfica em HAP-LES ^(56,66,69-71). Confirmamos e ampliamos essa observação, demonstrando que a terapia de indução com IS combinada com terapia específica para HAP promoveu, em toda coorte, redução do risco de mortalidade. Adicionamos que a reversão da HAP é possível em uma fração significativa de pacientes, um comportamento não relatado com os atuais vasodilatadores usados em HAP.

O uso de métricas padronizadas é importante para estimar o real impacto clínico de uma intervenção e possibilitar análises comparativas entre diferentes

estudos. No presente estudo, adotamos a normalização da PAP, um parâmetro indubitável de resposta, e ainda adotamos para os pacientes que não reverteram a HAP, um parâmetro de melhora clínica já padronizado e reprodutível, o escore de mortalidade REVEAL Lite 2.0 ⁽¹¹⁾. Esse escore, já utilizado em outras formas de HAP, é validado em HAP-LES ⁽⁸³⁾, sendo este o primeiro estudo a utilizar este escore para avaliar a resposta após terapia com IS em HAP-LES.

Outra contribuição significativa do nosso estudo é a demonstração inequívoca da reversibilidade da HAP no LES. Este achado sugere uma mudança de paradigma em relação a HP ser classificado exclusivamente como dano permanente em pacientes com LES ⁽³⁴⁾ e propõe sua inclusão como uma manifestação relacionada a atividade da doença. Esta alteração tem importância clínica prática, enfatizando que a terapia com IS deve sempre ser considerada em pacientes com HAP-LES.

Em consonância com esta recomendação, observamos que a persistência da HAP teve um impacto negativo significativo nas taxas de sobrevida. O grupo Reversão da HAP-LES apresentou uma taxa de sobrevida de 100%, enquanto entre os pacientes com HAP persistente, as taxas de sobrevida de 1 e 3 anos foram de 94,4% e 66,7%, respectivamente. Estes achados estão alinhados com o conhecimento bem estabelecido sobre o impacto da HAP na sobrevida de pacientes com LES ^(55,56,84-86). Uma recente revisão sistemática e meta-análise de HAP-LES que incluiu 323 pacientes com LES relatou taxas de sobrevida combinadas em 1, 3 e 5 anos de 88% (IC 95%, 0,80-0,93), 81% (IC 95%, 0,67-0,90) e 68% (IC 95%, 0,52-0,80) ⁽⁸⁴⁾. Sugerindo, novamente, que buscar a reversão impacta na sobrevida destes pacientes.

Uma força deste estudo é a homogeneidade dos pacientes com lúpus, resultante da adoção protocolo clínico padronizado e do registro eletrônico, adotados em nossa clínica com mais de 2000 pacientes com LES. Estes fatores podem ter minimizado potenciais vieses associados à natureza retrospectiva de nosso estudo. Apesar do tamanho da amostra relativamente pequeno, é digno de nota que este estudo apresenta a maior coorte entre estudos ocidentais que examinam especificamente o impacto da terapia imunossupressora em pacientes com LES com HAP. No entanto, uma limitação do estudo foi a inclusão de pacientes sem avaliação hemodinâmica invasiva. Porém, o valor de corte de 40mmHg associado à presença de sintomas clínicos e às características de sobrecarga do VD (dilatação do VD ou hipocinesia ou níveis elevados de BNP) minimizam os erros associados a alta sensibilidade do exame ^(44,75). E, de fato, não houve nenhuma divergência de

Discussão

diagnóstico entre ETT e CCD nos pacientes que foram submetidos a ambos os procedimentos.

Com este estudo, estabelecemos inequivocamente o perfil reversível da HAP em pacientes com LES após terapia de indução com IS. A reversão da HAP impacta positivamente a sobrevida desses pacientes e é mais frequentemente alcançada na ausência de repercussão cardíaca significativa. Nossos achados destacam a natureza inflamatória desta condição e enfatizam a importância do manejo imunossupressor adequado para todos os pacientes com HAP-LES.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que mais de um terço dos casos de hipertensão arterial pulmonar associada ao LES pode ser revertido após terapia de indução com imunossupressor, com impacto positivo significativo na sobrevida desses pacientes.

Não foram identificados fatores preditivos de resposta diretamente relacionados à atividade do LES; no entanto, a presença de sinais de falência cardíaca direita foi associada a menor chance de reversão. A PCR elevada não se caracterizou como preditor de resposta à terapia, porém pode ser um marcador da presença de HAP.

Futuras pesquisas devem explorar prospectivamente os fatores preditivos de reversibilidade e a combinação de terapias para otimizar os resultados clínicos e a sobrevida desses pacientes.

