

**Editorial** Editorial**Uma doença a ser vencida** \_\_\_\_\_ **1**  
*Ana Paula Santos***Pelos Editores** \_\_\_\_\_ **2***Ricardo Amorim, Rogério Rufino e Cláudia Costa***Artigo de Revisão** Review Article**Definição e classificação da Hipertensão Arterial Pulmonar** \_\_\_\_\_ **3**  
*Carlos Jardim, Luis Felipe Prada, Rogerio Souza***Visão geral do diagnóstico e identificação de pacientes de risco** \_\_\_\_\_ **9**  
*Carolina Montemór Soares Messina, Angelo Xerez Cepêda Fonseca, Jaquelina Sonoe Ota Arakaki***Ecocardiografia na triagem e seguimento** \_\_\_\_\_ **15**  
*Márcia Castier Bueno, Marcos Paulo Lacerda Bernardo, Angelo Antunes Salgado***Investigação Hemodinâmica na Hipertensão Pulmonar** \_\_\_\_\_ **19**  
*Márcio Macri Dias, Rogério Rufino, Esmeralci Ferreira, Cláudia Henrique da Costa, Verônica Silva Villela***Hipertensão arterial pulmonar idiopática** \_\_\_\_\_ **25**  
*Ricardo de Amorim Corrêa, Eliane Viana Mancuzo***Hipertensão arterial pulmonar associada a esclerose sistêmica** \_\_\_\_\_ **30**  
*Verônica Silva Villela***Hipertensão Porto pulmonar** \_\_\_\_\_ **35**  
*Veronica M. Amado***Hipertensão pulmonar devido a doença cardíaca esquerda** \_\_\_\_\_ **39**  
*Gisela Martina Bohns Meyer, Fernanda Brum Spilimbergo***Hipertensão arterial pulmonar associada às cardiopatias congênitas** \_\_\_\_\_ **43**  
*Cláudia Henrique da Costa, Rogério Rufino***Hipertensão pulmonar associada à doença falciforme** \_\_\_\_\_ **47**  
*Roberto F. Machado***Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica** \_\_\_\_\_ **55**  
*Ricardo de Amorim Corrêa, Frederico Thadeu de Assis Figueiredo Campos, Eliane Viana Mancuzo***Tromboendarterectomia na Hipertensão Pulmonar Tromboembólica** \_\_\_\_\_ **61**  
*Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira, Mário Terra Filho, Orival de Freitas Filho, Fábio Biscegli Jatene***Objetivos terapêuticos e métodos de acompanhamento** \_\_\_\_\_ **67**  
*Marcelo Luiz da Silva Bandeira, Daniel Waetge***Estratégias no Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar** \_\_\_\_\_ **71**  
*Roberta Pulcheri Ramos, Eloara Vieira Machado Ferreira, Jaquelina Sonoe Ota-Arakaki***Instruções para autores** Instructions for authors \_\_\_\_\_ **78**

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

## DIRETORIA DA SOPTERJ – BIÊNIO 2014/2015

**Presidente:**

Domenico Capone

**Vice-Presidente:**

Gilmar Alves Zonzin

**Vice-Pres. Capital e Baixada Fluminense:**

Maria das Graças Basilio Rios

**Vice-Pres. Niterói e Região dos Lagos:**

Cyro Teixeira da Silva

**Vice-Pres. Região Serrana:**

André da Costa Furtado

**Vice-Pres. Região Norte:**

Luiz Guilherme Ferreira

**Vice-Pres. Região Sul:**

Selma de Oliveira Varela

**Secretário Geral:**

Thiago Thomaz Mafort

**Secretário Adjunto:**

Raphael Zenatti Monteiro da Silva

**Secretário de Assuntos Científicos:**

Eduardo Pamplona Bethlem

**Secretário de Divulgação:**

Jorge Eduardo Pio

**Tesoureiro:**

Valmir Sangalli Lucas

**Presidente do Conselho Deliberativo:**

Luiz Paulo Loivos

**Conselho Fiscal:**

Arnaldo José Noronha Filho

Margareth Gomes Pio

Helio Ribeiro Siqueira

**Departamentos:****Broncoscopia:** Denis Muniz Ferraz**Cirurgia Torácica:** Gustavo Modesto Leal**Defesa Profissional:** Sonia Regina da Silva Carvalho**Edição (Revista Pulmão RJ):** Ana Paula Santos**Pneumologia Pediátrica:** Monica Firmida**Comissões:****Asma:** Carlos Leonardo Pessoa**Câncer de Pulmão:** Marcos Eduardo Machado Paschoal**Doenças Intersticiais:** Claudia Henrique da Costa**Doenças da Pleura:** Joeber Bernardo Soares de Souza**Doenças Ocupacionais:** Luiz Carlos Correa Alves**DPOC:** Alexandre Pinto Cardoso**Educação Médica Continuada:** Paulo Cesar Oliveira**Fisiopatologia:** Agnaldo José Lopes**Imagem:** Ana Celia Baptista Koifmann**Infecção:** Miguel Abdon Aidé**Patologia Respiratória do Sono:** Anamelia Costa Faria**Residência Médica:** Eucir Rabelo**Tabagismo:** Alexandre Milagres**Tuberculose:** Jorge Luiz da Rocha**Terapia Intensiva:** Gustavo Freitas Nobre**Hipertensão Pulmonar:** Silvana Romano**SOPTERJ**

Rua da Lapa, 120 – Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro RJ 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

Email: [sopsterj@rjnet.com.br](mailto:sopsterj@rjnet.com.br)Site: [www.sopsterj.com.br](http://www.sopsterj.com.br)**Diagramação e arte:**

Caíque Nunes

[caiquenunes@gmail.com](mailto:caiquenunes@gmail.com)

## EXPEDIENTE

### Editora Chefe

#### Ana Paula Santos

MD, MSc – Médica do HUPE/UERJ

### Editores Adjuntos

**Denise Duprat Neves** - MD, PhD, Unirio

**Bernardo Henrique Ferraz Maranhão** - MD, MSc, Unirio

**Cyro Teixeira da Silva Junior** - MD, PhD, UFF

**Jorge Luiz da Rocha** - MD, HESM

**Luis Paulo Loivos** - MD, MS, UFRJ

**Marcus Barreto Conde** - MD, PhD, UFRJ

**Pierre d'Almeida Telles Filho** - MD, HERJ

**Rafael de Castro Martins** - MD, PUC/RIO

### Conselho Editorial

**Adalberto Sperb Rubin** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

**Alexandre Pinto Cardoso** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

**Antonio Monteiro da Silva Chibante** - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**Antonio Ruffino Neto** - MD, PhD

Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

**Antonio Segorbe Luis** - MD

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

**Ashley Woodcock** - MD

University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

**Carlos Alberto de Barros Franco** - MD

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

**Clemax Sant'Anna** - MD, PhD

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

**Clóvis Botelho** - MD, PhD

Universidade Federal do Mato Grosso - MT

**Domenico Capone** - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**Edson Marchiori** - MD, PhD

Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

**Eduardo Pamplona Betlhem** - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**Elizabeth Giestal de Araujo** - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

**Emílio Pizzichini** - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

**Giovanni Antonio Marsico** - MD, PhD

Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

**Helio Ribeiro de Siqueira** - MD, MS

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**Hermano Albuquerque de Castro** - MD, PhD

Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

**Hisbello da Silva Campos** - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

**Hugo Goulart de Oliveira** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

**José Dirceu Ribeiro** - MD, PhD

Universidade Estadual de Campinas - SP

**José Manoel Jansen** - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**José Roberto Jardim** - MD, PhD

Universidade Federal de São Paulo - SP

**José Roberto Lapa e Silva** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

**Julio Abreu Oliveira** - MD, PhD

Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

**Leila John Marques Steidle** - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina - SC

**Lúcia Helena Messias Sales** - MD, PhD

Universidade Federal do Pará - PA

**Marcelo Chalhoub Coelho Lima** - MD, PhD

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

**Margareth Pretti Dalcolmo** - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

**Martyn Partridge** - MD, FRCP

Imperial College London and NHLI Division - UK

**Mauro Musa Zamboni** - MD, MS

Instituto Nacional do Câncer - RJ

**Miguel Abidon Aidé** - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

**Miguel Aiub Hijjar** - MD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

**Nelson Rosário Filho** - MD, PhD

Universidade Federal do Paraná - PR

**Paulo Augusto Camargos** - MD, PhD

Universidade Federal de Minas Gerais - MG

**Peter John Barnes** - MD, PhD

National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

**Renato Sotto-Maior** - MD

Hospital de Santa Maria - PT

**Robert J. Meyer** - MD, FACP, FCCP

United States Food and Drug Administration - USA

**Ricardo Marques Dias** - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**Rodolfo Acatauassú Nunes** - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Rogério Rufino** - MD, PhD

Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

**Rui Haddad** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

**Saulo Maia Davila Melo** - MD

Universidade Federal de Sergipe - SE

**Sergio Menna Barreto** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

**Sidney Stuart Braman** - MD

Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

**Stephen Townley Holgate** - MD, FRCPPath

Southampton General Hospital - UK

**Suzanne Hurd** - PhD

Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

**Thais Mauad** - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

**Vera Luiza Capellozzi** - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

## Uma doença a ser vencida...

*Ana Paula Santos*

A hipertensão pulmonar consiste em um dos grandes desafios dentro da Pneumologia. Sendo uma condição de diagnóstico muitas vezes tardio e com tratamento ainda de difícil acesso, o prognóstico torna-se restrito.

Sem dúvida alguma, o estudo, a pesquisa e a experiência são fatores essenciais para uma adequada condução dos pacientes.

Neste número da Pulmão RJ, grandes profissionais desta área no Brasil tentarão transformar este desafio em uma meta a ser vencida.

Boa leitura!

Sempre muito agradecida,

*Ana Paula Santos*

Editora-Chefe – Pulmão RJ

## Pelos Editores - Decifrando a esfinge: hipertensão arterial pulmonar

*Ricardo Amorim, Cláudia Henrique da Costa, Rogério Rufino*

Diz a antiga lenda grega que a deusa Hera enviou uma besta com cabeça de mulher, asas e corpo de animal para a cidade de Tebas. Essa esfinge cruzava o caminho de todos os que se aproximavam da cidade e formulava um enigma para o viajante. Quem errava o enigma era devorado. Nessas duas últimas décadas, um dos muitos desafios da medicina está sendo progressivamente desvelado: a hipertensão arterial pulmonar (HAP).

A hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica caracterizada pela dispneia e perda progressiva da capacidade laborativa que apresenta características hemodinâmicas como aumento da pressão média da artéria pulmonar (> 25mmHg) e da resistência vascular pulmonar (> 3 unidades Wood) e associada às alterações morfo-estruturais como a constrição, proliferação e remodelamento dos vasos (1). Não há na literatura médica uma exata prevalência. A HAP idiopática é uma condição clínica rara, com acometimento de 10 a 52 pessoas para um milhão de habitantes na Europa (3). O conhecimento da HAP tem permitido identificar pacientes com idades mais avançadas do que anteriormente descrito na década de 90 (3). Assim, o registro americano datado de 1987 observou que a idade média era de 36 anos (4), enquanto que o estudo do Reino Unido de 2013 comprova esse aumento para 60 a 69 anos (5). Outra característica de muita relevância é o tempo de duração de sintomas de quase um ano para os pacientes com menos de 50 anos, o que difere dos pacientes com idade mais avançada, que ultrapassa 2 anos (6). Em 1995, o primeiro medicamento foi aprovado pelo governo americano para HAP. Desde então, há uma crescente incorporação de drogas que permite aperfeiçoamento de estratégias do tratamento. Novos medicamentos, métodos diagnósticos e muitas pesquisas da área básica à clínica têm sido publicados. Esse número do Pulmão RJ foi cuidadosamente construído para apresentar definições, conceitos, estratégias, peculiaridades e perspectivas no tratamento da HP. Muitos centros brasileiros com experiência no diagnóstico, tratamento e acompanhamento desses pacientes foram convidados a participar desse número, construindo uma generosa e singular contribuição de pneumologistas, reumatologistas, cardiologistas, hemodinamicistas e cirurgiões torácicos empenhados em modificar os limites da ciência. A esfinge da HAP ainda existe, mas está cada vez menos misteriosa.

*Ricardo Amorim*  
*Cláudia Henrique da Costa*  
*Rogério Rufino*

Editores

### Referências

- Mocumbi AO, Thienemann F, Sliwa K. A global perspective on the epidemiology of pulmonary hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31(4): 375-381. doi: 10.1016/j.cjca.2015.01.030.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173 (9):1023-1030.
- Hoeper MM, Gibbs JSR. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care *Eur Respir Rev*. 2014;23(134):450-457. doi: 10.1183/09059180.00007814.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216-223.
- Health and Social Care Information Centre. National Audit of Pulmonary Hypertension 2013. [www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf](http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf) Date last accessed: June 22, 2015.
- Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):790-6. doi: 10.1164/rccm.201203-0383OC.
- Barst RJ. Pulmonary hypertension: past, present and future. *Ann Thorac Med*. 2008;3(1):1-4. doi: 10.4103/1817-1737.37832.

**Artigo**

## **Definição e Classificação da Hipertensão Pulmonar** Pulmonary Hypertension – Definition and classification

*Carlos Jardim<sup>1</sup>, Luis Felipe Prada<sup>1</sup>, Rogerio Souza<sup>1</sup>*

### **Resumo**

A hipertensão pulmonar apresentou desenvolvimento bastante significativo nas últimas duas décadas, devido ao maior conhecimento fisiopatológico de suas mais diversas formas. Espelhando esse desenvolvimento, houve evolução da definição assim como do sistema de classificação da hipertensão pulmonar que divide os pacientes em 5 grupos distintos: hipertensão arterial pulmonar (HAP); Hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo; Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia; Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos. A classificação adequada dos pacientes é a base para a instituição terapêutica apropriada, particularmente considerando que a evidência atual que sustenta o uso das medicações disponíveis principalmente na doença arterial pulmonar. Sua adoção reforça a necessidade de avaliação diagnóstica abrangente em todos os casos de hipertensão pulmonar.

Descritores: hipertensão pulmonar, definição, classificação

### **Abstract**

Pulmonary hypertension showed significant development in the last two decades due to higher pathophysiological knowledge of its various forms. Mirroring these developments, there was evolution of the definition as well as pulmonary hypertension classification system that divides patients into five groups: pulmonary arterial hypertension (PAH); Pulmonary hypertension caused by left heart diseases; Pulmonary hypertension caused by pulmonary disease and / or hypoxia; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary hypertension with multifactorial mechanisms or unclear. The appropriate classification of patients is the basis for appropriate therapeutic institution particularly since the current evidence supporting the use of drugs available mainly in the lung artery disease. Its adoption reinforces the need for comprehensive diagnostic evaluation in all cases of pulmonary hypertension.

Key words: Pulmonary hypertension; definition; classification

1. Unidade de Circulação Pulmonar – Disciplina de Pneumologia – Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da USP

**Endereço para correspondência:** Prof. Dr. Rogerio Souza - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44 – 5º andar – Bl II - 054003-000 Sao Paulo – Brasil

**Email:** souza.rogerio@me.com

## Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) é a consequência hemodinâmica comum a várias etiologias e diversos mecanismos que determinam o aumento dos níveis pressóricos no território vascular pulmonar<sup>1</sup>. O valor normal da pressão da pressão média da artéria pulmonar (PAPm) em repouso é  $14 \pm 3$  mmHg, sendo caracterizada a presença de HP quando a mesma se encontra maior ou igual a 25mmHg.

Ao longo dos últimos anos, houve intenso debate sobre o significado de elevações limítrofes da pressão da artéria pulmonar (PAPm entre 20 e 25mmHg). Até o momento não existe evidência suficiente para considerar esse achado como representativo de doença; contudo, em determinadas situações clínicas, como particularmente na esclerose sistêmica, a presença de PAPm entre 20 e 25 mmHg representa um risco significativamente maior de desenvolvimento de HP no futuro próximo<sup>2</sup>. Conclui-se, portanto, que esse achado de elevações limítrofes de PAPm não deve ser indicativo de tratamento, mas sim de seguimento mais estrito do paciente ao longo dos próximos anos.

Do ponto de vista da circulação pulmonar, existem dois compartimentos que estão ligados à gênese de qualquer caso de HP: o pré e o pós-capilar. A pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) fisiologicamente é próxima à pressão de relaxamento do ventrículo; valores de POAP >15mmHg sugerem aumento da pressão de relaxamento de VE, caracterizando portanto presença de potencial doença cardíaca esquerda elevando as pressões inicialmente no compartimento pós-capilar<sup>3</sup>. Já valores normais da POAP, na presença de HP, caracterizam o acometimento do território vascular pré-capilar. Essa caracterização de qual compartimento circulatório é predominantemente acometido é uma das bases da classificação atual da HP<sup>4</sup>.

Ao longo das últimas décadas, o conhecimento sobre a fisiopatologia e o comportamento clínico da hipertensão pulmonar avançou

consideravelmente<sup>5</sup>. Em paralelo, houve o desenvolvimento de um sistema de classificação que em muito difere da classificação oriunda do primeiro simpósio mundial de hipertensão pulmonar, ocorrido em Nice, França, em 1973. Esse primeiro sistema de classificação, dividia os pacientes como portadores de hipertensão pulmonar primária ou secundária, de acordo com a existência ou não de uma condição clínica de base que fosse responsável pelo desenvolvimento de HP. Na medida que mais condições clínicas predisponentes foram sendo identificadas, tal sistema se mostrou insuficiente para o adequado manejo dos pacientes. Foi durante o segundo simpósio mundial de hipertensão pulmonar, em 1998, que a base do sistema atual de classificação foi estabelecida, agrupando pacientes que apresentem semelhanças anatomopatológicas, de perfil hemodinâmico e de manejo terapêutico em cinco diferentes grupos: hipertensão arterial pulmonar (HAP); Hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo; Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia; Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos (Tabela 1)<sup>4</sup>.

**Tabela 1.** Classificação da Hipertensão Pulmonar de acordo com o último simpósio mundial - Nice, 2013

<b>CLASSIFICAÇÃO DE HIPERTENSÃO PULMONAR, Nice 2013</b>
<b>1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)</b>
1.1 HAP idiopática
1.2 HAP hereditária
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.3 HAP induzida por drogas e toxinas
1.4 HAP associada
1.4.1 doenças do tecido conectivo
1.4.2 infecção por HIV
1.4.3 hipertensão portal
1.4.4 doença cardíaca congênita
1.4.5 esquistossomose
<b>1<sup>1</sup>. Doença pulmonar veno-oclusiva e Hemangiomatose capilar pulmonar</b>
<b>1<sup>11</sup>. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido</b>
<b>2. Hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo</b>
2.1 disfunção sistólica
2.2 disfunção diastólica
2.3 doença valvar
2.4 outras doenças congênitas que levam a disfunção cardíaca primária
<b>3. Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia</b>
3.1 DPOC
3.2 doença intersticial pulmonar
3.3 outras doenças de padrão misto (restritivo e obstrutivo)
3.4 desordens respiratórias do sono
3.5 doenças que cursam com hipoventilação alveolar
3.6 exposição crônica a grandes altitudes
3.7 doenças do desenvolvimento pulmonar
<b>4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica</b>
<b>5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos</b>
5.1 alterações hematológicas: anemias crônicas hemolíticas, doenças mieloproliferativas, esplenectomia
5.2 doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose
5.3 distúrbios metabólicos: tireoidopatias, doenças de depósito
5.4 outros: embolização tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica e hipertensão pulmonar segmentar.



## 1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)

A HAP engloba um conjunto de situações clínicas caracterizadas pelo acometimento predominante do compartimento pré-capilar, portanto caracterizada pela presença de POAP < ou = a 15 mmHg, na ausência de doença pulmonar ou tromboembólica crônica.

### 1.1 HAP Idiopática

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é definida por um caso esporádico, sem qualquer antecedente familiar ou fatores de risco associados; é, portanto, um diagnóstico de exclusão, só possível após extensa investigação diagnóstica.<sup>4</sup>

### 1.2 HAP Hereditária

Anteriormente conhecida por HAP familiar, a HAP hereditária é definida pela presença de clara herança familiar ou ainda pela identificação de mutações genéticas, mesmo sem antecedente familiar identificado.

O mais importante dos genes relacionados ao desenvolvimento da HAP, presente em aproximadamente 80% dos casos familiares, é o BMPR-2 (*Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2*). Além dele, outras mutações foram bem caracterizadas quanto a sua associação com o desenvolvimento de HAP: ALK1, endoglin, Smad9, CAV1 e KCNK3. Ainda assim, é importante ressaltar que em uma proporção significativa de casos familiares ainda não se identifica o gene associado.