Referências

REFERÊNCIAS

- 1 Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. janeiro de 2023;61(1):2200879.
- 2 Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, Jing ZC, Sliwa K, Thienemann F, et al. Pulmonary hypertension. *Nat Rev Dis Primer*. 4 de janeiro de 2024;10(1):1.
- 3 Fernandes CJ, Calderaro D, Assad APL, Salibe-Filho W, Kato-Morinaga LT, Hoette S, et al. Update on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. outubro de 2021;117(4):750–64.
- 4 Alves JL, Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med*. outubro de 2017;38(5):561–70.
- 5 Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. abril de 2016;4(4):306–22.
- 6 Alves JL, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJCDS, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. fevereiro de 2015;147(2):495–501.
- 7 Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 9 de julho de 1992;327(2):76–81.
- 8 Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de agosto de 2012;186(3):261–72.
- 9 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 1º de janeiro de 2019 [citado 16 de janeiro de 2024];53(1). Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913>
- 10 Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevoit G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. agosto de 2017;50(2):1700889.
- 11 Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. janeiro de 2021;159(1):337–46.
- 12 Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in

Referências

- pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 14 de dezembro de 2018;39(47):4175–81.
- 13 Hoepfer MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. julho de 2022;60(1):2102311.
- 14 Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. agosto de 2017;50(2):1700740.
- 15 Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 30 de setembro de 2004;351(14):1425–36.
- 16 Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med Drugs Devices Interv*. 2003;2(2):123–37.
- 17 Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1º de agosto de 2002;347(5):322–9.
- 18 Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 24 de dezembro de 2015;373(26):2522–33.
- 19 Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 10 de junho de 2008;117(23):3010–9.
- 20 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 21 de março de 2002;346(12):896–903.
- 21 Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 29 de agosto de 2013;369(9):809–18.
- 22 Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 17 de novembro de 2005;353(20):2148–57.
- 23 Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 25 de julho de 2013;369(4):330–40.
- 24 Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. janeiro de

Referências

2021;80(1):14–25.

25 Tselios K, Gladman DD, Touma Z, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. janeiro de 2019;28(1):114–22.

26 Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, Tzanakakis M, Adamichou C, Pompieri A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis*. dezembro de 2017;76(12):1992–2000.

27 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. setembro de 1997;40(9):1725.

28 Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. agosto de 2012;64(8):2677–86.

29 Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. setembro de 2019;71(9):1400–12.

30 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 1º de janeiro de 2024;83(1):15–29.

31 Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. fevereiro de 2002;29(2):288–91.

32 Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. setembro de 2016;75(9):1615–21.

33 Koelmeyer R, Nim HT, Nikpour M, Sun YB, Kao A, Guenther O, et al. High disease activity status suggests more severe disease and damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. maio de 2020;7(1):e000372.

34 Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol*. fevereiro de 2000;27(2):373–6.

35 Mok CC, Ho LY, Ying SKY, Leung MC, To CH, Ng WL. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. agosto de 2020;79(8):1070–6.

Referências

- 36 Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DRW. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* maio de 2013;61(5):710–5.
- 37 Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 6 de janeiro de 2015;162(1):18–26.
- 38 Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* agosto de 2002;46(8):2121–31.
- 39 Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, Taha R, El-Haddad H, Almoallim H. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* julho de 2018;5(2):118–26.
- 40 Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* dezembro de 2019;1(4):e208–19.
- 41 Shin JI, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 13 de novembro de 2022;11(22):6714.
- 42 Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* fevereiro de 2014;40(1):51–60.
- 43 Parperis K, Velidakis N, Khattab E, Gkougkoudi E, Kadoglou NPE. Systemic Lupus Erythematosus and Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci.* 7 de março de 2023;24(6):5085.
- 44 Álvarez Troncoso J, Soto Abánades C, Robles-Marhuenda Á, Alcolea Batres S, Fernández Velilla Peña M, Jiménez Valero S, et al. Prevalence, risk factors and echocardiographic predictors of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: towards a screening protocol. *RMD Open.* janeiro de 2024;10(1):e003674.
- 45 Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension From REVEAL. *Chest.* dezembro de 2010;138(6):1383–94.
- 46 McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev.* março de 2012;21(123):8–18.
- 47 Thoreau B, Mouthon L. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases (CTD-PAH): Recent and advanced data. *Autoimmun Rev.* 1º de abril de 2024;23(4):103506.

Referências

- 48 Lewis C, Sanderson R, Vasilottos N, Zheutlin A, Visovatti S. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissue Diseases Beyond Systemic Sclerosis. *Heart Fail Clin.* 1º de janeiro de 2023;19(1):45–54.
- 49 Prabu A, Gordon C. Pulmonary arterial hypertension in SLE: what do we know? *Lupus.* outubro de 2013;22(12):1274–85.
- 50 Li M, Wang Q, Zhao J, Li Z, Ye Z, Li C, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* setembro de 2014;23(10):1085–91.
- 51 Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2013;32(10):1519–31.
- 52 Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(5):338–42.
- 53 Fei Y, Shi X, Gan F, Li X, Zhang W, Li M, et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years. *Clin Rheumatol.* janeiro de 2014;33(1):57–63.
- 54 Chen HA, Hsu TC, Yang SC, Weng CT, Wu CH, Sun CY, et al. Incidence and survival impact of pulmonary arterial hypertension among patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:82.
- 55 Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest.* janeiro de 2018;153(1):143–51.
- 56 Qian J, Li M, Zhang X, Wang Q, Zhao J, Tian Z, et al. Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. *Eur Respir J.* fevereiro de 2019;53(2):1800081.
- 57 Atsumi T, Bae S, Gu H, Huang W, Li M, Nikpour M, et al. Risk Factors for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Expert Consensus. *ACR Open Rheumatol.* dezembro de 2023;5(12):663–76.
- 58 Huang C, Li M, Liu Y, Wang Q, Guo X, Zhao J, et al. Baseline Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Medicine (Baltimore).* março de 2016;95(10):e2761.
- 59 Qu J, Li M, Wang Y, Duan X, Luo H, Zhao C, et al. Predicting the Risk of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: A Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* outubro de 2021;73(10):1847–55.