### 1.3 HAP induzida por drogas e toxinas

Além da predisposição genética, uma série de drogas e toxinas foram reconhecidas ao longo dos anos como fatores de risco para o desenvolvimento de HAP<sup>5</sup>. Os inibidores de apetite derivados do aminorex ou da fenfluramina caracterizam a principal classe de medicamentos associados ao desenvolvimento da hipertensão pulmonar<sup>7</sup>. Embora essas medicações tenham sido retiradas de circulação, outros medicamentos com potencial associação ainda são utilizados rotineiramente, como por exemplo o dasatinib, inibidor de tirosino-quinase utilizado no tratamento da leucemia mieloide crônica. Na presença de exposição prévia a essas substâncias com potencial associação com HP, deve-se considerar essa hipótese diagnóstica quando da existência de sintomas.

### 1.4 HAP associada a doenças sistêmicas

#### 1.4.1 HAP associada a doenças do tecido conectivo

A esclerose sistêmica, o lúpus eritematoso sistêmico e a doença mista são as doenças do tecido conectivo que têm maior prevalência de HP como uma de suas complicações crônicas, sendo a esclerose sistêmica a que apresenta maior taxa de ocorrência, em torno de 7 a 12%<sup>8</sup>. Além disso, a relevância deste particular subgrupo

de HAP está ligada à sobrevida; o prognóstico dos pacientes com hipertensão pulmonar associada a esclerose sistêmica é pior, com mortalidade em 1 ano de cerca 30% contra 15% da forma idiopática.<sup>9, 10</sup>. Considerando-se a prevalência e a mortalidade associada, a adoção de programas de rastreamento de HP em pacientes com doenças do tecido conectivo se faz necessária a fim de realizar o diagnóstico o mais precoce possível, visando melhorar o desfecho desses pacientes<sup>11</sup>.

São vários os mecanismos que podem levar ao desenvolvimento de HP em pacientes com esclerose sistêmica; além da vasculopatia pulmonar isolada, a HP pode ser decorrente de intersticiopatia, disfunção diastólica de ventrículo esquerdo e até mesmo acometimento direto do coração<sup>12</sup>. Isto faz com que a avaliação global do paciente com esclerose sistêmica seja de particular importância para a classificação adequada e consequente abordagem terapêutica.

#### 1.4.2 HAP associado a infecção por HIV

Pacientes com HIV compõem um outro subgrupo com risco aumentado para o desenvolvimento de HAP. A prevalência de HAP neste grupo é estimada em 0,5%, com características clínicas e hemodinâmicas muito similares à HAP idiopática<sup>13, 14</sup>. O prognóstico da HAP associada ao HIV melhorou de forma significativa ao longo dos últimos anos; com sobrevida em 1 e 3 anos de 93 e 75%, respectivamente, de acordo com o registro norte-americano<sup>15</sup>.

#### 1.4.3 Hipertensão porto-pulmonar (HPoP)

Esse tipo de HAP está associado com a presença de pressão aumentada no sistema portal, independente da gravidade da doença hepática de base. Em pacientes com hipertensão portal, há uma incidência de 2 a 6% de HPoP<sup>16, 17</sup>. A avaliação hemodinâmica é particularmente importante, uma vez que em decorrência da hepatopatia podem existir outros mecanismos associados ao aumento da pressão no sistema vascular pulmonar, como por exemplo o estado hiperdinâmico associado a elevação da pressão de oclusão da artéria pulmonar e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. A HPoP tem particular relevância para o transplante hepático, uma vez que sua presença aumenta consideravelmente a mortalidade do procedimento<sup>16</sup>. De forma geral, o prognóstico da HPoP é pior que o da forma idiopática, com uma sobrevida em 3 anos de 40%<sup>17</sup>.

#### 1.4.4 HAP associada a doença cardíaca congênita

Devido à melhora no manejo das doenças cardíacas congênitas, mais crianças sobrevivem à idade adulta e cerca de 10% delas desenvolvem HAP<sup>18</sup>. De acordo com o último simpósio mundial, os pacientes com HAP associada a doença cardíaca congênita, excetuando-se aqui os de-



feitos cardíacos complexos, devem ser classificados em 4 subgrupos (tabela 2) a fim de facilitar as decisões terapêuticas. Faltam ainda critérios objetivos que definam operabilidade nesses pacientes, de tal forma que as condutas devem ser definidas com base em avaliação extensa e multidisciplinar<sup>4</sup>.

#### 1.4.5 Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença infecciosa que acomete mais de 200 milhões de pessoas no mundo. A HAP é uma de suas complicações crônicas mais graves, acometendo cerca de 4,6% dos pacientes que apresentam doença hepato-esplênica<sup>19</sup>. A HAP associada a esquistossomose guarda muitas semelhanças com outras formas de HAP, tanto em sua apresentação, quanto nos achados anatomopatológicos<sup>20,21</sup>, quanto na resposta terapêutica<sup>22</sup>. O prognóstico, contudo, parece ser melhor que o da forma idiopática, com uma sobrevida em 3 anos de 85%<sup>20</sup>.

### 1' Doença pulmonar veno-oclusiva e Hemangiomatose capilar pulmonar

Aparentemente espectros de uma mesma doença, essas duas formas de HAP possuem semelhanças com outras formas de HAP, como: a apresentação clínica; a presença de fatores de risco comuns (esclerose sistêmica, HIV, uso de anorexígenos); ocorrência familiar; além da identificação de mutação do BMP2<sup>23, 24</sup>. Contudo apresentam também diferenças marcantes, como a apresentação radiológica mas principalmente a resposta terapêutica e o prognóstico, motivo pelo qual constitui uma subclassificação a parte. Os pacientes têm desfechos clínicos piores que os com outras formas de HAP, com prognóstico mais reservado<sup>24</sup>.

### 1'' Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido

Essa é uma forma bastante específica que por ter mais diferenças que semelhanças com as demais formas de HAP, foi deixada a parte do grupo 1<sup>4</sup>.

## 2. Hipertensão Pulmonar Causada por Doenças do Coração Esquerdo

Talvez a forma mais frequente dentre as hipertensões pulmonares<sup>25</sup>, neste subgrupo, a PAPm se eleva devido à alteração valvar e/ou ventricular esquerda com consequente aumento retrógrado da pressão do átrio esquerdo e, por fim, das pressões na circulação pulmonar. Nessa situação, a resistência vascular pulmonar tende a ser normal, sem alteração do gradiente transpulmonar (diferença entre a PAPm e a pressão de oclusão da arté-

**Tabela 2.** HAP associada a doença cardíaca congênita

<p><b>1. Síndrome de Eisenmenger:</b> inclui todos os defeitos intra ou extra cardíacos com shunt sistêmico-pulmonar após progressiva elevação da RVP e inversão da direção do shunt ou shunt bidirecional.</p> <p><b>2. Shunt esquerdo-direito:</b> apesar de defeitos moderados a grandes e haver shunt sistêmico-pulmonar, a elevação da RVP não é importante o suficiente para desenvolver a síndrome de Eisenmenger. Neste subgrupo, a correção cirúrgica deve sempre ser considerada, subdividindo os pacientes de acordo com a avaliação final em:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- operável</li> <li>- não operável</li> </ul> <p><b>3. HAP coincidente com cardiopatia congênita:</b> defeitos cardíacos de menor repercussão, considerados insuficientes para a gênese da hipertensão pulmonar. Quadro clínico semelhante a HAP idiopática e a correção desse defeito está contraindicada com o risco de piora clínica importante.</p> <p><b>4. HAP pós-operatória:</b> doença que pode se desenvolver imediatamente após a correção cirúrgica do defeito ou evoluir com meses e anos.</p>
--

ria pulmonar) ou do gradiente entre a pressão diastólica da artéria pulmonar e a pressão de oclusão da artéria pulmonar. Até o momento, nenhum dos tratamentos disponíveis para HAP se mostrou eficaz na hipertensão pulmonar associada a disfunção cardíaca esquerda, ressaltando a diferente fisiopatologia dessa forma particular de hipertensão pulmonar. Além disso, reforça-se a necessidade de aprofundar pesquisas específicas nessa área, dada a prevalência do quadro. A adequada caracterização hemodinâmica destes pacientes, assim como o controle otimizado da condição de base são imprescindíveis antes que qualquer outra consideração terapêutica seja considerada<sup>26</sup>.

## 3. Hipertensão Pulmonar Causada por Doença Pulmonar e/ou Hipóxia

São classificados neste grupo os pacientes em que a hipertensão pulmonar tenha relação direta com uma doença do sistema respiratório, incluindo-se, portanto, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a doença intersticial pulmonar, doenças respiratórias relacionadas ao sono, hipoventilação alveolar, exposição crônica a altas altitudes (baixas pressões parciais de oxigênio), fibrose cística, bronquiectasias crônicas em mais recentemente, a presença combinada de fibrose-enfisema (doença com componente obstrutivo e restritivo), subgrupo particularmente importante, embora raro, porque até 50% dos pacientes desenvolvem hipertensão pulmonar. Da mesma forma que no grupo 2, não há evidência que o uso das medicações específicas para HAP tenham efeito significativo neste grupo, sendo indicado o controle mais estrito da doença pulmonar, como base do tratamento<sup>27</sup>.

## 4. Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica

Até 4% dos pacientes que tiveram um tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo pode desenvolver tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo<sup>28</sup>. Feita a suspeita ou confirmação diagnóstica de tromboembolismo

pulmonar crônico, os pacientes devem ser referenciados para centros de referência, a fim de se avaliar a possibilidade de realização de tromboendarterectomia, procedimento cirúrgico considerado curativo na grande maioria destes casos, constituindo a primeira linha de tratamento para essa forma de hipertensão pulmonar. Pacientes em que a cirurgia não for possível ou ainda que permaneça com algum grau de hipertensão pulmonar após a mesma são candidatos ao tratamento clínico<sup>29</sup>.

## 5. Hipertensão Pulmonar com Mecanismos Multifatoriais ou Não Esclarecidos

Esse grupo é constituído por formas de hipertensão pulmonar em decorrência de etiologias multifatoriais ou não esclarecidas. A característica básica desse grupo é que as etiologias têm mecanismos de desenvolvimento da hipertensão pulmonar diferentes dos da HAPi. Estão incluídas neste grupo as doenças hematológicas, a sarcoidose, a mediastinite fibrosante, a histiocitose de células de Langerhans, entre outros

Em conclusão, a classificação atual da hipertensão pulmonar reflete o avanço no conhecimento desta situação clínica vivenciado nas últimas décadas. Permite a realização de inúmeros ensaios clínicos, acelerando o desenvolvimento do arsenal terapêutico ora existente, sendo ainda um sistema suficientemente robusto para nortear o tratamento da hipertensão pulmonar após uma abordagem diagnóstica abrangente.

## Referências

1. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: An update. *J Bras Pneumol*. 2010;36:795-811
2. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: Transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1074-1084
3. Gavilanes F, Jr JL, Fernandes C, Prada LF, Jardim CV, Morinaga LT, Dias BA, Hoette S, Souza R. Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol*. 2014;40:609-616
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:D34-41
5. Souza R, Jardim C. Trends in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review* : an official journal of the European Respiratory Society. 2009;18:7-12
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:S43-54
7. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, Jais X, Yaici A, Le Pavec J, Parent F, Herve P, Soubrier F, Sitbon O, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: Report of 109 cases. *The European respiratory journal*. 2008;31:343-348
8. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Tiev KP, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A french nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3792-3800
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jais X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-163
10. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Clerson P, Cordier JF, Simonneau G, Humbert M. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1940-1946
11. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3522-3530
12. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K, Karvounis H, Dimitroula H, Koliakos G, Karamitsos T, Parcharidou D, Settas L. Early detection of cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography: Relationship with neurohormonal activation and endothelial dysfunction. *The Journal of rheumatology*. 2010;37:993-999
13. Degano B, Sitbon O, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension and hiv infection. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2009;30:440-447
14. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delraissay JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of hiv-related pulmonary arterial hypertension in the current anti-retroviral therapy era. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177:108-113
15. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. *Chest*. 2012;142:448-456
16. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012;33:17-25
17. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. Portopulmonary hypertension: A report from the us-based reveal registry. *Chest*. 2012;141:906-915
18. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJ. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: The euro heart survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93:682-687
19. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, Farias A, Tsutsui J, Terra-Filho M, Humbert M, Souza R. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009;119:1518-1523
20. dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, Humbert M, Souza R. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:715-720
21. Mauad T, Pozzan G, Lancas T, Overbeek MJ, Souza R, Jardim C, Dolhnikoff M, Mello G, Pires-Neto RC, Bernardi Fdel C, Grunberg K. Immunopathological aspects of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *The Journal of infection*. 2014;68:90-98
22. Fernandes CJ, Dias BA, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza S, Suesada M, Breda AP, Souza R. The role of target therapies in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141:923-928
23. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchekrakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jais X, Dartevelle P, Maitre S, Capron F, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease: Clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine*. 2008;87:220-233
24. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon

- O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *The European respiratory journal*. 2009;33:189-200
25. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin*. 2012;8:447-459
26. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie N, Ghio S, Gibbs JS, Martinez F, Semigran M, Simonneau G, Wells A, Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:D100-108
27. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachiery JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:D109-116
28. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:564-567
29. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C, Group C-S. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369:319-329

**Artigo**

## **Visão geral do diagnóstico e identificação de pacientes de risco** Overview of the diagnosis and identification of at-risk populations

*Carolina Montemór Soares Messina<sup>1</sup>, Angelo Xerez Cepêda Fonseca<sup>2</sup>, Jaquelina Sonoe Ota Arakaki<sup>3</sup>*

### **Resumo**

A hipertensão pulmonar é um estado hemodinâmico e fisiopatológico que pode ser encontrado em diversas condições clínicas e quando presente, está associada ao aumento da morbimortalidade. Somados à etiologia diversa estão os achados clínicos inespecíficos. Esses dois aspectos contribuem para o atraso no diagnóstico e, por conseguinte, no início do tratamento.

Daí a importância da sistematização da avaliação diagnóstica aliada à suspeição clínica na investigação de dispneia, sobretudo nas populações de risco, visando o diagnóstico etiológico correto e a instituição de medidas terapêuticas adequadas.

O seguimento desses pacientes deverá ser feito também de forma sistemática, associado a ferramentas complementares que permitam a avaliação adequada da gravidade da doença.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar, hipertensão arterial pulmonar, dispneia, cateterismo cardíaco direito.

### **Abstract**

Pulmonary hypertension is a hemodynamic and pathophysiological state that can be found in various clinical conditions and is associated with increased morbidity and mortality. As symptoms are nonspecific and the condition is uncommon, usually the diagnosis is delayed and, consequently, the start of treatment.

Hence, the importance of systematization of diagnostic evaluation combined with clinical suspicion in dyspnea research, especially in at-risk populations, in order to achieve the correct etiologic diagnosis and institution of appropriate therapeutic measures.

The follow-up of these patients also should be done systematically, together with complementary tools that allow the proper assessment of disease severity.

Key words: Pulmonary hypertension; pulmonary arterial hypertension; dyspnea; right heart catheterization.

1. Pós-graduanda do grupo de Circulação Pulmonar da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP/EPM

2. Pós-graduando do grupo de Circulação Pulmonar da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP/EPM

3. Coordenadora do grupo de Circulação Pulmonar da UNIFESP/EPM

**Endereço para correspondência:** Rua Prof. Francisco de Castro, 54; CEP 04050-060; São Paulo - SP

**Email:** carolinamessina@hotmail.com

## Considerações iniciais

A hipertensão pulmonar (HP) é caracterizada por um estado hemodinâmico e fisiopatológico encontrado em diferentes condições clínicas, geralmente associada ao aumento da morbimortalidade.<sup>1</sup>

Frente à gravidade da HP, estudos visam estabelecer algoritmos de investigação diagnóstica de HP, uma vez que se identificada precocemente, permitiriam o início de terapia específica, buscando melhora hemodinâmica, da tolerância ao esforço, da qualidade de vida e possivelmente da sobrevida.<sup>1</sup>

## Classificação

A HP é classificada em cinco grupos<sup>1</sup>, conforme revisão discutida no 5º Simpósio Mundial realizado em Nice, na França (tabela 1).

O grupo 1 é o da hipertensão arterial pulmonar (HAP), nele estão agrupadas diferentes doenças que compartilham características clínicas, fisiopatológicas e histológicas em comum. A HAP é caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar e consequente elevação da pressão nas artérias pulmonares, podendo evoluir com limitação aos esforços, falência ventricular direita e óbito. É constituído pela HAP idiopática, hereditária, induzida por drogas ou toxinas e associada a outras condições clínicas. (Tabela 1).

O grupo 2 agrega as doenças do coração esquerdo como causa da HP, o grupo 3 as doenças pulmonares e/ou hipóxia, o grupo 4 é associado ao tromboembolismo pulmonar crônico e o grupo 5 engloba doenças com mecanismos incertos ou multifatoriais envolvidos na gênese da HP.<sup>2</sup>

## Investigação diagnóstica

Os sinais e sintomas dos pacientes com HP são decorrentes da diminuição acentuada da rede vascular pulmonar e do baixo débito cardíaco (DC). Com a evolução da doença, os sintomas relacionados à incapacidade em aumentar o DC dominam o quadro clínico: fadiga crônica, letargia, dispneia, tontura e síncope, em geral ao exercício. Dor torácica, notadamente ao esforço, pode estar presente, seja pela dilatação do tronco da artéria pulmonar e/ou isquemia do ventrículo direito (VD).<sup>3,4,5</sup>

Ao exame físico evidencia-se hipersonoridade de segunda bulha no foco pulmonar, que pode estar desdobrada. Distensão jugular, hepatomegalia, edema periférico e ascite são observados em estágios avançados da doença.<sup>6</sup>

A hipertensão pulmonar deve ser suspeitada em qualquer indivíduo com dispneia não explicada ao esforço, síncope e/ou sinais de disfunção ventricular direita ou incidental. Já a investigação diagnóstica deve ser direcionada aos grupos de pacientes com risco bem definido de desenvolver HP, uma vez que a baixa prevalência dessa condição aliada a apresentação clínica inespecífica e etiologia multifatorial, não tornam factível uma investigação mais ampla.<sup>7,8</sup>

Dentre os indivíduos com risco aumentado de desenvolvimento de HP podem-se destacar as seguintes

**Tabela 1.** H Classificação da hipertensão pulmonar (Modificado do Consenso Europeu, 2013)

<b>1. Hipertensão arterial pulmonar</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Idiopática</li> <li>2. Hereditária</li> <li>3. Induzida por droga e toxina</li> <li>4. Associada a:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Doença do colágeno</li> <li>2. Infecção pelo HIV</li> <li>3. Hipertensão portal</li> <li>4. Cardiopatia congênita</li> <li>5. Esquistossomose</li> </ol> </li> <li>5. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido</li> </ol>
<b>1'. Hipertensão pulmonar por doença pulmonar venooclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar</b>
<b>2. Hipertensão pulmonar por doença cardíaca E</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disfunção sistólica</li> <li>2. Disfunção diastólica</li> <li>3. Valvulopatia</li> </ol>
<b>3. Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipoxemia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Doença pulmonar obstrutiva crônica</li> <li>2. Doenças pulmonares intersticiais</li> <li>3. Outras doenças pulmonares com restrição e obstrução</li> <li>4. Distúrbios do sono</li> <li>5. Hipoventilação alveolar</li> <li>6. Exposição crônica a altas altitudes</li> <li>7. Anormalidades de desenvolvimento</li> </ol>
<b>4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica</b>
<b>5. Hipertensão pulmonar multifatorial</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Distúrbios hematológicos: anemia hemolítica crônica doenças mieloproliferativas, esplenectomia</li> <li>2. Distúrbios sistêmicos: sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose</li> <li>3. Distúrbios metabólicos: doença de depósito de glicogênio, doença de Gaucher, distúrbios da tireoide</li> <li>4. Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica em diálise</li> </ol>



condições: mutação no gene BMP2 ou parentes de primeiro grau/história familiar da doença (20% de chance de desenvolver HAP, pois há transmissão autossômica dominante); esclerose sistêmica (prevalência de 8-12% de HAP); infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (0,5% de prevalência de HAP); hipertensão portal (prevalência de 4% de HAP em candidatos ao transplante hepático); uso prévio de anorexígenos (principalmente a fenfluramina por tempo maior do que três meses); cardiopatia congênita com desvio de fluxo (alta probabilidade de Síndrome de Eisenmenger, sobretudo na persistência no canal arterial e na comunicação interventricular); esquistossomose (é potencialmente a causa mais prevalente de HP no mundo; 10% desenvolvem a forma hepatoesplênica e desses, 5% evoluem com HAP) e a tromboembolia pulmonar aguda prévia (3,8% de risco de evoluir com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica)<sup>7,8</sup>

cada um deles.

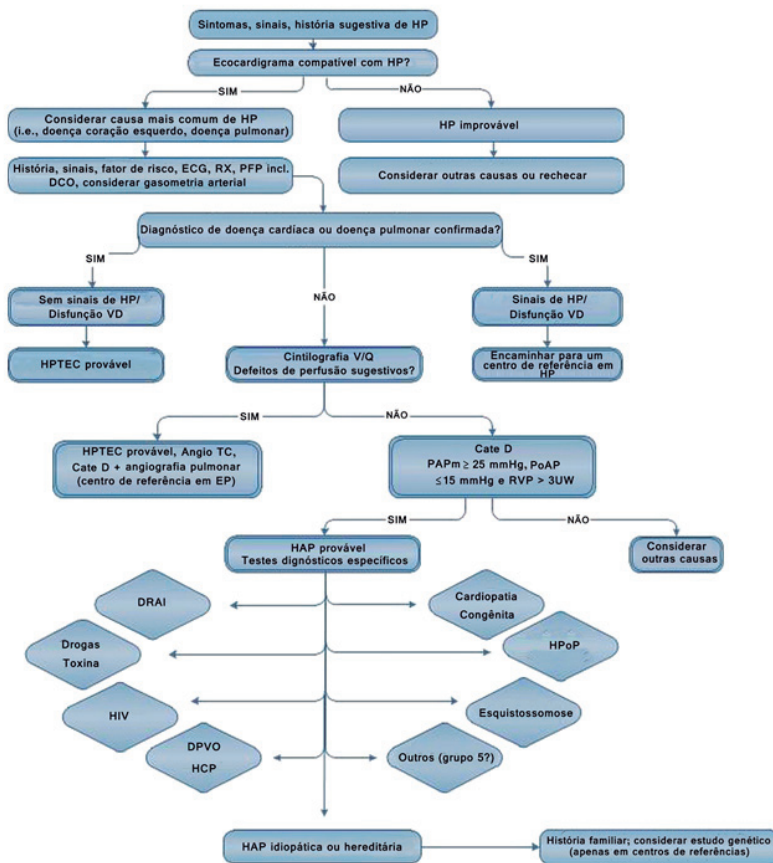
**Eletrocardiograma:** baixa acurácia diagnóstica. Podem estar presentes a onda P pulmonale em DII, relação das ondas R/S > 1 em VI, sinais de hipertrofia ventricular direita, bloqueio de ramo direito, desvio do eixo QRS para a direita e alterações de repolarização ventricular. As arritmias supraventriculares (fibrilação e flutter atrial) podem ser observadas em estágios avançados da doença. O exame pode apresentar-se sem alterações em até 13% dos casos.<sup>6,9</sup>

**Radiograma de tórax:** também é um exame com baixa acurácia. Visibiliza-se principalmente o alargamento dos hilos pulmonares secundário à dilatação das artérias pulmonares, sobretudo na HAP associada à cardiopatia congênita e à esquistossomose. Aumento das câmaras cardíacas direitas e pobreza vascular periférica também são observados. Permite ainda a avaliação do parênquima pulmonar. Não há correlação entre as anormalidades encontradas e a gravidade da doença.<sup>6</sup>

**Ecodopplercardiograma trans-torácico (ECOTT):** é o principal exame de triagem utilizado na suspeita de HP. Permite avaliar a presença de outras causas da doença, como disfunção de câmaras esquerdas, valvares e cardiopatias congênitas. As principais limitações ao método são a variabilidade interobservador e a janela torácica inadequada por alterações anatômicas de alguns pacientes.

É possível estimar o valor da pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) por meio da velocidade de refluxo da tricúspide (VRT). Utiliza-se a equação de Bernoulli modificada:  $PSAP = 4 \times (VRT)^2 + PAD$ . A PAD (pressão do átrio direito) é obtida por meio da observação do colapso da veia cava inferior na inspiração, variando de 5 a 15 mmHg.

O consenso da Sociedade Europeia de Pneumologia e Cardiologia sugere valores empíricos para definir, mediante os achados ao ECOTT, se o diagnóstico de HP é improvável, possível ou provável. (Tabela 2)



**Figura 1.** Algoritmo de investigação diagnóstica de hipertensão pulmonar. HP: hipertensão pulmonar; ECG: eletrocardiograma; RX: RX de tórax; PFP: prova de função pulmonar; DCO: difusão de monóxido de carbono; VD: ventrículo direito; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; V/Q: ventilação/perfusão; TC: tomografia computadorizada; EP: endarterectomia pulmonar; DRAI: doença reumática autoimune; DPVO: doença pulmonar venooclusiva; HCP: hemangiomasose capilar pulmonar; HPoP: hipertensão portopulmonar. (Modificado do Consenso Europeu, 2013)

Para a investigação da HP, vários exames podem ser utilizados, diferindo quanto à sensibilidade e especificidade dos mesmos.<sup>9</sup> Vale salientar que esta sequência nos auxilia no raciocínio diagnóstico, mas a investigação deverá ser individualizada, caso a caso, na dependência da suspeita clínica. A seguir abordaremos sucintamente

**Tabela 2.** Critérios sugestivos de hipertensão pulmonar ao ecocardiograma (Consenso Europeu, 2008).

VRT (m/s)	Sinais indiretos HP	PAPs (mmHg)	Diagnóstico
≤ 2,8	Ausente	≤ 36	Improvável
≤ 2,8	Presente	≤ 36	Possível
2,9 a 3,4	Ausente	37 a 50	Possível
> 3,4	Ausente ou Presente	>50	Provável



Além do papel no diagnóstico, o ecocardiograma fornece informações sobre a gravidade da doença: a presença de derrame pericárdico e sinais de disfunção ventricular direita, como a excursão sistólica do anel tricúspide: TAPSE (*tricuspid anular plane systolic excursion*), que calcula a medida do deslocamento do anel da válvula tricúspide em relação ao ápice do VD. Quando  $< 1,8\text{cm}$  tem boa acurácia para a detecção de disfunção do VD e como marcador prognóstico, uma vez que encerra menor sobrevida a esses indivíduos.

Ao ser comparado com o exame diagnóstico padrão ouro, o cateterismo cardíaco direito, observou-se diferença significativa nas estimativas de PAD e PSAP. Dessa sorte, os valores da PSAP ao ecocardiograma não devem ser utilizados como diagnóstico definitivo, apenas como triagem.<sup>10</sup>

**Testes de função pulmonar:** a avaliação da função pulmonar em repouso (espirometria, pletismografia e capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DCO)) e a análise de gases arteriais mostra-se valiosa na identificação e quantificação do dano funcional associados às doenças parenquimatosas subjacentes à HP, como a doença pulmonar obstrutiva crônica ou as doenças pulmonares parenquimatosas difusas. Entretanto, salientamos que algumas alterações são frequentemente observadas na HAP: distúrbio ventilatório restritivo (pela hipertrofia e dilatação ventricular direita, além da diminuição da complacência vascular pulmonar), obstrutivo (por dilatação vascular e compressão brônquica extrínseca), redução da DCO e alterações das trocas gasosas, com hipoxemia e hipocapnia.<sup>11</sup>

**Polissonografia:** indicada em casos com alta suspeita de síndrome da apneia e hipopneia do sono (SAHOS), após investigação inicial de sinais e sintomas e aplicação de questionários específicos.<sup>12</sup> Estima-se que 21 a 41% dos pacientes com SAHOS tem HP, geralmente leve e provavelmente secundária à hipoxemia recorrente. Pode haver melhora com o tratamento com pressão positiva nas vias aéreas.

**Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão:** a principal indicação é para a investigação de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). Quando normal exclui o diagnóstico. As falhas de perfusão segmentares, sobretudo periféricas ou lobares com a ventilação preservada são sugestivas de HPTEC.

Porém na presença de perfusão heterogênea ou mesmo áreas de hipoperfusão subsegmentares, deve-se pensar nos seguintes diagnósticos diferenciais: doença venooclusiva pulmonar, vasculites pulmonares e mediatite fibrosante.<sup>13,14</sup>

A investigação de HPTEC deve ser feita em todos os pacientes, mesmo naqueles com ausência de história clínica prévia de TEP agudo ou TVP (trombose venosa profunda) ou com outros fatores de risco que justifiquem

a HP, uma vez que é uma causa passível de cura após a cirurgia de tromboendarterectomia pulmonar.<sup>8</sup>

**Tomografia de tórax:** permite a avaliação tanto da circulação pulmonar quanto do parênquima pulmonar. As alterações mais comumente encontradas são: diâmetro do tronco da artéria pulmonar  $> 29\text{ mm}$ , relação entre o tronco da pulmonar e aorta ascendente  $> 1$ , tais achados tem menor acurácia na HP associada a doenças parenquimatosas difusas. Outros sinais encontrados são: dilatação das câmaras cardíacas direitas, hipertrofia do VD e abaulamento sistólico do septo interventricular para a esquerda. A angiotomografia de tórax tem papel complementar na avaliação do HPTEC, principalmente na avaliação da indicação de tratamento cirúrgico.

**Ressonância magnética:** atualmente é considerada a melhor técnica não invasiva para avaliar o VD de forma tridimensional e visualizar sua morfologia. Fornece medidas dos volumes ventriculares, massa ventricular, configuração do septo interventricular, função diastólica e contratilidade. A avaliação da circulação pulmonar permite medidas de fluxo sanguíneo e distensibilidade da artéria pulmonar.<sup>6</sup>

**Exames laboratoriais:** são importantes para o reconhecimento de doenças associadas a HAP. Incluem-se: sorologias para HIV, hepatites B e C, função tireoideana e pesquisa de anticorpos para doenças reumáticas autoimunes (fator antinuclear e fator reumatoide; caso positivos, complementar o painel com anticentrômero, anti-DNA).

O peptídeo natriurético cerebral fração N-terminal (*NT-proBNP*) induz vasodilatação e natriurese e é liberado pelas células miocárdicas em resposta ao estresse da parede. É uma ferramenta laboratorial que permite a monitorização da falência do VD na HP, uma vez que o aumento de seus valores é diretamente proporcional ao grau de disfunção do mesmo. Possui correlação positiva com as alterações hemodinâmicas da PAPm, PAD, PD2VD (pressão diastólica final do VD) e da RVP; e correlação negativa com valores do DC. É considerado como um preditor independente de mortalidade na HAP idiopática.<sup>1</sup>

A pesquisa de esquistossomose deve ser feita em áreas endêmicas ou em indivíduos migrantes de tais regiões. A avaliação é feita por meio de: i) exame protoparasitológico de fezes em três amostras; ii) biópsia de válvula retal e iii) ultrassonografia de abdome. A presença de fibrose periportal associada ou não ao aumento do lobo esquerdo e circulação colateral corroboram o diagnóstico presuntivo da esquistossomose como causa da HAP.<sup>6</sup>

O diagnóstico de HP é confirmado de maneira definitiva pelo estudo hemodinâmico invasivo da circulação pulmonar, por meio do cateterismo cardíaco direito (CAT D). A HP é consensualmente definida quando a pressão média de artéria pulmonar (PAPm) for  $\geq 25\text{mmHg}$ . Quando a pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP)  $\leq$

15mmHg, caracteriza-se o padrão pré-capilar (componente arterial) e se a PoAP > 15mmHg define-se o padrão pós-capilar (componente venocapilar). Neste último componente é preciso determinar o gradiente transpulmonar (GTP), calculado pela diferença entre a PAPm e a PoAP. Se o GTP  $\leq$  12mmHg o aumento da PAPm é dito passivo, ou seja, causado exclusivamente pelo componente cardíaco, pós-capilar. Quando o GTP > 12mmHg o aumento da PAPm é desproporcional ao aumento da pressão no VE, indicando a presença de remodelamento vascular pulmonar ou outra causa associada para esse aumento. No último encontro mundial, em Nice, foi acrescentado o gradiente diastólico pulmonar (GDP), que representa a diferença entre a PAPd (pressão diastólica da AP) e a PoAP. Se GDP  $\leq$  7 mmHg considera-se HP passiva e, se GDP > 7mmHg, reativa ou mista.<sup>7,9</sup>

Uma etapa fundamental na avaliação hemodinâmica inicial dos pacientes com HAP idiopática, hereditária e induzida por anorexígenos, é o teste de resposta aguda com vasodilatador. O teste de vasorreatividade aguda é realizado com óxido nítrico, prostaciclina ou adenosina. A resposta é considerada positiva quando há redução na PAPm de pelo menos 10 mmHg e para valores  $\leq$  40 mmHg e manutenção ou aumento do DC. O subgrupo de pacientes respondedores ao teste pode se beneficiar do tratamento com bloqueadores de canal de cálcio e apresentam excelente prognóstico quando comparados aos não respondedores. Devem ser reavaliados periodicamente, caso a melhora hemodinâmica não se mantenha, o tratamento específico com vasodilatores e antiproliferativos será instituído.<sup>15</sup>

## Condições específicas

**Portadores de mutação no gene BMPR2 e HAP hereditária:** os consensos atuais recomendam a realização de ECOTT precoce. Se alteração sugestiva de HP, ponderar o estudo hemodinâmico invasivo para avaliar a indicação de prescrição de terapia com vasodilatador específico para os pacientes sintomáticos. Alguns especialistas recomendam o aconselhamento genético familiar para a detecção da mutação.<sup>1,7</sup>

**Portadores de esclerose sistêmica (ES) e sobreposição ES + outra doença reumática:** os consensos atuais recomendam triagem anual da HAP com ECOTT para todos os indivíduos.<sup>7</sup> O estudo DETECT empregou um algoritmo que incorporou PFP (DLCO < 60%), biomarcadores, características clínicas (história clínica > 3 anos) e achados ao eletrocardiograma para gerar um escore de risco para determinar a necessidade de ECOTT e posterior realização de CAT D para a população de ES.<sup>16</sup>

**Portadores de hipertensão portal:** se for candidato ao transplante hepático, realizar ECOTT de triagem e caso apresente sinais de HP, o CAT D está indicado;<sup>1,7,17</sup>

**Portadores de cardiopatia congênita com shunt:** realizar ECOTT e CAT D no momento do diagnóstico e considerar o reparo do defeito cardíaco na presença de shunt significativo esquerda-direita;<sup>1,7</sup>

**Portadores de HIV e anorexígenos:** realizar ECOTT se apresentar dispneia inexplicada não sendo indicado o rastreamento de HP em assintomáticos, visto a prevalência baixa nesta população;<sup>7</sup>

**Portadores de anemia falciforme:** realizar precocemente ECOTT.<sup>7</sup> Alguns autores recomendam a associar NT-próBNP e teste de caminhada em 6 minutos à avaliação de triagem com intuito de aumentar o valor preditivo positivo. A etiologia desta HP geralmente é multifatorial (embolia crônica, esplenectomia, índice cardíaco elevado, doença do coração esquerdo e hiperviscosidade), sendo a avaliação adequada necessária para definição terapêutica.<sup>1,7,18</sup>

## Perspectivas futuras

Dois exames merecem destaque na investigação de HP: teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e cateterismo cardíaco direito de esforço (CAT de esforço).

A principal indicação do TECP é para elucidação dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos em pacientes com dispneia de origem indeterminada. Desta forma, há uma fundamentação para a sua utilização no rastreamento da HAP em populações com risco aumentado para o seu desenvolvimento.<sup>19,20</sup>

No CAT de esforço, o indivíduo é submetido ao exame em repouso seguido de exercício em cicloergômetro. A elevação da PAPm ( $\geq$  25 mmHg) e da PoAP ( $\geq$  15 mmHg) poderiam indicar HP oculta e disfunção diastólica de VE, respectivamente. No entanto, ainda são necessários mais estudos para validar se esses achados de doença precoce têm implicações no prognóstico e terapêutica; além de estabelecer uma padronização no esforço aplicado, além da falta de definição de hipertensão pulmonar induzida ao esforço.<sup>7</sup>

## Conclusão

A HAP é um estado hemodinâmico e fisiopatológico que pode ser encontrado em diversas condições clínicas.<sup>1</sup> A manifestação clínica é progressiva e inespecífica, fato que promove o atraso no diagnóstico e confere maior gravidade à época do mesmo. Um protocolo de investigação diagnóstica bem estruturado é fundamental para a elucidação etiológica correta.

Os pacientes devem ser acompanhados em centros de referência. Os esforços na busca de exames de triagem que permitam o diagnóstico precoce e, consequentemente, o tratamento em fases iniciais da doença, devem ser continuados, sobretudo, nas populações de maior risco.

## Referências

1. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT); Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219-63.
2. Souza R. Classificação diagnóstica da hipertensão pulmonar. In: Yoo HHB, Arakaki JSO, Souza R. Hipertensão pulmonar 2. São Paulo: Editora Atheneu; 2011. p. 1-9.
3. Ramos RP, Ferreira EVM, Arakaki JSO. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *Pneumol Paulista*. 2009;22 n7:20-25
4. Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician*. 2001;63:1789-1798.
5. McGonn MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22(3):493-508.
6. Treptow E, Ramos RP, Arakaki JSO. Avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. In: Yoo HHB, Arakaki JSO, Souza R. Hipertensão pulmonar 2. São Paulo: Editora Atheneu; 2011. p. 11-18.
7. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:D42-50.
8. Schwaiger JP, Khanna D, Coghlan JG. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev*. 2013; 22:515-25.
9. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):795-811.
10. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(7):615-21.
11. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):1028-35.
12. Atwood CW, Jr, McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004 Jul; 126 (1 Suppl):72S-7S.
13. Nistal MA, Martin MT. Imaging tests in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2009 Jun; 45 Suppl 6:21-9.
14. Pepke-Zaba J. Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art. *Eur Respir Rev* 2010 Mar 1; 19 (115):55-8.
15. Rich S, Kaufmann E, Levy OS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
16. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2013;00:1-10.
17. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502-1510.
18. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 44-53.
19. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun X-G, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO2 abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005;127(5):1637-46.
20. Ferreira EVM, Ota-Arakaki JS, Ramos RP, et al. Optimizing the evaluation of excess exercise ventilation for prognosis assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Nov;21(11):1409-19.

Artigo

## Ecocardiografia na triagem e seguimento da hipertensão pulmonar Echocardiography in screening and follow up in pulmonary hypertension

Márcia Castier Bueno<sup>1</sup>, Marcos Paulo Lacerda Bernardo<sup>2</sup>, Angelo Antunes Salgado<sup>3</sup>

### Resumo

O ecocardiograma é principal exame de triagem dos pacientes com hipertensão pulmonar por ser de fácil acesso, não invasivo, permitindo a estimativa das pressões arteriais pulmonares, avaliação das repercussões sobre o ventrículo direito, bem como detectar possíveis etiologias para hipertensão pulmonar. Parâmetros obtidos da hemodinâmica pulmonar pelo ecocardiograma ajudam na diferenciação etiológica, bem como podem servir de dados prognósticos.

Novas tecnologias vêm sendo incorporadas na realização de ecocardiograma. A análise dos volumes do VD, bem como sua fração de ejeção pelo ecocardiograma tridimensional é promissora. A análise do Strain longitudinal do ventrículo direito tem sido uma ferramenta útil na avaliação da função.

O uso do ecocardiograma é ferramenta importante nos pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar, tendo papel no diagnóstico, avaliação etiológica, bem como determinação de suas complicações sobre o ventrículo direito.

Descritores: Ecocardiograma, hipertensão pulmonar, pressões arteriais pulmonares, Strain.

### Abstract

Echocardiogram is the main screening test for patients with pulmonary hypertension being widely available, non invasive, allowing pulmonary arterial pressure estimation, evaluation of right ventricle repercussions, as well as detect possible etiologies for pulmonary hypertension. Parameters obtained from pulmonary hemodynamics by echocardiogram aid in etiological differentiation, as well as serve as prognostic data.

New Technologies are being incorporated in echocardiogram. Analysis of right ventricle volumes, and ejection fraction by three-dimensional echocardiogram is promising. Right ventricle longitudinal Strain analysis is a good tool for function evaluation.

Echocardiogram uses is an important tool for patients with pulmonary hypertension suspicion, used for diagnosis, etiological evaluation, as well as in determination of right ventricle complications.

Keywords: Echocardiogram, pulmonary hypertension, pulmonary artery pressures, Strain.

1. Professora associada de Cardiologia – UERJ. Médica do Serviço de Cardiologia do HUPE – Chefe do Setor de Ecocardiografia

2. Mestrando do programa de pós graduação em Ciências Médicas da UERJ

3. Médico do Serviço de Cardiologia do HUPE – Setor de Ecocardiografia – UERJ. Mestre em Cardiologia FCM-UERJ

**Endereço para correspondência:** Márcia Castier Bueno: Boulevard 28 de setembro, 77 – Vila Isabel, Rio de Janeiro

**Email:** castier@globo.com

## Introdução

Pacientes com queixas de dispneia aos esforços, dor precordial, tontura e/ou síncope e sinais de insuficiência cardíaca direita sem causa evidente, devem ser avaliados para pesquisa de HP.