Referências

- 60 Liu Y, Cheng Z, Zha B, Chen X, Gong Z, Ji L, et al. Risk factors of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus*. outubro de 2023;32(11):1310–9.
- 61 Zhang N, Li M, Qian J, Wang Q, Zhao J, Yang Z, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus based on a CSTAR-PAH study: Baseline characteristics and risk factors. *Int J Rheum Dis*. maio de 2019;22(5):921–8.
- 62 Sasaki N, Kamataki A, Sawai T. A histopathological study of pulmonary hypertension in connective tissue disease. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. dezembro de 2011;60(4):411–7.
- 63 Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:854941.
- 64 Touma Z, Gladman DD, Zandy M, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Identifying a Response for the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity 2000 Glucocorticoid Index. *Arthritis Care Res*. setembro de 2021;73(9):1243–9.
- 65 Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N. Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Evaluation of Clinical Characteristics and Response to Immunosuppressive Treatment. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):282–7.
- 66 Kommireddy S, Bhyravavajhala S, Kurimeti K, Chennareddy S, Kanchinadham S, Rajendra Vara Prasad I, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study. *Rheumatology*. setembro de 2015;54(9):1673–9.
- 67 Gonzalez-Lopez L, Cardona-Muñoz EG, Celis A, García-de La Torre I, Orozco-Barocio G, Salazar-Paramo M, et al. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. fevereiro de 2004;13(2):105–12.
- 68 Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive Therapy in Connective Tissue Diseases-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. julho de 2006;130(1):182–9.
- 69 Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. fevereiro de 2008;58(2):521–31.
- 70 Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura Y, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2011;75(11):2668–74.
- 71 Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of Favorable

Referências

Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Circ J*. 2018;82(2):546–54.

72 Ding Y, Qian J, Zhang S, Xu D, Leng X, Zhao J, et al. Immunosuppressive therapy in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A systematic review. *Int J Rheum Dis*. setembro de 2022;25(9):982–90.

73 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. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. fevereiro de 2016;69(2):177.

74 Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachieri JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1º de dezembro de 2009;34(6):1219–63.

75 Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 11 de outubro de 2022;43(38):3618–731.

76 Sun F, Lei Y, Wu W, Guo L, Wang K, Chen Z, et al. Two distinct clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension secondary to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. janeiro de 2019;78(1):148–50.

77 Skwarek M, Heschel B, Fantana J, Aringer M. OP0083 Explaining Low C-Reactive Protein (CRP) Levels in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Reduced Membrane-Bound, Increased Soluble Interleukin-6 (IL-6) Receptors. *Ann Rheum Dis*. 1º de junho de 2015;74(Suppl 2):100–100.

78 Simpson CE, Chen JY, Damico RL, Hassoun PM, Martin LJ, Yang J, et al. Cellular sources of interleukin-6 and associations with clinical phenotypes and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J [Internet]*. 1º de abril de 2020 [citado 28 de julho de 2024];55(4). Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/55/4/1901761>

79 Toshner M, Rothman A. IL-6 in pulmonary hypertension: why novel is not always best. *Eur Respir J*. abril de 2020;55(4):2000314.

80 Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. junho de 2020;110:102374.

81 Enocsson H, Gullstrand B, Eloranta ML, Wetterö J, Leonard D, Rönnblom L, et al. C-Reactive Protein Levels in Systemic Lupus Erythematosus Are Modulated by the Interferon Gene Signature and CRP Gene Polymorphism rs1205. *Front Immunol [Internet]*. 28 de janeiro de 2021 [citado 28 de julho de 2024];11. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.622326/full>

82 Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 7 de abril de 2009;53(14):1211–8.

Referências

- 83 Qu J, Li M, Zeng X, Zhang X, Wei W, Zuo X, et al. Validation of the REVEAL Prognostic Models in Systemic Lupus Erythematosus-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Med.* 4 de março de 2021;8:618486.
- 84 Qian J, Wang Y, Huang C, Yang X, Zhao J, Wang Q, et al. Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* março de 2016;15(3):250–7.
- 85 Distler O, Ofner C, Huscher D, Jordan S, Ulrich S, Stähler G, et al. Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a COMPERA analysis. *Rheumatology.* 2 de abril de 2024;63(4):1139–46.