Vários são os exames complementares que podem ser utilizados para avaliação inicial desses pacientes, entre os quais o eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma transtorácico, teste de função pulmonar, tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e angiografia pulmonar.<sup>1</sup>

O ecocardiograma é o principal exame utilizado para triagem de HP por ser de fácil acesso, não invasivo, permitindo a realização de estimativa das pressões arteriais pulmonares, a avaliação das repercussões sobre o ventrículo direito, bem como detectar possíveis etiologias para a HP (cardiopatias congênicas e patologias do coração esquerdo).

### Avaliação das pressões arteriais pulmonares

O ecocardiograma com Doppler promove uma estimativa confiável da pressão arterial pulmonar: na ausência de obstrução ao fluxo pulmonar, a velocidade de pico da regurgitação tricúspide (RT) e o tempo de aceleração do fluxo na artéria pulmonar se correlacionam com a pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) e PMAP, respectivamente. A PSAP é considerada igual a pressão sistólica no ventrículo direito (VD) na ausência de estenose valvar pulmonar ou obstrução na via de saída do VD. A pressão sistólica no VD pode ser determinada pela soma da pressão atrial direita (PAD), com o gradiente de pressão entre as cavidades direitas, calculada usando a fórmula de Bernoulli modificada: Gradiente de pressão =  $4 \times \text{Velocidade máxima (Vmax)}^2$  da RT. Para aumentar a acurácia do ecocardiograma e limitar a dependência de ângulo do fluxo, o jato da RT deve ser avaliado em múltiplas incidências para o VD. Entretanto, em pacientes com RT grave com fluxo laminar, o pico da velocidade não reflete o gradiente entre o AD e VD devido à equalização precoce das pressões.<sup>2</sup>

HP provável	Vmax regurgitação tricúspide > 3,4 m/s
HP possível	Vmax RT 2,9 – 3,4 m/s
	Vmax RT menor ou igual a 2,8 m/s + fatores de risco ecocardiográficos*

\*Fatores de risco ecocardiográficos: Dilatação de cavidades direitas (AD e/ou VD), aumento da velocidade da regurgitação pulmonar, tempo de aceleração na artéria pulmonar <105 ms, TAPSE <20 ms, "D-Shaped" septo interventricular.  
Fonte: Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30:2493-537.

Nesses casos, o pico precoce da velocidade e a velocidade diastólica final da regurgitação pulmonar (RP) podem promover estimativa da PMAP e da pressão diastólica da artéria pulmonar (PDAP), respectivamente. Quando presente a RP é caracterizada por uma ascensão rápida da velocidade do fluxo após o fechamento da valva pulmonar e uma desaceleração gradual até a próxima abertura. O pico da velocidade da RP pode estimar a PMAP usando a equação:  $PMAP = 4 \times V_{max}^2 RP + PAD$ , enquanto a velocidade diastólica final da RP permite o cálculo da PDAP, usando a equação:  $PDAP = 4 \times \text{Velocidade diastólica final da RP}^2 + PAD$ .<sup>2</sup>

A estimativa da pressão atrial direita (PAD) é avaliada pelo ecocardiograma, na incidência subcostal, posicionando o feixe de ultrassom perpendicularmente ao maior eixo da veia cava inferior, podendo ser utilizado o modo-M para medida do seu diâmetro, bem como a variação do mesmo com a respiração. Combinando-se esses achados estima-se a pressão atrial direita da seguinte forma: diâmetro da veia cava inferior (VCI) menor que 2,1 cm associado ao colapso da VCI > 50%, PAD= 3mmHg (0-5mmHg). Diâmetro da VCI menor ou igual a 2,1 cm com colapso da VCI <50%, ou diâmetro de VCI >2,1 cm com colapso da VCI > 50%, PAD= 8mmHg (5-10mmHg). Diâmetro da VCI >2,1cm com colapso da VCI < 50%, PAD= 15mmHg.<sup>3</sup>

Outro parâmetro que pode ser utilizado na determinação de HP é tempo de aceleração do fluxo pulmonar (TAc), definido como tempo de intervalo entre o início do fluxo anterógrado na artéria pulmonar até o pico do fluxo, sendo esse valor inversamente proporcional às pressões pulmonares. Lanzarini et al, identificaram um TAc < 93ms em 67,4% dos pacientes com HP.<sup>4</sup>

A avaliação da resistência vascular pulmonar (RVP) é importante passo nos pacientes com HP. É útil na definição de hipertensão arterial pulmonar (HAP), bem como na avaliação de pacientes candidatos a transplante cardíaco. A determinação ecocardiográfica da RVP é controversa na literatura. Abbas et al. propuseram a estimativa da RVP através da seguinte fórmula:

### Velocidade da RT / Integral velocidade tempo do fluxo pulmonar x 10

O resultado dessa equação é expresso em unidades Wood. Quando maior ou igual a 2 indicam aumento da resistência vascular pulmonar.<sup>5</sup>

A pressão capilar pulmonar (PCP) é um parâmetro útil na discriminação entre HAP e HP secundária a patologias do ventrículo esquerdo. O valor da PCP na HAP é < 15mmHg, já na HP do grupo 2 é > 15mmHg. A PCP pode ser estimada pelo ecocardiograma através da análise do padrão do fluxo transmitral e da relação E/E'.



### Avaliação do ventrículo direito

Diferentes tipos de sobrecarga resultam em diferentes tipos de adaptação do VD. O VD se adapta melhor a sobrecarga de volume do que à sobrecarga de pressão. Em modelos experimentais de bandagem da artéria pulmonar, observa-se hipertrofia ventricular direita, leve dilatação do VD, com redução da capacidade de exercício físico, enquanto sobrecargas de volume levam a hipertrofia e dilatação grave com capacidade física preservada. A hipertrofia do VD é a primeira resposta adaptativa, podendo evoluir em fases subsequentes com dilatação e disfunção.<sup>6</sup>

A análise morfológica do VD pelo ecocardiograma é desafiante. O VD apresenta forma triangular em visão frontal e lateral, e em crescente no corte transverso. Pode ser dividido em via de entrada, ápice e infundíbulo. Em comparação ao ventrículo esquerdo, o VD é caracterizado por trabeculação proeminente, o que limita a acurácia do delineamento da borda endocárdica.<sup>7</sup>

A avaliação do VD deve ser realizada nas janelas apical 4 câmaras, apical 4 câmaras direcionado para o VD, paraesternal longitudinal e eixo curto, além da janela subcostal. A medida das dimensões do VD é melhor realizada na janela apical 4 câmaras direcionado para o VD. Deve-se ter cuidado na obtenção da imagem para avaliação do diâmetro máximo do VD. Obtêm-se as medidas da cavidade na porção basal, médio-cavitária e longitudinal.

Avalia-se também o diâmetro da via de saída do VD (VSVD) em sua porção proximal e distal, além do diâmetro do tronco pulmonar em sua porção proximal.

A espessura da parede do VD é medida na janela subcostal. Se >0,5cm indica hipertrofia.

A função sistólica do VD é analisada utilizando-se múltiplos parâmetros, incluindo a excursão sistólica do plano anular tricuspídeo (TAPSE), fração de alteração da área do VD (FAC), velocidade da onda S no anel tricuspídeo, fração de ejeção pelo ecocardiograma em 3D, Strain longitudinal, índice de performance miocárdica (índice de Tei).

O TAPSE é de fácil obtenção, medindo a excursão sistólica do anel tricuspídeo através do modo M na janela apical 4 câmaras. Apesar de refletir apenas o encurtamento longitudinal do VD, possui boa correlação com técnicas que estimam função sistólica global. Valores abaixo de 17 mm são considerados anormais.

O FAC é o percentual de variação das medidas da área do VD na diástole e na sístole vistas no corte apical 4 câmaras. Requer alguns cuidados, pois o ventrículo inteiro deve estar na imagem e as trabeculações devem ser excluídas do traçado. É obtida pela seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Área diastólica final} - \text{Área sistólica final}}{\text{Área diastólica final}}$$

Quando menor que 35% indica disfunção sistólica do VD.

A velocidade da onda S do Doppler tissular do anel tricuspídeo é fácil de medir, confiável e reproduzível, é obtido a partir do traçado de Doppler tissular do anel tricuspídeo lateral no corte apical de 4 câmaras. Possui boa correlação com outras medidas da função sistólica global. Deve-se ter o cuidado de alinhar o segmento basal e o anel com o cursor do Doppler para evitar erros. Se <9,5cm/seg é considerado anormal.<sup>8</sup>

O ecocardiograma tridimensional (ECO 3D) tem sido validado para medição dos volumes do VD e fração de ejeção do VD comparando-se favoravelmente à ressonância nuclear magnética. A grande vantagem do ECO 3D é ausência de necessidade de assumir formas geométricas para realização dos cálculos. Seu grande limitante é a janela acústica do paciente que precisa ser adequada para análise.<sup>9</sup>

Os parâmetros de deformação miocárdica (*Strain* e *strain rate*) são formas promissoras para acessar função global e regional do VD. Podem auxiliar na detecção de sinais precoces de disfunção do VD e permitir o acompanhamento de pacientes em tratamento. O *Strain* longitudinal do VD deve ser medido na janela apical 4 câmaras direcionada para o VD.<sup>10</sup>

O índice de Tei provê um índice global da função ventricular direita, sistólica e diastólica. Obtido a partir das medidas dos tempos de contração isovolumétrica (TCIV), relaxamento isovolumétrico (TRIV) e ejeção (TEj), com o seguinte cálculo:

$$\text{IPM} = \frac{(\text{TCIV} + \text{TRIV})}{(\text{TCIV} + \text{TRIV} + \text{TEj})}$$

Quando > 0,43 (através do fluxo) ou > 0,54 (através do Doppler tissular) indica disfunção ventricular direita. O inconveniente é que pode estar falsamente reduzido na presença de pressões elevadas de átrio direito.<sup>11</sup>

**Figura 1.** Avaliação da função do ventrículo direito. (A) Janela apical 4 câmaras direcionada para o VD. Avaliação da fração de alteração da área do VD. (B) Medida do TAPSE. (C) Avaliação do Strain longitudinal da parede livre do VD. (D) Doppler tissular do anel lateral tricuspídeo. Fonte: Mocerri P, Boudouy D, Cjiche O, et al. Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. Arch Cardiovasc Disease 2014;107, 261-271.

### Avaliação do coração esquerdo

O estudo do coração esquerdo permite caracterização das estruturas valvares, a avaliação das espessuras das paredes ventriculares, dimensões e morfologia das cavidades e a avaliação da função ventricular (sistólica e diastólica). Durante essa avaliação busca-se patologias que podem estar associadas à HP (valvopatia mitral e aórtica, disfunção sistólica e diastólica, etc).



A sobrecarga do VD pode levar ao deslocamento do septo interventricular levando ao aspecto em “D” do VE.<sup>12</sup>

Os shunts sistêmico-pulmonares devem ser sistematicamente excluídos, sendo útil em alguns casos a complementação de contraste venoso e efetuar ecocardiograma transesofágico.<sup>13</sup>

**Tabela 2** - Resumo dos valores limites para avaliação das dimensões e função do VD

Variável	Anormal
Diâmetro VD basal	>4,1cm
Diâmetro VD médio-cavitário	>3,5cm
Diâmetro VD longitudinal	>8,3cm
Diâmetro VSVD proximal	>3,3cm
Diâmetro VSVD distal	>2,7cm
Diâmetro tronco pulmonar	>2,8cm
TAPSE	<1,7cm
Velocidade da onda S	<9,5cm/s
FAC	<35%
Strain da parede livre do VD	>-20%
Índice de Tei (pelo Doppler pulsado)	>0,43

Fonte: Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J of the Am Soc of Echocard. 2015; 28: 1-53.

## Referências

- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107(2):216-23.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
- Rudski et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 2010; 23: 685-713.
- Lanzarini L, Fontana A, Campana C, Klersy C. Two simple echo-Doppler measurements can accurately identify pulmonary hypertension in the large majority of patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:745-54.
- Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, et al. A simple method for non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1021-7.
- Bartelds B, Borgdoff MA, Smit-van Oosten A, et al. Differential responses of the right ventricle to abnormal loading conditions in mice: pressure vs volume load. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1275-82.
- Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* 2006; 92(Suppl. 1):12-13.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J of the Am Soc of Echocard.* 2015; 28: 1-53.
- Valsangiacomo Buechel ER, Mertens L: Imaging th right heart: The use of integrated multimodality imaging. *Eur Heart J* 2012;33:949-960.
- Giusca S, Dambrauskaitė V, Scheurwegs C, D’Hooge J, Claus P, Herbots L. et al. Deformation imaging describes right ventricular function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring. *Heart* 2010;96:281-8.
- Moceri P, Baudouy D, Cjiche O, et al. Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. *Arch Cardiovasc Disease* 2014;107, 261-271.
- Bussadori CM, Di Salvo G, Pluchinotta FR, Piazza L, Gaio G, Russo MG, et al. Evaluation of right ventricular function in adults with congenital heart defects. *Ecocardiography*.2015;32(Suppl 1):538-52.
- Bussadori CM, Di Salvo G, Pluchinotta FR, Piazza L, Gaio G, Russo MG, et al. Evaluation of right ventricular function in adults with congenital heart defects. *Ecocardiography*.2015;32(Suppl 1):538-52.

**Artigo**

## **Investigação Hemodinâmica da Hipertensão Pulmonar** Hemodynamic investigation of pulmonary hypertension

*Márcio Macri Dias<sup>1</sup>, Rogério Rufino<sup>2</sup>, Esmeralci Ferreira<sup>3</sup>, Cláudia Henrique da Costa<sup>2</sup>, Verônica Silva Vilela<sup>4</sup>*

### **Resumo**

O maior conhecimento da fisiopatologia, prognóstico e tratamento das doenças vasculares e hipertensão arterial pulmonar (HAP) nos últimos anos em associação com novos e promissores tratamentos, ter aumentado o número de pacientes para o laboratório de cateterismo cardíaco ou serviços de hemodinâmica. O manejo dos pacientes com HAP, a correta realização das técnicas de cateterismo cardíaco direito, a qual é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de HAP, e a correta interpretação dos dados conseguidos são instrumentos úteis para o seguimento clínico. Logo é fortemente aconselhado que estas técnicas por cardiologistas intervencionistas e em laboratórios de cateterismo cardíaco. Este artigo apresenta uma atualização sobre o assunto.

Palavras chaves: cateterismo cardíaco, hipertensão arterial pulmonar, hemodinâmica

### **Abstract**

The great understanding of the pathophysiology, prognosis and treatment of vascular diseases and pulmonary artery hypertension (PAH) over the past years, in association with new promising treatments, increased the number of patients arriving at the cardiac catheterization laboratory (cath lab) or hemodynamic services. The management of such special group of patients as PAH, the correct accomplishment of the techniques of right heart catheterization, which remain the gold standard for diagnosing PAH, and accurate interpretation of collected data are useful tools to clinical follow up. Thereby, it is strongly advised that these techniques be acquired by all interventional cardiologists and in every cath lab. This article presents an update of this issue.

Keywords: cardiac catheterization, pulmonar arterial hypertension, hemodynamic

1. Médico Cardiologista Intervencionista dos Serviços de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista e Mestrando em Ciências Médicas do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ; Médico Cardiologista Intervencionista do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras – INC

2. Professor Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ

3. Professor Adjunto de Cardiologia e Coordenador do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ

4. Médica do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ

**Endereço para correspondência:** Avenida 28 de Setembro, 77 – 2º andar – Serviço de Pneumologia

Tel (fax): 21.2868-8248 – CEP: 20.551-030

**Email:** pneumo.uerj@gmail.com

## Introdução

Nos últimos anos houve um rápido progresso no entendimento e diagnóstico da hipertensão pulmonar (HP), incluindo fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Como tanto as doenças cardíacas como pulmonares podem causar o aumento da pressão arterial pulmonar (PAP), o cateterismo cardíaco passa a ser ferramenta de grande importância diagnóstica<sup>1</sup>.

As principais causas de HP são a insuficiência cardíaca esquerda e doença hipoxêmica crônicas. Por outro lado, a hipertensão pulmonar é a terceira causa de doença cardiovascular, atrás somente da doença arterial coronariana e hipertensão arterial sistêmica<sup>2</sup>.

Hemodinamicamente, a hipertensão arterial pulmonar é definida como um aumento da pressão média de artéria pulmonar (PAPm)  $\geq 25$ mmHg em repouso diagnosticada pelo cateterismo cardíaco<sup>3</sup>. Caracteristicamente, o comportamento da pressão pulmonar durante o exercício é incerto, dependendo da idade, grau de condicionamento físico, índice de massa corpórea, entre outros<sup>4</sup>. Portanto, a definição de hipertensão pulmonar como a PAPm  $> 30$ mmHg no exercício não apresenta suporte amplo na literatura<sup>5</sup>.

A hipertensão pulmonar pode ser encontrada em várias condições clínicas, classificadas em 6 grupos com diferentes achados patológicos, fisiopatológicos, prognósticos e terapêuticos. O subgrupo de HP conhecido como hipertensão arterial pulmonar (PAP, grupo 1) é uma condição clínica caracterizada pela presença de baixa pressão capilar pulmonar (pressão capilar encunhada  $\leq 15$ mmHg), na ausência de outras causas de HP pré-capilar (HP por doenças intersticiais, HP tromboembólica crônica ou doenças conectivas raras).

A HP é uma doença insidiosa e com alta morbimortalidade, que cursa com aumento progressivo da pressão arterial pulmonar, levando invariavelmente à insuficiência ventricular direita (IVD) e morte. De fato, a HP é uma doença da parede arterial, com obliteração e remodelamento, que afeta tanto os componentes fixos como pulsáteis da hemodinâmica pulmonar. O aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), a menor complacência vascular, a magnitude e sincronismo da onda de reflexão, consequente ao aumento da velocidade da onda de pulso, determinando sobrecarga hemodinâmica, hipertrofia, dilatação e falência do ventrículo direito (VD)<sup>6</sup>.

A manutenção do débito cardíaco, na vigência de sobrecarga de pressão depende de adaptação da função sistólica e das interações do VD-ventrículo esquerdo (VE). Finalmente, a exaustão dos mecanismos adaptativos, leva invariavelmente à IVD. Considerando que a IVD é um forte preditor de mortalidade<sup>7</sup> e que esta é sincrônica com a própria evolução anatomo-funcional da doença vascular pulmonar, é claro que a avaliação da função do

VD, circulação pulmonar e suas interações, será de grande utilidade no manejo clínico e diagnóstico dos pacientes com HP<sup>8</sup>.

## Parâmetros Hemodinâmicos Invasivos

O cateterismo cardíaco direito (CCD) continua sendo o padrão ouro no diagnóstico de HP, avaliando a gravidade da doença, determinação prognóstica e resposta terapêutica<sup>9-11</sup>.

Nunca esquecendo a gravidade dos pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar, que podem apresentar classes funcionais extremamente baixas, e as medidas de segurança no laboratório de hemodinâmica, o procedimento diagnóstico é considerado seguro, com mortalidade de 0,055% e morbidade de 1.1% em centros de referência<sup>9,10</sup>.

Considerando que a pressão intratorácica no fim da expiração é próxima à pressão atmosférica, é indicado que as medidas hemodinâmicas (VD, PAP, pressão capilar – Pcap, VE), sempre que possível, sejam realizadas no fim da expiração<sup>9,10</sup>.

A realização do cateterismo cardíaco dos pacientes com HP deve ser realizada no laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, onde estão disponíveis todos os recursos para o manejo de eventuais intercorrências e medidas de suporte avançado à vida (Figura 1).



Figura 1. Laboratório de hemodinâmica do Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE

## Protocolo de Cateterização Cardíaca Direita

É importante considerar cuidadosamente as indicações para cateterização cardíaca, assim como descobrir qualquer contraindicação. Classicamente, a única contraindicação absoluta a cateterização cardíaca é a recusa de um paciente mentalmente competente em consentir o

procedimento. Contudo, a experiência com pacientes com HP demonstra que são pacientes ansiosos pela realiza o do procedimento, por verem neste exame diagnóstico uma possibilidade de serem candidatos a novas terapias médicas e programas de dispensa o de medicamentos que possam melhorar a sua qualidade de vida. O operador deve julgar criteriosamente a condi o clínica de cada paciente em particular, visando evitar pacientes que nitidamente não suportarão o procedimento e, portanto, com maiores riscos de intercorrências<sup>9,10</sup>.

Uma longa lista de contraindica es relativas deve ser mantida em mente, devendo ser tomadas medidas que aumentem a segurança do procedimento. Por exemplo, a instabilidade elétrica ventricular dificulta   cateteriza o esquerda e pode interferir na interpreta o da ventriculografia. Portanto, a instabilidade ventricular deve ser suprimida medicamentosamente antes da realiza o do procedimento. A hipertensão aumenta a predisposi o   isquemia e edema pulmonar e deve ser controlada antes e durante o procedimento. Outras condi es que devem ser controladas antes da cateteriza o eletiva incluem estados febris, insuficiência ventricular esquerda descompensada, anemia, intoxica o digitálica e hipocalémia. A alergias ao contraste iodado   uma contraindica o relativa, mas a pr -medica o adequada pode reduzir substancialmente o risco de rea es adversas. Pacientes portadores de insuficiência renal ou an ricos, em tratamento conservador ou dial tico devem ser avaliados individualmente e, se necessário, o nefrologista deve ser consultado<sup>9,10</sup>.

Em rela o   anticoagula o,   importante distinguir a realizada com agentes orais da realizada com heparina e seus derivados. A heparina, utilizada rotineiramente no cateterismo cardíaco para prevenir a forma o de trombos durante a manipula o dos cateteres, pode ser revertida rapidamente se necessário (caso ocorra perfura o do cora o ou grandes vasos ou sangramento incontrolável no sítio de pun o). Já a anticoagula o com cum ricos, caso ocorram intercorrências, só pode ser revertida com o uso de plasma fresco, nem sempre rapidamente disponível no laboratório de hemodinâmica. Portanto, em pacientes cronicamente anticoagulados, recomenda-se a suspensão desses agentes previamente ao procedimento, com normaliza o do TAP (INR<2,0) e administra o de heparina a pacientes com alto risco tromboembólico (próteses valvares mecânicas, tromboembolismo pulmonar crônico, etc)<sup>9,10</sup>.

Uma boa história clínica   fundamental antes da entrada do paciente no laboratório de hemodinâmica.

Em fun o da grande diversidade de materiais disponíveis no mercado para a técnica de Seldinger (bainhas e válvulas unidirecionais), esta   a técnica dominante. Dessa forma, o procedimento pode ser realizado por diferentes sítios de pun o: femoral, braquial, jugu-

lar e radial. Cada sítio de pun o tem suas vantagens e desvantagens e deve ser escolhido de acordo com o objetivo do procedimento, condi es clínicas e anat micas do paciente. Os métodos não são excludentes, mas complementares<sup>9</sup>. Uma artéria pode ser puncionada em sítio radial, enquanto uma veia em sítio femoral durante o mesmo procedimento. Idealmente o intervencionista deve ser versado em todas as técnicas. No HUPE, salvo contraindica es, utilizamos a veia femoral para cateteriza o cardíaca direita e a artéria radial para cateteriza o esquerda. Assim, tornamos o procedimento totalmente ambulatorial, sendo o paciente liberado do hospital após poucas horas de observa o.

O cateter de Swan-Ganz, em diversos estudos clínicos,   considerado o padrão para a realiza o do cateterismo cardíaco no estudo hemodinâmico de pacientes com HP, teoricamente por apresentar balonete distal passível de direcionamento pelo fluxo e obten o da pressão de oclusão da artéria pulmonar<sup>9</sup>. A experiência na hemodinâmica do HUPE, entretanto, demonstra que nem sempre cateterizar a artéria pulmonar com o cateter de Swan-Ganz   tarefa simples. Os pacientes com hipertensão pulmonar apresentam artérias pulmonares com hipertrofia de suas camadas m dias, vasos pouco complacentes, aumento de cavidades direitas e baixo fluxo sang neo. Portanto, nem sempre este cateter pode ser direcionado pelo fluxo, e em muitos casos deixa de ser o cateter de ideal. Nesses casos, há a necessidade de manobras ativas e específicas com cateteres pré-moldados de lúmen único (cateteres de Courmand, MP, JR, entre outros) e guias específicas para a seletividade da circula o pulmonar (guias hidrofílicas e guias de troca)<sup>10</sup>.

Como a estratifica o inicial com ecocardiografia frequentemente sobrestima a PAPm, a etapa inicial do procedimento hemodinâmico envolve a determina o da real da HP<sup>9</sup>. O cateter escolhido   posicionado no tronco da artéria pulmonar, onde   realizada a medida direta de pressões. Em seguida,   feita a medida da pressão capilar pulmonar com a insufla o do balonete do cateter de Swan-Ganz (pressão de oclusão – POAP) ou através da cateteriza o direta seletiva com os cateteres de lúmen  nico (Pcap), preferencialmente na zona fisiológica 3, onde a pressão capilar excede a pressão alveolar<sup>10</sup>. Assim, pelo princípio dos vasos comunicantes, estima-se a pressão atrial esquerda. O valor normal da Pcap ou pressão diastólica final do VE   menor que 8 mmHg e não superior a 15 mmHg<sup>11,12</sup>.

Série de estudos hemodinâmicos conduzidos em pacientes com HP, avaliando a acurácia da Pcap em distinguir a hipertensão arterial pulmonar primária (HAP) da HP associada   disfun o ventricular esquerda, considerando a pressão diastólica final do VE (padrão ouro da pré-carga do VE), foi analisada<sup>12</sup>. Aproximadamente metade dos pacientes classificados como portadores de HAP, basean-

do-se na Pcap < 15 mmHg, na verdade apresentavam HP associada a disfunção de VE considerando a pressão diastólica final de VE < 15 mmHg. Portanto, em pacientes com perfil clínico compatível com disfunção de VE (> 65 anos, obesos, com síndrome plurimetabólica, doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes mellitus, aumento atrial esquerdo, hipertrofia de VE), a medida direta da pressão diastólica final do VE é recomendada, para confirmar o diagnóstico de HAP idiopática se a Pcap < 15 mmHg<sup>12</sup>.

Entre os parâmetros utilizados para avaliação hemodinâmica, o débito cardíaco (DC) e o índice cardíaco (IC) são tipicamente realizados por termodiluição ou pelo método de Fick. Os valores normais são de 4-8 l/min para o DC e 2,6-4,2 l/min para o IC. O IC  $\leq$  2 l/min apresentou valor prognóstico em pacientes com HAP. Da mesma forma, o volume sistólico indexado (VSI) também deve ser calculado, para avaliar o impacto da frequência cardíaca sobre o DC/IC. Um VSI aumentado, com o mesmo IC, sugere melhor *performance* do VD<sup>10,12</sup>.

A aferição do débito cardíaco tanto pela termodiluição como pelo método de Fick são teoricamente equivalentes. Entretanto, no cenário clínico, não existem técnicas infalíveis para aferição do DC. O método de termodiluição pode ser afetado por arritmias, defeitos cardíacos congênitos, regurgitação tricúspide (subestima o DC) ou baixo débito cardíaco (sobrestima o DC)<sup>13</sup>.

Pelas razões anteriormente expostas quanto a manipulação dos cateteres, no HUPE utilizamos o método de Fick, utilizando a diferença arteriovenosa ( $\Delta a - vO_2$ ) e o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) por normogramas (3,5 ml/Kg ou 125 ml/m<sup>2</sup>). O cálculo da diferença arteriovenosa requer a determinação simultânea do  $O_2$  arterial e venoso misto e, a partir destes valores, com demais medidas pressóricas e oximétricas, são calculados os parâmetros hemodinâmicos por tabelas de cálculos informatizadas. Ainda seguindo o protocolo, durante o procedimento é realizada uma corrida oximétrica, onde são colhidas oximetrias seletivas em todas as câmaras cardíacas, visando diagnosticar saltos oximétricos sugestivos de *shunts* arteriovenosos não conhecidos e que possam contribuir para a HP (CIA, CIV, fístulas)<sup>2</sup>.

## Teste de Vasoreatividade Pulmonar

O teste de vasoreatividade é indicado para detectar pacientes que podem ser tratados com altas doses de bloqueadores dos canais de cálcio ou inibidores da endotelina. A resposta positiva ao teste de vasoreatividade é definida como uma redução da PAPm  $\geq$  10 mmHg, com valor absoluto menor que 40 mmHg, com melhora ou manutenção do débito cardíaco<sup>14</sup>. O teste de vasoreatividade deve ser usado somente em centros referenciados usando óxido nítrico (via inalatória), epoprostenol (via venosa de administração), adenosina (via venosa de administração)

ou iloprost (via inalatório). No HUPE, em função da menor meia-vida, maior segurança e menor custo, utilizamos o óxido nítrico<sup>9,10</sup>.

Novos protocolos vêm demonstrando que os portadores de HP por esclerose sistêmica são pobres respondedores ao teste de vasoreatividade pulmonar, assim este foi retirado do estudo hemodinâmico destes pacientes no HUPE. Os pacientes portadores de HP por outras patologias continuam sendo submetidos ao teste<sup>9,10</sup>.

Em pacientes com fatores de risco para disfunção diastólica do VE, o teste de vasoreatividade pode levar ao aumento da pressão diastólica final do VE e da Pcap, resultando em edema agudo de pulmão. Um aumento dramático da onda v da Pcap durante teste de vasoreatividade alerta para tal possibilidade<sup>14</sup>.

Alguns pacientes com doença vascular inicial não são sintomáticos em repouso, mas têm sintomas em exercício. Esta observação levanta a possibilidade para o teste de exercício ou o teste de sobrecarga de volume durante a realização do cateterismo cardíaco direito. O protocolo de sobrecarga de volume não é padronizado, mas sugere-se um volume de 500-1000 ml, com avaliação a cada 250 ml. A prova de sobrecarga é interrompida quando a Pcap é > 18 mmHg ou surgem sintomas. Um aumento da Pcap > 15 mmHg em resposta ao exercício ou sobrecarga de volume sugere a presença de hipertensão venosa e IVE, condição com manejo completamente diferente da HP<sup>14,15</sup>.

O cálculo da resistência vascular pulmonar (RVP) é essencial no manejo de pacientes com HP. Entretanto, esta última também sofre influência da complacência (Cp) arterial, que está intimamente relacionada com a mortalidade. Uma aproximação da Cp é a razão do volume sistólico pela pressão de pulso<sup>16</sup>. Outras variáveis de mau prognóstico utilizadas na HP são: pressão atrial direita > 12 mmHg, IC  $\leq$  2 l/m<sup>2</sup>/min, saturação venosa mista < 63% e, no cateterismo em repouso, a impossibilidade de aumentar o DC e reduzir a RVP. A Cp < 0,81 ml/mmHg prediz uma sobrevida < 40% em 4 anos e uma Cp > 2 ml/mmHg prediz sobrevida de 100%<sup>17</sup>. A presença de angina e sintomas sincopais em resposta ao exercício também são fatores de pobre prognóstico.

## Protocolo para Teste de Vasoreatividade Pulmonar

O protocolo desta forma de cateterismo cardíaco direito envolve a atenção a todos os cuidados e pré-requisitos citados anteriormente para a realização geral dos cateterismos de câmaras cardíacas. O paciente é submetido ao cateterismo de câmaras direitas, com aferição das pressões cavitárias, saturação (buscado *shunts* cardíacos eventuais)<sup>18</sup>, aferição do débito cardíaco e resistências pulmonar e sistêmica. Quando passível de utilização, o cateter de Swan-Ganz (Figura 2) é avançado por uma



veia profunda (idealmente femoral ou jugular), seguindo o fluxo retrógrado e guiado por fluoroscopia. Progride até ser encunhado em artéria pulmonar, onde a pressão de oclusão fornece a pressão capilar pulmonar (Pcap)<sup>19</sup>. Para o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar idiopática, a Pcap deve ser menor ou igual a 15mmHg, portando excluindo patologias lado esquerdo do coração que cursam com hipertensão pulmonar (Quadro 1). Como citado anteriormente, idealmente, em pacientes selecionados, deve ser realizada a avaliação da pressão diastólica final do VE (PD2VE).

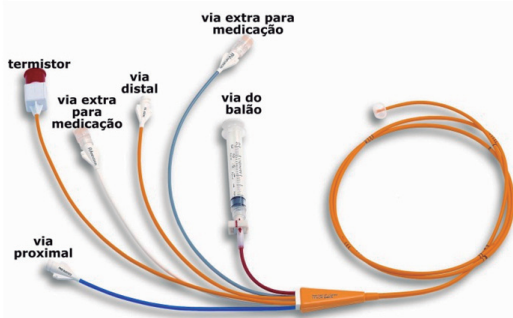


Figura 2. Cateter de Swan-Ganz

Quadro 1. Classificação hemodinâmica da hipertensão pulmonar

Classificação	Pressão Pulmonar Média (mmHg)	Índice de resistência (dyns.cm-5/m2)
Normal	<25	< 320
Leve Aumento	25-45	320 – 400
Moderado Aumento	46-65	400 – 640
Acentuado Aumento	>65	> 640

Após a primeira aferição de pressões e corrida oximétrica, o paciente é submetido à inalação de óxido nítrico por máscara na concentração de 10 a 20ppm durante 5 a 10 minutos. O óxido nítrico é o agente de escolha por ser um vasodilatador pulmonar de curta duração, ter baixo custo e ser seletivo para circulação pulmonar, evitando hipotensão arterial refratária durante o exame.

Os pacientes considerados respondedores agudos, com teste de reatividade pulmonar positivo ao óxido nítrico, são os que apresentam queda da pressão arterial média pulmonar maior ou igual a 10mmHg, mantendo o valor absoluto menor que 40mmHg, débito cardíaco inalterado ou aumentado e queda da resistência vascular pulmonar<sup>19</sup>. Esses são os que melhor respondem ao tratamento clínico medicamentoso<sup>19</sup>.

Após o procedimento diagnóstico, o paciente é retirado do laboratório de hemodinâmica, levado a leito específico para recuperação e quebra do jejum, com os cuidados citados anteriormente neste capítulo. Caso o paciente esteja estável clinicamente e tenham sido utilizados sítios de punção exclusivamente venosos, o procedimento pode ser administrado a nível ambulatorial e o paciente receber alta hospitalar.

Os pacientes que apresentem a pressão arterial

média entre 21 a 25 mmHg devem ser acompanhados mais estreitamente, especialmente, em grupos de risco, como nas doenças do tecido conjuntivo e nos casos de familiares com HP idiopática e HP hereditária<sup>20</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar do avanço dos métodos não invasivos, principalmente a ecocardiografia, o cateterismo cardíaco direito ainda é ferramenta de extrema importância no diagnóstico, manejo clínico e prognóstico dos pacientes com HP e deve ser realizado sempre que o paciente apresente condições clínicas adequadas.

Os pacientes com HP apresentam peculiaridades tanto fisiopatológicas como psicológicas específicas que dificultam a realização de procedimentos invasivos. Portanto, a investigação hemodinâmica deve sempre ser realizada em centros terciários e com larga experiência neste tipo de paciente.

## Referências

1. Cournand AF, et al. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. J Clin Invest 1945;24:106.
2. Richards, DW. Cardiac output by the catheterization technique in various clinical conditions. Fed Proc 1945;4:215.
3. Cournand A. Cardiac catheterization. Development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial application in man. Acta Med Scand Suppl 1975;579:1-32.
4. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S55-S66
5. Hellemers HK, Haynes FW, Dexter L. Pulmonary capillary pressure in man. J Appl Physiol 1949;2:24.
6. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. Circulation 2009; 120: 992-1007
7. Scribano Subias P, Barberà Mir JA, Suberviola V. Current diagnostic and prognostic assessment of pulmonary Hypertension. Rev Esp Cardiol 2010; 63: 583-596
8. Naeije R, Huez S. Right ventricular function in pulmonary hypertension: physiological concepts. Eur Heart J 2007; 9 Suppl:H5-H
9. Cendón AA. Hemodynamic study: indications for right- and left-sided catheterization in the diagnosis and follow-up of pulmonary hypertension. Arch Bronconeumol. 2011;47(7):12-4.
10. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte HH, et al. Pulmonary hypertension: Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011.



General and special techniques in cardiac catheterization. *Int J Cardiol.* 2011 Dec;154 Suppl 1:S13-9.

11. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007;131(6):1917-28
12. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009; 136: 37-43
13. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, Fabel H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 535-541
14. Soto FJ, Kleczka JF. Cardiopulmonary hemodynamics in pulmonary hypertension: pressure tracings, waveforms, and more. *Adv Pulm Hypertension* 2008; 7: 386-393
15. Stead EA Jr, Warren JV, Brannon ES. Cardiac output in congestive heart failure: Analysis of reasons for lack of close correlation between symptoms of heart failure and resting cardiac output. *Am Heart J* 1948;35:529.
16. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 799-803
17. Tanabe N, Okada O, Abe Y, Masuda M, Nakajima N, Kuriyama T. The influence of fractional pulse pressure on the outcome of pulmonary thromboendarterectomy. *Eur Respir J* 2001;17: 653-659
18. Burchell HB. Cardiac catheterization in diagnosis of various cardiac malformations and diseases. *Proc Mayo Clin* 1948;23:481.
19. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314-1331.
20. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.

Artigo

## Hipertensão arterial pulmonar idiopática Idiopathic pulmonary arterial hypertension

Ricardo de Amorim Corrêa<sup>1</sup>, Eliane Viana Mancuzo<sup>2</sup>

### Resumo

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) constitui o protótipo da hipertensão arterial pulmonar, fazendo parte da classificação clínica internacional de hipertensão pulmonar. O termo idiopático é reservado para a classificação da forma esporádica de hipertensão arterial pulmonar (HAP), desde que nenhuma causa aparente ou identificável esteja presente. A confirmação de caso de HAPI deve ser feita após extensa investigação diagnóstica. As outras condições que compõem o Grupo 1 compartilham com ela características histopatológicas e hemodinâmicas e constituem, como classe, o grupo mais avaliado quanto à eficácia e segurança dos medicamentos atualmente disponíveis para o seu tratamento.

Palavras-chave: Diagnóstico; hipertensão arterial pulmonar idiopática; tratamento.

### Abstract

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is the prototype of pulmonary arterial hypertension syndrome, part of the international clinical classification of pulmonary hypertension. The term idiopathic is reserved for classification of the sporadic form of pulmonary arterial hypertension (PAH), provided that no apparent or identifiable cause is present. Confirmation of case HAPI should be done after extensive diagnostic investigation. The other conditions that make up the Group 1 share it with histopathologic and hemodynamic characteristics and are, as a class, the most evaluated group regarding the efficacy and safety of drugs currently available for its treatment.

Keywords: Diagnosis, idiopathic pulmonary arterial hypertension; therapy.

1. Professor Associado, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte  
Coordenador do Ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar, Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

2. Professora Adjunta, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.  
Membro do Ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar e do Laboratório de Função Pulmonar, Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

**Endereço para correspondência:** Rua Abadessa Gertrudes Prado, 77/802 – CEP.: 30.380-790 Belo Horizonte, MG, Brasil. Tel. 55 31 3293-3910

**Email:** racorrea9@gmail.com

## Definição

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) pertence ao Grupo I da classificação clínica de hipertensão pulmonar (HP), revista em Nice em 2013<sup>1</sup>. O termo, "idiopática" é reservado para a classificação da forma esporádica de hipertensão arterial pulmonar (HAP), sem causa aparente ou identificável. Por se tratar de uma condição de exclusão, não há como classificar um paciente como portador de HAPI sem que antes seja conduzida uma extensa investigação diagnóstica<sup>2,3</sup>. As doenças que compõem o Grupo 1 da classificação atual de HP compartilham algumas características em comum como achados histológicos de remodelamento da camada endotelial e média de artérias e arteríolas pulmonares, lesões plexiformes, trombose *in situ* e vasoconstrição, os quais promovem comprometimento hemodinâmico grave, com resistência vascular pulmonar (PVR) superior a 3 unidades Woods (240 dyn.s.cm<sup>-5</sup>), além de apresentarem uma resposta clínica às terapias específicas disponíveis para HAP.<sup>(4)</sup> A HAPI, como parte do Grupo I, é definida pela presença de pressão média da artéria pulmonar (PAPM) igual ou superior a 25 mmHg em repouso, pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) igual ou inferior a 15 mmHg (o que exclui o componente venoso, ou pós-capilar), e resistência vascular pulmonar aumentada, superior a 3 UW, aferido em repouso, por cateterização cardíaca direita (CCD)<sup>3</sup>.

## Epidemiologia

A história natural da HAP deriva de dados do registro americano na década de 80 no período de 1981 a 1985. Nesse registro, a mediana da sobrevida foi de 2,8 anos após o diagnóstico e a taxa de mortalidade observada foi de 68, 48 e 34%, respectivamente em um, três e cinco anos<sup>5</sup>.

O registro francês observou uma incidência de 2,5 casos por milhão e prevalência de 15 casos por milhão da população, com ampla variação regional entre 5 – 25 casos por milhão. A sobrevida média em um ano foi de 88,4%, no grupo total, e 89,3% no grupo incidente de HAPI. A distribuição dos pacientes, segundo os grupos de HAP, demonstrou predominância da HAPI (39,2%) sobre os casos de doença do tecido conjuntivo (DTC) (15,3%), DCC (11,3%), hipertensão portal (10,4%), toxicidade por anorexígenos (9,5%), infecção pelo HIV (6,2%) e casos familiares (3,9%).

Na análise univariada deste registro os critérios associados com melhor prognóstico foram sexo feminino, classes funcionais I e II, maior distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6M), menor pressão de átrio direito e maior débito cardíaco. Segundo análise multivariada apenas três destes critérios associaram-se

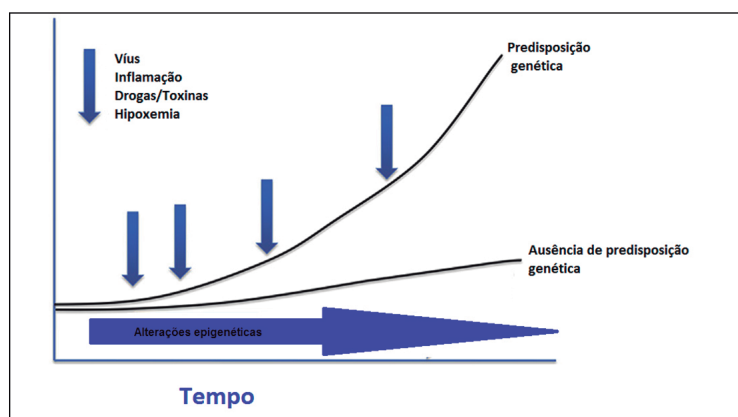
de forma independente com a sobrevida: sexo, DTC6M e índice cardíaco<sup>2,6</sup>.

O registro americano de hipertensão arterial pulmonar, denominado *Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management - REVEAL* – demonstrou incidência de HAP de 2 casos por milhão e prevalência de 10,6 casos por milhão de habitantes adultos. A sobrevida de 1 e 3 anos após o diagnóstico foi de 87% e 72,1%, respectivamente. A partir dessa coorte foi proposta uma nova equação preditiva do prognóstico para casos novos de HAP e desenvolvida uma calculadora simplificada para avaliar este risco<sup>7,8</sup>.

Embora a idade média dos pacientes com HAPI no primeiro registro criado em 1981 fosse de 36 ± 15 anos, a HAPI é atualmente diagnosticada, mais frequentemente, em pacientes com uma média de idade, no momento do diagnóstico, de 50 ± 14 anos<sup>(6,8,9)</sup> e é mais prevalente no sexo feminino, na maioria dos registros.<sup>(2)</sup> Apesar do avanço no conhecimento da HAP e do seu tratamento nos últimos 15 anos, os pacientes ainda são diagnosticados tardiamente, sendo mais de 50% em classe funcional III/IV da *New York Heart Association* (NYHA).<sup>(2,6)</sup> e a HAPI continua sendo progressiva e fatal.

## Patobiologia

Os processos exatos que iniciam as alterações patobiológicas observadas na HAP têm sido intensamente investigados. Sabe-se que a HAP possui uma patobiologia multifactorial que envolve várias vias bioquímicas e tipos celulares. Há possibilidade de que uma interação epigenética a eventos patobiológicos (BMPR2, vírus, hipoxemia, drogas, inflamação e toxinas) possa amplificar a gravidade da doença, culminando numa maior remodelação vascular e pior evolução clínica (Figura 1)<sup>10</sup>.



**Figura 1.** Progressão da hipertensão pulmonar. Adaptado da Referência 10

A HAP pode ser considerada uma panvasculopatia. HAP normalmente poupa as vias aéreas, veias, circulação brônquica, capilares e vasculatura sistêmica. As anormalidades podem ser observadas em cada nível das arteríolas, iniciando no sangue e se difundindo até o exterior da

adventícia. Os achados histológicos em HAP incluem hiperplasia da íntima, hipertrofia da média, proliferação adventícia / fibrose, oclusão de pequenas artérias, trombose *in situ* e infiltração de células inflamatórias e progenitoras. Lesões plexiformes angioproliferativas são encontradas apenas na HAP. Estas lesões são encontradas ao longo de artérias ocluídas e expressam a transcrição de fatores de crescimento encontrados na angiogênese, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator indutor de hipoxemia (HIF-1- $\alpha$ )<sup>11</sup>. A síndrome da HAP é resultante de perda do equilíbrio funcional das células endoteliais, da musculatura lisa e fibroblastos que pode ser verificado através de diversas vias: disfunção endotelial, inflamação, mutação gênica, disfunção nos canais de cálcio e potássio e proliferação celular (Figura 2)<sup>10,12</sup>.

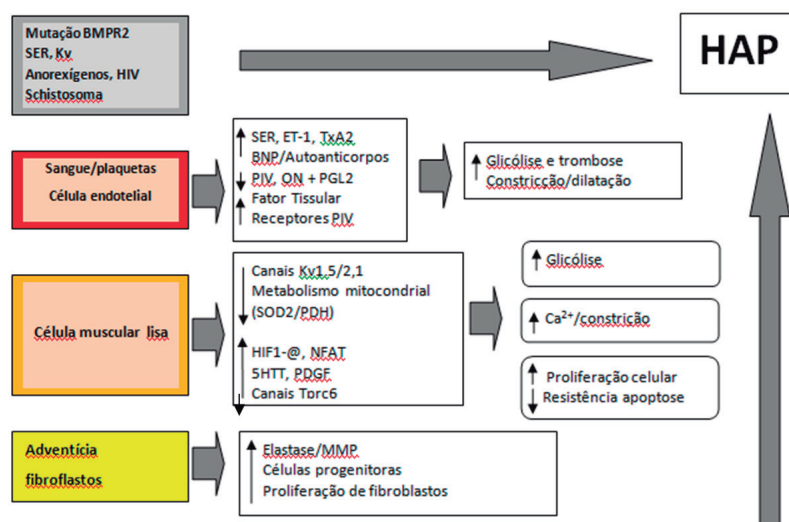
A mutação no gene BMRP2 (*bone morphogenetic protein receptor-2*) que compõe a família dos receptores TGF-beta (*transforming growth factor beta*) tem sido relacionada com o desenvolvimento da HAP que, em sua via final, provoca uma proliferação desordenada das células e aumento da resistência à apoptose<sup>10,12</sup>.

No sangue, os níveis de serotonina (5-HT) e peptídeo natriurético cerebral (BNP) estão elevados. A serotonina, potente vasoconstritor tem uma ação mitogênica nas células musculares lisas, que contribui para o remodelamento das artérias pulmonares<sup>10</sup>.

Nas células endoteliais, sua disfunção leva à redução crônica da produção de agentes vasodilatadores e antiproliferativos como o óxido nítrico, a prostaciclina e o peptídeo intestinal vasoativo, juntamente com a sobre-expressão de substâncias vasoconstritoras e anti-proliferativas como o tromboxano A2 e a endotelina-1. Uma lesão do endotélio ou processo inflamatório sistêmico estimula a produção de interleucinas (IL-1 e ITL-6) que promovem a recrutamento de leucócitos, monócitos e células dendríticas para o local da injúria celular, contribuindo para a formação das lesões plexiformes e ativação plaquetária<sup>12</sup>.

Nas células musculares lisas (CML) a concentração de cálcio no citosol é um determinante da concentração, migração e proliferação celular. A proliferação das CML pode estar associada ao aumento da expressão de genes que controlam receptores ligados à ativação do canal de cálcio nessas células. Por outro lado, o potencial de membrana é controlado pela permeabilidade do potássio. Com a não ativação ou bloqueio dos canais de potássio, ocorre

a despolarização da membrana e, conseqüentemente, há um influxo de cálcio para dentro da CML, favorecendo sua contração. Há três tipos de canais de potássio: os canais dependentes de potássio (Kv), os canais ativados por cálcio e os canais sensíveis a ATP. Nos pacientes com HAPI, a expressão dos genes dos canais Kv está reduzida nas CLM. Na adventícia há produção aumentada de matriz extracelular incluindo colágeno, elastina, fibronectina e tenascina. Os fibroblastos também apresentam hiperproliferação e há um aumento da sensibilidade à serotonina. Auto-anticorpos circulantes e células inflamatórias também podem ser encontradas neste contexto<sup>10</sup>.



**Figura 2.** Alterações no sangue e arteríolas na Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)  
 Kv: canais de potássio dependentes de voltagem; ET-1: Endotelina 1; TxA2: Tromboxane A2; MMP: Matrix metaloproteínase; BNP: brain natriuretic peptide /peptídeo natriurético cerebral; SOD2: superóxido desmutase 2; SERT: sertralina; PIV: peptídeo intestinal vasoativo; PDGF: fator crescimento de plaquetas; ON: óxido nítrico; PGL2: prostaciclina 2; 5-HTT: 5 hidroxitriptamina; HIF-1- $\alpha$ : hypoxia-inducible factor ; NEAT : nuclear factor of activated T lymphocytes; BMRP2 : bone morphogenetic protein receptor-2  
 Adaptado da Referência 12 : Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic Science of Pulmonary Arterial Hypertension for Clinicians. Circulation. 2010;121:2045-2066

## Manifestações clínicas e diagnóstico

Como a HAPI, por definição, não apresenta uma causa identificável o diagnóstico é realizado após exclusão das outras doenças. Os sinais e sintomas iniciais dos pacientes são decorrentes da redução acentuada da rede vascular pulmonar, com conseqüente sobrecarga ventricular direita e baixo débito cardíaco. Dispneia relacionada ao esforço é o sintoma mais precoce e frequente, tem caráter progressivo e reflete a incapacidade do sistema cardiovascular em aumentar o débito cardíaco no esforço. A sua intensidade deve ser classificada em todo paciente através da classe funcional (Quadro 1). O tempo entre o início da dispneia até a confirmação diagnóstica é, em média, de 20 meses. Portanto, os principais sintomas surgem quando já houve progressão da doença. Outros sintomas que podem estar presentes são: fadiga, pré-síncope, síncope, dor torácica opressiva e palpitações. A síncope é considerada um marcador de gravidade e, quando presente, os pacientes são classificados em classe

funcional III ou IV. Hemoptise e rouquidão (por compressão do nervo laríngeo recorrente por ramos dilatados da artéria pulmonar são sintomas incomuns<sup>13-15</sup>). Dor torácica retroesternal, intensa e persistente em paciente com sinais de hipertensão pulmonar, com ou sem diagnóstico prévio de HP, deve chamar a atenção para o diagnóstico de dissecação da artéria pulmonar<sup>16</sup>.

**Quadro 1.** Classificação funcional de pacientes portadores de HP

**Classe I:** Pacientes com HP sem limitações para a atividade física.

Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

**Classe II:** Pacientes com HP que causa discreta limitação para a atividade

física. Os pacientes não apresentam sintomas em repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

**Classe III:** Pacientes com HP que causa acentuada limitação para a

atividade física. Os pacientes não apresentam sintomas em repouso, mas atividades físicas mínimas causam dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

**Classe IV:** Pacientes com HP que resulta em incapacidade de realizar

qualquer atividade física sem sintomas. Há sinais de insuficiência cardíaca direita.

Dispneia e/ou fadiga podem ocorrer em repouso.

**Nota: Segundo a New York Heart Association/Organização Mundial de Saúde**

Os sinais físicos da HAP incluem a presença de impulso paraesternal esquerdo, acentuação do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca, sopro holossistólico de regurgitação tricúspide, sopro diastólico de insuficiência pulmonar e galope protodiastólico (S3) do ventrículo direito. Ingurgitamento jugular, hepatomegalia, edema periférico, ascite e extremidades frias caracterizam disfunção cardíaca direita – cor *pulmonale* - estágio mais avançado da doença. A ausculta pulmonar é habitualmente normal. O exame objetivo pode também fornecer pistas quanto à causa da HP. A presença de telangiectasias, úlceras digitais e esclerodactilia apontam para esclerodermia, enquanto crepitações inspiratórias apontam para doença pulmonar intersticial. Os estigmas de doença hepática tais como aranhas vasculares, atrofia testicular e eritema palmar devem ser considerados. Se detectado hipocratismo digital, diagnóstico de doença cardíaca congênita e doenças do Grupo 3 deve ser excluído<sup>17</sup>.

Desta forma, a estratégia de diagnóstico a ser empregada varia em cada caso de acordo com o seu contexto. De maneira geral, busca-se a detecção de dados que apontem para a probabilidade da presença de doença vascular pulmonar. Confirmando-se esta possibilidade, classifica-se o tipo ou condição associada, de acordo com a classificação atual de HP. Em seguida, está indicada a confirmação da presença da doença, através do catete-

rismo cardíaco direito, particularmente nos pacientes em que está indicado o tratamento específico. As linhas gerais dos procedimentos diagnósticos estão delineadas no capítulo “**Visão geral do diagnóstico e identificação de pacientes de risco**” desta revisão<sup>3</sup>.

A ausência de sinais que apontem para condições associadas ou de fatores de risco para HP, casos familiares da doença, ou de doença cardíaca, pulmonar, hepáticas primárias, além das doenças com HP por mecanismos incertos, levanta a suspeita da presença de caso esporádico de HAP, a hipertensão arterial pulmonar idiopática. A crescente identificação de mutações genéticas relacionadas ao desenvolvimento da doença levará ao melhor entendimento do seu mecanismo abrindo o campo para o desenvolvimento de novas tecnologias no campo da terapêutica<sup>18</sup>.

## Tratamento

Uma vez confirmado o diagnóstico, determina-se o tratamento adequado de acordo com as recomendações atualizadas das diretrizes nacionais e internacionais.

Os diversos compostos atualmente disponíveis foram testados em ensaios clínicos randomizados em grupos específicos de HP, ou seja, HAPI, hereditária, HAP devido ao uso de anorexígenos e outras drogas, HAP associada a doenças do tecido conjuntivo ou com cardiopatia congênita de alto fluxo corrigida cirurgicamente ou não<sup>4</sup>.

A abordagem terapêutica inicial é a adoção das medidas gerais e de terapia de suporte para a disfunção cardíaca e, quando ainda não o está, o caso deve ser encaminhado para um centro especializado em HP. O algoritmo de tratamento está explicitado no capítulo “**Estratégias de tratamento da HAP**” deste suplemento. Entretanto, alguns princípios gerais devem ser lembrados:

- Teste de vasorreatividade pulmonar aguda ao óxido nítrico deve ser realizado nos pacientes com HAP idiopática, hereditária e HAP associada com uso de anorexígenos que são os mais propensos a apresentar resposta positiva, indicando um possível benefício terapêutico com doses altas de bloqueadores de canal de cálcio.

- Quando esse tratamento for iniciado, a resposta clínica deve ser confirmada após 3-4 meses de tratamento. Caso esta não ocorra, ou seja, insatisfatória, o tratamento com drogas específicas aprovadas para HAP deve ser iniciado.

- O epoprostenol contínuo endovenoso é o tratamento recomendado para pacientes em classe funcional IV. Na indisponibilidade do mesmo, como é o caso do Brasil, os outros fármacos aprovados podem ser utilizados<sup>4</sup>.

## Referências

1. Simonneau G, Gatzoulis M a., Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(62):D34–41.
2. Mcgoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening , Early Detection , and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension \*. *Chest*. 2004;126(1):14s – 34s.
3. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.):D42–50.
4. Galiè N, Corris P a., Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D60–72.
5. D'Alonzo G, Barst R, Ayres S, Bergofsky E, Brundage B, Detre K, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343–9.
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–30.
7. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376–87.
8. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(2):354–62.
9. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot C a., Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):790–6.
10. Tudor RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D4–12.
11. Tudor RM, Chacon M, Alger L, Wang J, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: Evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol*. 2001;195(3):367–74.
12. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: New concepts and experimental therapies. *Circulation*. 2010;121(18):2045–66.
13. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary Pulmonary Hypertension: A National Prospective Study.[Review]. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216–23.
14. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki a, Vachiery J-L, Barbera J a, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219–63.
15. Lapa MS, Ferreira EVM, Jardim C, Martins B do C dos S, Arakaki JSO, Souza R. Características clínicas dos p acientes com hipertensão pulmonar em aulo o dois centros de referência em São Paulo. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(3):139–43.
16. Corrêa RA, dos Santos Silva LC, Rezende CJ, Bernardes RC, Prata TA, Silva HL. Dissecção da artéria pulmonar e hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):513–6.
17. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276–315.
18. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D13–D21.



**Artigo****Hipertensão Arterial Pulmonar na Esclerodermia**  
Pulmonary Arterial Hypertension on Systemic SclerosisVerônica Silva Vilela<sup>1</sup>**Resumo**

A esclerodermia é uma multissistêmica caracterizada por vasculopatia generalizada, autoimunidade e fibrose orgânica. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é a expressão do acometimento vascular na circulação pulmonar. É a principal causa de mortalidade na esclerodermia.

Atualmente prevalência da hipertensão arterial na esclerodermia é estimada em 10%. As manifestações clínicas são inespecíficas e procedimentos anuais de triagem devem ser realizados para seu diagnóstico. O ecocardiograma transtorácico fornece diversos sinais indiretos de HAP tais como aumento da velocidade tricúspide e disfunção de ventrículo direito. Atualmente, a triagem da HAP é realizada através de algoritmos compostos onde o ecocardiograma é indicado após outros exames de triagem. O diagnóstico da HAP é confirmado pelo cateterismo do ventrículo direito. O tratamento deve ser realizado com um fármaco dos três grupos de fármacos específicos. Resultados de registros recentes indicaram que preditivos de pior prognóstico são idade avançada, sexo masculino, teste da caminhada < 165m e alta resistência vascular periférica. A sobrevivência foi maior nos pacientes que receberam diagnóstico precoce e tratamento com novos fármacos específicos.

A HAP associada à esclerodermia é uma complicação comum e de alta mortalidade. Estudos recentes sugerem que o diagnóstico precoce seguido da instituição de terapia específica podem aumentar a sobrevivência destes pacientes.

Descritores: Esclerodermia; Hipertensão Arterial Pulmonar

**Abstract**

Systemic sclerosis is a systemic disease characterized by generalized vasculopathy, autoimmunity and organic fibrosis. Pulmonary artery hypertension (PAH) is the expression of the vascular involvement in the pulmonary circulation. It is the main cause of mortality in systemic sclerosis.

At the present the prevalence of PAH on systemic sclerosis is estimated at 10%. The clinical manifestations are nonspecific and annual screening procedures should be performed for its diagnosis. The transthoracic echocardiogram provides several indirect signs of PAH, this include increase on the tricuspid regurgitation velocity and right ventricle dysfunction. Currently, the screening of PAH is performed according to composed algorithms where the echocardiogram is indicated after other screening. The diagnosis of PAH is confirmed by the right ventricle catheterization. The treatment should be done with one drug of the three groups of specific drugs. Recent results of registries disclosed that bad prognosis predictors are: old age, male sex, six minute walk test < 165 and high peripheral vascular resistance. The survival was higher in patients that had early diagnosis and treatment with specific drugs.

PAP associated to systemic sclerosis is a frequent and severe complication. Recent studies suggest that early diagnosis followed by introduction of specific medication can increase the survival in these patients.

Key words: Systemic Sclerosis; Pulmonary Arterial Hypertension

1. MD - Médica do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Endereço para correspondência:** Hospital Universitário Pedro Ernesto. Av 28 de Setembro 77, terceiro andar, Reumatologia. Vila Isabel, Rio de Janeiro  
**Email:** veronicavilelavs@yahoo.com.br

## Introdução

A esclerose sistêmica é uma doença difusa do tecido conjuntivo caracterizada por autoimunidade sistêmica, vasculopatia generalizada e graus variáveis de fibrose tecidual. A autoimunidade é desencadeada por ativação de linfócitos B e T e caracterizada por infiltrados inflamatórios teciduais e produção de autoanticorpos. A vasculopatia é causada por vasculogênese e angiogênese anormais levando à vasoconstrição e hipoxemia tecidual. A fibrose tecidual é causada pela ativação de fibroblastos e miofibroblastos e manifesta-se clinicamente por espessamento cutâneo e graus variáveis de fibrose em órgãos internos, principalmente nos pulmões. Os três fenômenos (autoimunidade, vasculopatia e fibrose) interagem em graus variáveis<sup>1,2</sup>.

O diagnóstico da esclerose sistêmica é baseado em critérios clínicos, laboratoriais e de imagem estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia em 2013<sup>3</sup>. Distinguem-se duas apresentações clínicas principais da doença: a forma cutânea difusa e a forma cutânea limitada. A forma cutânea difusa é caracterizada por espessamento cutâneo proximal ao cotovelo e joelhos. Clinicamente está predominantemente associada à fibrose pulmonar. A forma limitada por espessamento restrito à região distal. Clinicamente está associada à predominância de fenômenos vasculares periféricos. A hipertensão arterial pulmonar é a principal complicação da forma cutânea limitada<sup>4</sup>.

A hipertensão pulmonar pode ocorrer na esclerodermia como consequência do fenômeno vascular, da fibrose pulmonar ou acometimento do ventrículo esquerdo. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) na esclerose sistêmica é uma expressão clínica da vasculopatia e caracteriza-se por proliferação intimal e vasoconstrição da artéria pulmonar. Nesta situação, é classificada no grupo I da hipertensão pulmonar<sup>5</sup>. Após a melhora na sobrevida de pacientes com crise renal, a HAP é atualmente a principal causa de mortalidade na esclerodermia<sup>6</sup>.

## Epidemiologia

A prevalência da HAP na esclerose sistêmica é variável de acordo com o método utilizado para diagnóstico. O ecocardiograma transtorácico é um método não invasivo e seguro porém apresenta diversas limitações. Não há parâmetros bem definidos para a estimativa da pressão da artéria pulmonar, é dependente do examinador e da existência de refluxo tricúspide tendendo a ser pouco sensível. O método mais fidedigno para a determinação da artéria pulmonar é o cateterismo do ventrículo direito e este é necessário para o diagnóstico da HAP na esclerose sistêmica. Em estudos que utilizaram o cateterismo do ventrículo direito como parâmetro diagnóstico, a prevalência de HAP foi de 10-12%<sup>7</sup>.

Os fatores de risco associados ao desenvolvi-

mento da HAP na esclerose sistêmica são: forma limitada da doença, sexo masculino, duração de doença acima de 10 anos, presença de telangiectasias, idade acima de 47 anos no início da doença, presença do anticorpo anticentromero e anti-U3 RNA polimerase e redução da capacidade difusora de monóxido de carbono (DLCO)<sup>8,9</sup>.

## Manifestações clínicas

A HAP na ES se apresenta geralmente como manifestação tardia da doença e principalmente em pacientes com a forma limitada da doença. A sintomatologia pode ser inespecífica como dispneia em repouso, mal estar e fadiga. Outros acometimentos orgânicos da doença tais como síndrome disabsortiva, anemia, endurecimento da pele e artrite podem gerar a mesma apresentação clínica. Sinais clínicos de HAP tais como hiperfonese da segunda bulha cardíaca, aumento do ventrículo direito, hepatomegalia e turgência jugular surgem tardiamente<sup>9</sup>.

## Investigação e diagnóstico

A HAP é uma manifestação grave da esclerose sistêmica e seu diagnóstico precoce deve ser realizado. Assim, recomenda-se que todos os pacientes sejam submetidos anualmente à procedimentos de triagem. Esses procedimentos incluem ecocardiograma transtorácico, eletrocardiograma, provas de função respiratória com DLCO e dosagem sérica de peptídeo atrial natriurético (NT-pró-BNP).

O ecocardiograma transtorácico fornece diversas evidências indiretas de HAP. Entre os parâmetros avaliados pelo ecocardiograma, a velocidade de regurgitação tricúspide é o melhor preditivo de HAP. Admite-se que a velocidade de regurgitação tricúspide acima de 3,4 m/s é altamente sugestiva de HAP. Em pacientes com valores de regurgitação tricúspide entre 2,8 e 3,4m/s, considera-se que a HAP é provável apenas se o paciente apresentar sintomas ou presença de NT-pró-BNP elevado<sup>5</sup>. Outros sinais indiretos de HAP que podem ser detectados no ecocardiograma são aumento dos volumes do átrio e ventrículo direito, alterações de forma e função do septo interventricular. A medida da excursão tricúspide sistólica no plano anular (*tricuspid annular plane systolic excursion* ou TAPSE) tem excelente correlação com a função do ventrículo direito. Valores de TAPSE abaixo de 1,7cm tem alta correlação com a presença de HAP<sup>10,11</sup>. O ecocardiograma permite ainda a avaliação de funções e diâmetros esquerdos permitindo excluir causas cardíacas de hipertensão pulmonar<sup>12</sup>.

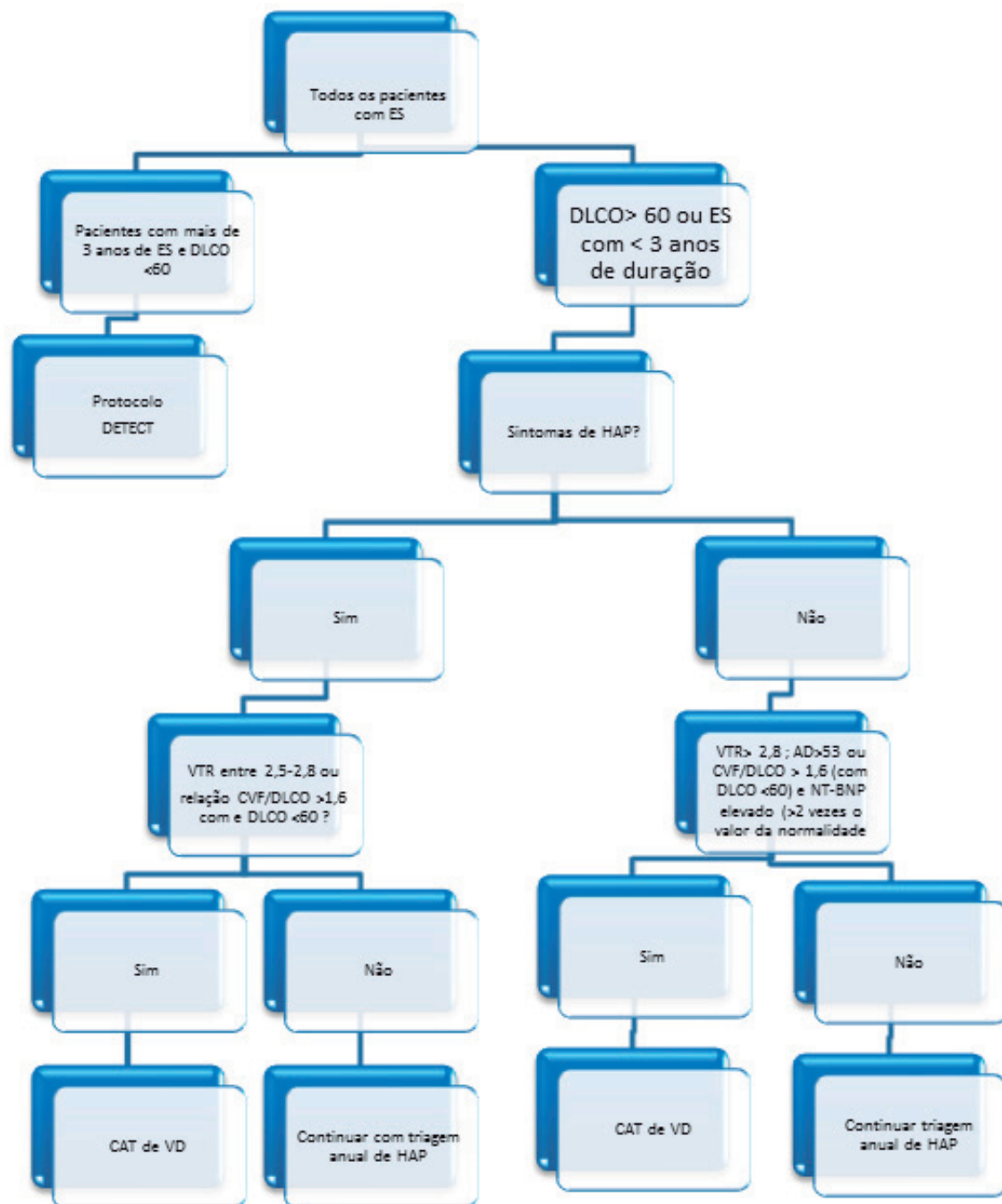
Entre os estudos de função pulmonar, demonstrou-se que a DLCO abaixo de 60 e a relação entre capacidade vital forçada (CVF) e DLCO acima de 1,6 estão associados ao risco aumentado de HAP. Steen e Medsger verificaram que em pacientes com esclerose sistêmica, aqueles com HAP tinham DLCO média de 53 enquanto

que nos pacientes sem HAP a DLCO média era de 80. Além disso, nos pacientes com HAP houve diminuição evolutiva da DLCO ao longo dos anos<sup>13</sup>. No estudo DETECT e no registro PHAROS, mais de 60% dos pacientes com HAP tinham DLCO abaixo de 60<sup>9,14</sup>.

Preconiza-se que a triagem de HAP e indicação de cateterismo do ventrículo direito na esclerose sistêmica seja realizada por algoritmos compostos e não apenas pelo ecocardiograma transtorácico. Os algoritmos DETECT<sup>14</sup> e ou *Australian Scleroderma Interest Group* (ASIG)<sup>15,16</sup> podem ser utilizados. Em ambos, o NT-pró-BNP e a prova de função pulmonar com DLCO são utilizados

como triagem de HAP. O ecocardiograma transtorácico é indicado apenas após uma etapa inicial que utiliza pontuação em valores NT-pró-BNP e na relação CVF/DLCO (figura 1).

O diagnóstico definitivo da HAP na esclerose sistêmica é realizado através do cateterismo do ventrículo direito. Neste método, a presença de pressão média da artéria pulmonar igual ou maior do que 25mmHg em repouso associada a uma pressão de oclusão na rede capilar pulmonar menor ou igual a 15mmHg estabelece o diagnóstico da HAP<sup>5</sup>.



**Figura 1.** Esquema de triagem para hipertensão arterial pulmonar na esclerose sistêmica. CAT: cateterismo; VD: ventrículo direito; HAP: hipertensão arterial sistêmica; ES: esclerose sistêmica; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade difusora de monóxido de carbono.

## Tratamento

Atualmente, três grupos de fármacos específicos estão disponíveis para o tratamento da HAP relacionada à esclerodermia: os inibidores de endotelina, os inibidores de 5 fosfodiesterase e os análogos da prostaciclina. Todo paciente com HAP associada à esclerodermia deve receber um desses três tratamentos. Medidas de suporte tais como oxigenoterapia e uso de digoxina ou bloqueadores de canais de cálcio são recomendadas apenas em casos individualizados.

A bosentana é um inibidor não seletivo dos receptores da endotelina aprovado para ser usado por via oral na dose de 125mg a cada 12 horas. A bosentana melhorou a classe funcional e o teste da caminhada de 6 minutos em pacientes com HAP primária e na HAP associada à esclerodermia<sup>17,18</sup>. A ambisentana é um inibidor seletivo dos receptores A da endotelina e tem a potencial vantagem de não inibir a liberação de mediadores vasodilatadores liberados pelo endotélio ativado pelo receptor B da endotelina<sup>19</sup>. A ambisentana é uma opção também para pacientes que apresentaram hepatotoxicidade pela bosentana.

Os inibidores de 5-fosfodiesterase (sildenafil e tadalafila) são aprovados para o tratamento de hipertensão de artéria pulmonar com classe funcional III e IV. A tadalafila tem a vantagem do uso em dose única. Ambos os medicamentos melhoraram o teste da caminhada de 6 minutos e classe funcional em pacientes com HAP associada à esclerodermia<sup>20,21</sup>.

Entre os análogos de prostaciclina, estão disponíveis: para uso intravenoso o epoprostenol; para uso subcutâneo o treprostinil e para uso inalatório ou intravenoso iloprosta. Entre estes, apenas o epoprostenol teve a eficácia comprovada especificamente em pacientes com esclerodermia<sup>22</sup>. Os demais foram bem estudados apenas na população com HAP idiopática. Admite-se que a via de administração dos análogos de prostaciclina é difícil e que seu uso deve ser reservado para pacientes que não melhoraram com a terapia com bloqueadores de endotelina ou inibidores de 5-fosfodiesterase.

A terapia combinada com duas ou mais classes destes medicamentos específicos para HAP pode ser considerada em pacientes sem melhora com a monoterapia ou, a critério individualizado, em pacientes com classe funcional IV<sup>23</sup>.

## Prognóstico

A sobrevivência de pacientes com esclerodermia é reduzida de maneira geral, tendo sido estimada em torno de 78% em 10 anos em estudos após o ano 2002. Uma meta-análise publicada em 2012 demonstrou que as principais causas de mortalidade atualmente são pulmonares (incluindo a HAP) e cardíacas. Assim, a HAP continua sendo uma das principais complicações causa de

mortalidade na esclerodermia<sup>6</sup>.

Sabe-se que o prognóstico da HAP associada à esclerodermia é pior do que o de outras formas de HAP. Em coortes históricas, a mortalidade na HAP associada à esclerodermia foi de 40% em 3 anos enquanto que a da HAP hereditária foi cerca de 50%. Algumas coortes recentes reportaram uma melhor sobrevivência após o advento das terapias específicas para HAP no entanto esta questão ainda é controversa.

Uma meta-análise publicada em 2013 demonstrou uma sobrevivência de 53% em 10 anos em 2244 pacientes estudados<sup>25</sup>. Os autores concluíram, no entanto, que esta melhora sobrevivência pode ter sido superestimada por falhas metodológicas tais como heterogeneidade e número pequeno de pacientes em diferentes estudos. O fatores preditivos de pior prognóstico na HAP associada à esclerodermia foram idade avançada no diagnóstico, sexo masculino, classe funcional mais alta, piores resultados no teste da caminhada de 6 minutos, baixa DLCO, alta pressão no átrio direito, baixo índice cardíaco, alta resistência vascular periférica e derrame pericárdico.

No registro REVEAL, que avaliou prospectivamente pacientes com HAP associada a esclerodermia, os fatores preditivos de mortalidade foram: sexo masculino, idade maior do que 60 anos, teste da caminhada < 165m, pressão do átrio direito > 20mmHg e resistência vascular periférica > 32 unidades Wood<sup>26</sup>.

Mais recentemente, os dados do registro PHAROS (*Pulmonary Hypertension Assessment Recognition Outcomes in Scleroderma*) demonstraram que em pacientes com diagnóstico precoce e tratamento específico de HAP associada à esclerodermia, a sobrevivência em 3 anos foi de 75%<sup>9</sup>. Foram incluídos no PHAROS apenas pacientes com diagnóstico precoce, realizado por procedimentos combinados de triagem (DETECT ou ASIG), de HAP associada à esclerodermia. Este resultado sugere que os procedimentos de detecção precoce aliados à instituição imediata do tratamento melhoraram significativamente o prognóstico esta condição.

## Conclusão

A HAP é uma manifestação frequente e de alta mortalidade em pacientes com esclerodermia. O desenvolvimento de métodos combinados de triagem representa um avanço importante no seu diagnóstico precoce. O ecocardiograma é um exame com boa especificidade porém pode ser indicado apenas em uma segunda etapa da investigação. O cateterismo do ventrículo direito é imprescindível para o diagnóstico definitivo. Três classes de fármacos específicos estão disponíveis e devem ser utilizados. Resultados recentes sugerem que os procedimentos de triagem, o diagnóstico e a instituição precoce da terapia específica podem melhorar a sobrevivência dos pacientes com HAP associada à esclerodermia.

## Referências

- Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res* 2002;4:R11–6.
- Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K: Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1918-1927.
- van der Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cernic M, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis. An American College Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; special article.
- LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatology* 2001; 28: 1573-6.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachieri JL, Barbera JA. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
- Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1017-26.
- Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and meta-analysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010; 37( 11): 2290- 2298.
- Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, Steen VD, PHAROS Investigators. Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol*. 2011;38:2172–9.
- Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the PHAROS registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:489–95.
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034–41.
- Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 2011;38:2410–8.
- Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibila J, et al. Early detection of pulmonary artery hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 2792-2800.
- Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
- Coghlan JG, Denton PC, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2013;00:1–10.
- Thakkar V, Stevens MW, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R143–53.
- Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015; Jan 18; 17 (1): 1-7.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
- Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093–100.
- Saggar R, Khanna D, Shapiro S, Furst DE, Maranian P, Clements P, et al. Effect of ambrisentan treatment on exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: A prospective single-center, open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2012;64:4072-7.
- Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417-22.
- Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903.
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
- Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Muller CS, Borges CTL, Freire EAM, Maretti GB, et al. Recomendações sobre o diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53: 258-73.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-8.
- Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2412–23.
- Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest* 2014; 146: 1494-1504.



## Artigo

## Hipertensão Portopulmonar Portopulmonary hypertension

Veronica M. Amado<sup>1</sup>

### Resumo

A hipertensão portopulmonar (POPH) é definida como hipertensão pulmonar na presença de hipertensão portal. Acomete cerca de 5% dos pacientes com hipertensão portal, cirróticos ou não, em avaliação para transplante hepático. A fisiopatologia dessa doença não está completamente elucidada. O hiperfluxo pulmonar e a formação conexões porto-sistêmicas, que permitem o acesso de bactérias e de substâncias inflamatórias aos pulmões, são mecanismos prováveis. Variações genéticas possivelmente estão implicadas na variabilidade do comprometimento vascular pulmonar dos pacientes com hipertensão portal. O ecocardiograma tem papel importante como rastreamento, sendo o diagnóstico definitivo realizado através do cateterismo cardíaco direito. A POPH pode ser considerada contraindicação ao transplante hepático, nos casos moderados e graves, no entanto, o tratamento com vasodilatadores pulmonares, indicado para esses pacientes, pode ser capaz de melhorar o perfil hemodinâmico e permitir que mais pacientes atinjam os critérios de segurança para o transplante. Com as novas abordagens terapêuticas, observou-se melhora no prognóstico desses pacientes nos últimos anos.

Palavras Chave: Hipertensão pulmonar, hipertensão portal, transplante de fígado.

### Abstract

Portopulmonary hypertension (POPH) is defined as pulmonary hypertension in the presence of portal hypertension. It affects about 5% of patients with portal hypertension, cirrhotic or not, under evaluation for liver transplantation. The pathophysiology of this disease is not completely understood, but hyperdynamic state in pulmonary circulation and formation of porto-systemic connections, which allow access of intestinal bacteria and inflammatory substances to the lungs, are probably involved. Genetic variations possibly play a role in the variability of the pulmonary vascular impairment of patients with portal hypertension. Echocardiography is important for screening, but the definitive diagnosis is made by right heart catheterization. The POPH can be considered a contraindication for liver transplantation in moderate to severe cases, however, treatment with pulmonary vasodilators, indicated for these patients, may be able to improve hemodynamic profile and allow more patients meet the criteria for transplantation. With new therapeutic approaches, there was an improvement in the prognosis of these patients in recent years.

Key Words: Pulmonary hypertension, portal hypertension, liver transplantation

1. Área de Clínica Médica - Universidade de Brasília, Brasília-DF, Brasil

## Introdução

A hipertensão portopulmonar (POPH) é definida como hipertensão arterial pulmonar (HAP) na presença de hipertensão portal, associada ou não à cirrose hepática e, portanto, independente do grau de comprometimento da função hepática.<sup>(1)</sup> Segundo a última classificação de hipertensão pulmonar faz parte do grupo I, pelas características do acometimento do leito vascular pré-capilar pulmonar.<sup>(1)</sup>

O diagnóstico de POPH é importante, uma vez que define uma condição grave, que pode determinar pior prognóstico para o transplante hepático, sendo uma contraindicação a esse procedimento nas formas moderadas ou graves da doença, diferente da Síndrome hepatopulmonar, que frequentemente é tratada como fator para prioridade na fila do transplante.<sup>(2)</sup> Esse cenário pessimista se modificou recentemente com a possibilidade de tratar os pacientes com POPH com vasodilatadores específicos e reavaliá-los hemodinamicamente, antes da contraindicação definitiva ao transplante hepático.

## Epidemiologia

Os dados referentes à incidência e prevalência da POPH são muito variáveis na literatura, provavelmente por não existir uma recomendação amplamente aceita de rastreamento dessa condição nos pacientes com hipertensão portal. Boa parte das referências epidemiológicas definem o diagnóstico desta doença durante a avaliação dos pacientes para transplante de fígado.<sup>(3,4)</sup> Em dois estudos prospectivos, com um número grande de pacientes em avaliação para transplante hepático, a prevalência de POPH foi entre 5 e 6%, chamando atenção o fato da hipertensão pulmonar ter surgido posteriormente à admissão para a lista de transplante em alguns pacientes, o que sugere a necessidade de reavaliações periódicas em pacientes que estão em espera na fila de transplante.<sup>(3,4)</sup> No estudo de Krowka e colaboradores, não foi observada correlação entre a intensidade de comprometimento hepático, medida pelo *model of end stage disease* (MELD) e a pressão média da artéria pulmonar ou com a resistência arterial pulmonar, medidas de forma invasiva. No entanto, prevalência em grupos específicos, como pacientes com cirrose hepática e ascite refratária, pode atingir percentuais mais elevados, de até 16,1%.<sup>(5)</sup>

O registro francês avaliou 674 pacientes com diagnóstico de HAP, dos quais 10,4% tinham diagnóstico de POPH. A incidência e a prevalência de POPH nesse grupo de pacientes foram de 14,9% e 9,4%, respectivamente.<sup>(6)</sup> No registro americano a prevalência de POPH foi de 4,9%, no total de 3500 pacientes com HAP.

O sexo feminino e a hepatite autoimune foram identificados como fatores de risco aumentado para POPH, enquanto a hepatite por vírus C foi identificada como condição de redução de risco, em um estudo de

caso-controle envolvendo 34 pacientes com POPH.<sup>(7)</sup>

## Fisiopatologia

Os achados histopatológicos da circulação pulmonar na POPH são praticamente indistinguíveis dos da HAP idiopática.<sup>(8)</sup> Os fatores que determinam esse padrão de remodelamento vascular, com aumento da resistência vascular pulmonar e consequente hipertensão arterial pulmonar, ainda não estão completamente elucidados.

O padrão hiperdinâmico presente na hipertensão portal é um dos mecanismos aventados na fisiopatologia da POPH, uma vez que o hiperfluxo pulmonar pode gerar estímulos endoteliais decorrentes do *shear stress*, levando ao remodelamento arterial pulmonar.<sup>(9)</sup> Outro mecanismo provável é o de formação de conexões porto-sistêmicas que se desenvolvem com a progressão da hipertensão portal, permitindo o acesso de bactérias intestinais, suas endotoxinas, substâncias inflamatórias e vasoativas à circulação pulmonar que, conseqüentemente, pode responder com vaso constrição e remodelamento vascular.<sup>(9)</sup>

Níveis elevados de endotelina I e citocinas, como a interleucina 6, foram observados na circulação pulmonar de pacientes com POPH, quando comparados a pacientes com hipertensão portal sem POPH, sugerindo fortemente um papel dessas substâncias na fisiopatologia e também indicando possíveis alvos para futuros tratamentos dessa doença.<sup>(5,10)</sup>

Variações genéticas nas vias de sinalização estrogênica e de reguladores do crescimento celular também têm sido implicadas como fatores de risco para a POPH. Essa hipótese é reforçada pelo fato de apenas um percentual pequeno dos pacientes com hipertensão portal desenvolverem hipertensão arterial pulmonar.<sup>(11)</sup>

## Quadro Clínico e Diagnóstico

Os sintomas associados à POPH podem chamar mais atenção para o comprometimento hepático ou para o pulmonar, destacando-se a dispneia como queixa frequente na vigência de hipertensão pulmonar.<sup>(12)</sup> Achados de exame físico sugestivos de hipertensão pulmonar e de insuficiência ventricular direita podem ser identificados ao exame físico como: hiperfonese de segunda bulha, sopro em foco tricúspide e, em estágios avançados, turgência jugular, ascite e anasarca. Cabe salientar que alguns desses sinais são comuns também à hipertensão portal.<sup>(12,13)</sup>

O ecocardiograma tem importância para a investigação inicial em caso de suspeita clínica de POPH ou como rastreamento dessa doença em pacientes com hipertensão portal que estão em avaliação para transplante hepático, uma vez que o prognóstico pós-operatório varia de acordo com a intensidade do comprometimento hemodinâmico em pacientes com POPH.<sup>(2,4)</sup> O valor de corte para a pressão sistólica da artéria pulmonar esti-

mada é variável na literatura, sendo valores superiores a 45 - 50mmHg frequentemente utilizados como suspeita de hipertensão pulmonar.<sup>(9,14)</sup>

Pacientes com hipertensão portal podem apresentar elevações da pressão arterial pulmonar por diversos mecanismos e o cateterismo cardíaco direito é o método diagnóstico capaz caracterizá-los, sendo imprescindível para o diagnóstico correto.<sup>(9)</sup> Os pacientes com hipertensão portal podem apresentar os seguintes padrões hemodinâmicos associados com hipertensão pulmonar:

**1 - Padrão hiperdinâmico:** com débito cardíaco aumentado, resistência vascular pulmonar reduzida e PAOP normal. Esse padrão pode ocorrer em cerca de 35% de candidatos a transplante hepático avaliados por cateterismo cardíaco direito após ecocardiograma sugestivo de hipertensão pulmonar;

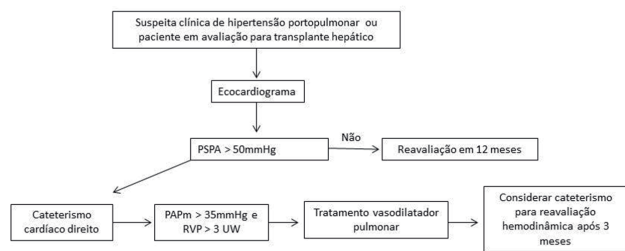
**2 - Padrão hipervolêmico:** com débito cardíaco habitualmente aumentado, resistência vascular pulmonar normal e PAOP aumentada;

**3 - Padrão de vasoconstrição e proliferação vascular:** débito cardíaco alto, normal ou baixo, resistência vascular pulmonar elevada e PAOP normal. (9) São considerados critérios diagnósticos hemodinâmicos para POPH: pressão arterial pulmonar média (PAPm)  $\geq 25$ mmHg, pressão de oclusão da artéria pulmonar (PAOP)  $\leq 15$ mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP)  $> 3$  Unidades Wood (UW).<sup>(15)</sup>

Não há indicação precisa de se fazer o teste de vaso reatividade nos pacientes com POPH durante o cateterismo cardíaco direito, uma vez que os bloqueadores de canais de cálcio (medicações utilizadas em pacientes com HAP idiopática que apresentam teste positivo) podem aumentar o fluxo sanguíneo através da veia porta e gerando maior risco de sangramento varicoso, em casos mais avançados de hipertensão portal.<sup>(16)</sup> Além disso, o valor prognóstico do teste positivo não está definido na literatura.

## Tratamento

As drogas vasodilatadoras pulmonares trouxeram um novo panorama no manejo e na sobrevida dos pacientes com diagnóstico de POPH. Antes de haver a possibilidade de tratamento vasodilatador específico, a sobrevida em cinco anos era muito baixa, em torno de 14%.<sup>(17)</sup> No entanto, dados dos registros americano (REVEAL) e francês, mostraram melhora significativa da sobrevida em cinco anos, 40 e 69% respectivamente, após a introdução dessas medicações no tratamento clínico.<sup>(18, 19)</sup> Em um estudo avaliando pacientes em período que compreendeu a era pré e pós vasodilatadores específicos, os fatores independentes para pior prognóstico foram a presença e a gravidade de cirrose hepática e níveis mais baixos de índice cardíaco.<sup>(18)</sup>



**Figura 1.** Algoritmo de rastreamento de hipertensão portopulmonar e manejo terapêutico. PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar estimada; PAPm, pressão arterial pulmonar média; RVP, resistência vascular pulmonar. Adaptado do algoritmo adotado pela Mayo Clinic<sup>(9)</sup>

Os análogos das prostaciclina, que atuam como vasodilatadores e anti-proliferativos, são as medicações com maior evidência de benefício hemodinâmico na literatura, em pacientes com POPH, especialmente o epoprostenol intravenoso.<sup>(20-22)</sup> O uso de iloprost inalatório mostrou benefício hemodinâmico agudo, além de melhora na distância caminhada no teste de caminhada de seis minutos (TC6M), em 12 meses, mas o benefício hemodinâmico de longo prazo não foi consistente.

Os inibidores da endotelina, potente vaso constritor pulmonar, agem bloqueando os receptores de endotelina (ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>), de forma seletiva ou não seletiva. Desse grupo de drogas, a bosentana (bloqueador não seletivo) e a ambrisentana (bloqueador seletivo) mostraram benefícios hemodinâmicos no tratamento da POPH. O fato da ambrisentana não ser hepatotóxica é uma vantagem para o manejo clínico dessa doença.<sup>(23,24)</sup>

Trabalhos com pequeno número de pacientes também demonstraram benefícios hemodinâmicos de longo prazo dos inibidores de fosfodiesterase 5, como a sildenafil, no tratamento da POPH. Essas medicações agem reduzindo a degradação da guanilato ciclase, pela via do óxido nítrico, potente vasodilatador pulmonar.<sup>(22,25,26)</sup>

O uso de beta-bloqueadores para profilaxia de varizes esofágicas em pacientes com POPH moderada a grave, mostrou redução da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, assim como piora dos parâmetros hemodinâmicos, indicando que o seu uso deve ser evitado.<sup>(27)</sup>

A POPH não é considerada um fator para a priorização do transplante hepático, uma vez que no pós-transplante a evolução é imprevisível, o paciente pode apresentar normalização da hemodinâmica pulmonar, sem necessidades de drogas vasodilatadoras, persistência da hipertensão arterial pulmonar ou pode haver piora hemodinâmica com sobrevida reduzida.<sup>(20,21,28)</sup> Por outro lado, a intensidade do comprometimento hemodinâmico é importante na definição dos candidatos ao transplante, pois sabe-se que pacientes com comprometimento moderado (35mmHg  $\leq$  PAPm  $<$  50mmHg) e grave (PAPm  $\geq$  50mmHg) têm pior prognóstico após transplante hepático, chegando respectivamente a 50% e 100% de mortalidade pós-operatória.<sup>(2)</sup>

Com a possibilidade do tratamento medicamentoso, os pacientes que têm comprometimento hemodinâmico moderado passaram a ter a opção do transplante hepático. Para tanto, alguns critérios devem ser atingidos, após nova avaliação hemodinâmica com três meses de tratamento específico:

1 - Redução dos níveis de PAPm (<35mmHg);

2 - Redução da RVP para <5 UW (400 dyn.s.cm<sup>-5</sup>) ou RVP abaixo de 3 UW (240 dyn.s.cm<sup>-5</sup>), independente do valor de PAPm;

3 - Boa função ventricular direita.<sup>(29,30)</sup>

Esses critérios devem ser reavaliados trimestralmente e, se mantidos, podem ser considerados para uma proposta de exceção do MELD, com acréscimo de 10% na sua pontuação a cada três meses de persistência da

resposta, dando assim, algum grau de prioridade após alcance dos alvos hemodinâmicos.<sup>(9,29,30)</sup>

## Conclusão

A POPH é uma doença grave que pode acometer pacientes com hipertensão portal. O diagnóstico é definido por cateterismo cardíaco direito. Não é considerada uma condição de prioridade para transplante hepático, sendo uma contraindicação em casos de comprometimento hemodinâmico moderado a grave. No entanto, com a possibilidade de tratamento vasodilatador pulmonar e possível melhora do padrão hemodinâmico pulmonar, mais pacientes passaram a atender os critérios de segurança para o transplante.

## Referências

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
2. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6(4):443-50.
3. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology*. 2003;37(2):401-9.
4. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoan MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology*. 2006;44(6):1502-10.
5. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, Siu S, Liu P, Wong F. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut*. 2003;52(9):1355-62.
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30.
7. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 2008;48(1):196-203.
8. Krowka MJ, Edwards WD. A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl*. 2000;6(2):241-2.
9. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(1):17-25.
10. Pellicelli AM, Barbaro G, Puoti C, Guarascio P, Lusi EA, Bellis L, et al. Plasma cytokines and portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis waiting for orthotopic liver transplantation. *Angiology*. 2010;61(8):802-6.
11. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(9):835-42.
12. Yang YY, Lin HC, Lee WC, Hou MC, Lee FY, Chang FY, et al. Portopulmonary hypertension: distinctive hemodynamic and clinical manifestations. *J Gastroenterol*. 2001;36(3):181-6.
13. Swanson KL, Krowka MJ. Screen for portopulmonary hypertension, especially in liver transplant candidates. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(2):121-2, 5-30, 33 passim.
14. Liberal R, Grant CR, Baptista R, Macedo G. "Porto-pulmonary hypertension: A comprehensive review". *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(2):157-67.
15. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
16. Ota K, Shijo H, Kokawa H, Kubara K, Kim T, Akiyoshi N, et al. Effects of nifedipine on hepatic venous pressure gradient and portal vein blood flow in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10(2):198-204.
17. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant*. 2008;8(11):2445-53.
18. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(6):637-43.
19. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest*. 2012;141(4):906-15.
20. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(5):1258-64.
21. Fix OK, Bass NM, De Marco T, Merriman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl*. 2007;13(6):875-85.
22. Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, Decker C, D'Alessandro AM, Keevil J, et al. Treatment with sildenafil and tadalafil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl*. 2012;18(6):686-95.
23. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1096-102.
24. Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest*. 2011;139(1):109-14.
25. Reichenberger F, Voswinkel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28(3):563-7.
26. Gough MS, White RJ. Sildenafil therapy is associated with improved hemodynamics in liver transplantation candidates with pulmonary arterial hypertension. *Liver Transpl*. 2009;15(1):30-6.
27. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology*. 2006;130(1):120-6.
28. Sussman N, Kaza V, Barshes N, Stribling R, Goss J, O'Mahony C, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant*. 2006;6(9):2177-82.
29. Krowka MJ, Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl*. 2006;12(12 Suppl 3):S114-6.
30. Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: a contemporary view and look forward. *J Hepatol*. 2013;59(2):367-74.

**Artigo**

## Hipertensão Pulmonar devido à Doença Cardíaca Esquerda

*Gisela Martina Bohns Meyer<sup>1</sup>, Fernanda Brum Spilimbergo<sup>2</sup>*

### Resumo

A hipertensão pulmonar associada à doença cardíaca esquerda (HP-DCE) é a forma mais comum de hipertensão pulmonar encontrada na prática clínica atual. Embora frequentemente alvo de terapia, a sua fisiopatologia permanece mal compreendida e seu tratamento permanece indefinido. Hipertensão pulmonar no contexto da doença cardíaca esquerda é um marcador de pior prognóstico e de gravidade da doença. Porém, desconhecemos se o seu tratamento primário é benéfico ou prejudicial. Um passo importante para o estudo futuro deste problema clínico será a padronização das definições e critérios diagnóstico.

Descritores: Hipertensão pulmonar; Doença cardíaca esquerda; Tratamento.

### Abstract

Pulmonary hypertension associated with left heart disease (HP-ECD) is the most common form of pulmonary hypertension found in current clinical practice. Although often being target of therapy, its pathophysiology remains poorly understood and its treatment remains undefined. Pulmonary hypertension in the context of left heart disease is a marker of poor prognosis and severity of the disease. However, its primary treatment is not known to be beneficial or harmful. An important step for the future study of this clinical problem is the standardization of definitions and diagnostic criteria.

Key words: Pulmonary hypertension; left heart disease; treatment.

1. Médica cardiologista chefe dos Centros de Hipertensão Pulmonar do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Fundação Universitária de Cardiologia – IC/FUC - RS- Brasil

2. Médica Pneumologista dos Centros de Hipertensão Pulmonar do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Fundação Universitária de Cardiologia – IC/FUC - RS- Brasil

**Endereço para correspondência:** Rua Professor Annes Dias, 295. Centro Histórico. Porto Alegre RS. CEP 90020-090 / Centro de Hipertensão Pulmonar.



## Introdução

Hipertensão Pulmonar (HP) é consequência de um aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), do fluxo sanguíneo pulmonar, pressão venosa pulmonar (PVP), ou uma combinação destes elementos. Geralmente, uma pressão arterial pulmonar média (PAPm) > que 25mmHg na presença de uma pressão capilar ou pressão de oclusão capilar pulmonar (POCP) anormalmente elevada (POCP > 15 mm Hg) ou do ventrículo esquerdo (VE), pressão diastólica final (PDFVE > 18mmHg)<sup>2</sup> é necessária para definir HP-DCE ou alguma outra forma de doença do coração esquerdo.

A Hipertensão pulmonar (HP) é uma complicação comum da doença cardíaca esquerda (DCE) e tem um impacto negativo sobre os sintomas, capacidade de exercício e evolução da doença<sup>(1)</sup>. Embora a verdadeira prevalência da HP-DCE seja desconhecida, um subgrupo de pacientes pode apresentar significativa HP que não pode ser explicada pelo aumento passivo das pressões de enchimento do lado esquerdo cardíaco. A expressão HP “desproporcional” tem sido utilizada para identificar a população sem uma clara definição, porém esta expressão foi considerada inapropriada e acabou criando certa confusão. Foi, então, proposto pelo grupo do 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar realizado em NICE em 2013 uma alteração na terminologia e uma nova definição da HP devido à DCE. Sugeriu-se abandonar o termo HP “desproporcional” e distinguir “HP pós-capilar isolada” de “HP pós-capilar com componente pré-capilar” baseado na diferença de pressão entre a pressão arterial pulmonar diastólica e pressão de oclusão capilar pulmonar (POCP). Embora não haja nenhum tratamento validado para HP-DCE, nesta revisão, apresentaremos a epidemiologia, patofisiologia, fatores de risco e controvérsias no tratamento da HP-DCE. Finalmente, através de futuros ensaios clínicos poderemos estabelecer a segurança e eficácia de novos compostos.

A verdadeira prevalência de HP-DCE, dentre os casos de Insuficiência cardíaca (IC), permanece desconhecido devido, em parte, a alguns fatores a seguir: 1 - Os dados atuais são derivados de estudos epidemiológicos em comunidade de insuficiência cardíaca ou centros terciários de referência em IC; 2 - muitas vezes a definição de de HP em DCE foi baseada em resultados de ecocardiograma o qual tem uma extensa variedade de valores de corte; 3 - populações têm sido heterogêneas em termos de sintomas, idade e nível de fração de ejeção (FE); 4 - Outras vezes, a medida de pressão arterial pulmonar e pressão de enchimento do átrio esquerdo não foram acessadas por cateterismo cardíaco direito e/ou cateterismo cardíaco esquerdo, à exceção de relatos de alguns centros isolados. Como resultado, a prevalência da HP-DCE tem sido relatada num intervalo de 25-100% dos pacientes estudados.<sup>(1)</sup>

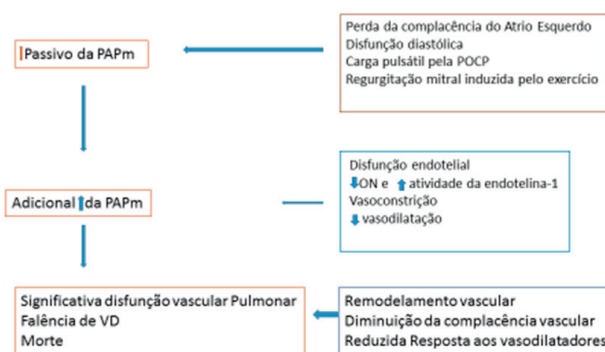
## Etiologia e Definição Hemodinâmica

A atual definição hemodinâmica é dada por uma Pressão média de artéria pulmonar (PAPm)  $\geq$  25 mmHg, POCP > 15 e Débito Cardíaco normal ou reduzido<sup>(5,6)</sup>. O Gradiente de pressão transpulmonar (GPT), isto é, a diferença entre a PAPm e a POCP) é comumente utilizado para distinguir a HP passiva, quando o GPT  $\leq$  12 mmHg, da reativa, GPT > 12 mmHg. Esta terminologia advém do fato que independentemente da origem da doença cardíaca esquerda, o primeiro evento conduzindo à HP é uma transmissão retrógrada passiva das pressões de enchimento, principalmente conduzidas pela função diastólica do ventrículo esquerdo.

A congestão venosa pulmonar é um importante determinante do aumento da PAP. Portanto, a medição precisa da pressão de enchimento do VE auxilia a definir a natureza da HP.

O aumento “passivo” ou “congestivo” das pressões pulmonares, também é conhecido como HP pós-capilar ou hipertensão venosa pulmonar (HVP).

A RVP ou TPG podem, no entanto, ser anormalmente aumentadas (por exemplo, PVR > 1,5 w e / ou TPG > 12 mm Hg) na definição de um aumento da pressão de enchimento do lado esquerdo, um quadro “misto” com características hemodinâmicas de ambos HVP e HAP. Na prática clínica, esse cenário era muitas vezes referido como “HP fora de proporção” com a pressão de enchimento do VE, porém, como mencionamos anteriormente, o uso desta terminologia foi desaconselhado. A carga pulsátil imposta por uma POCP cronicamente elevada pode também desempenhar um papel no desenvolvimento da HP. Em alguns pacientes, estes componentes de congestão venosa puramente mecânicos podem disparar um componente superimposto combinando vasoconstrição pulmonar, diminuição do óxido nítrico (ON), aumento da expressão da endotelina, dessensibilização do peptídeo natriurético e remodelamento vascular<sup>(3,6)</sup>. Neste estágio a PAPm aumenta mais e este aumento parece ser em excesso para o aumento ocorrido na POCP. Finalmente, estas mudanças podem levar à doença vascular pulmonar, aumento na pós-carga do ventrículo direito e falência ventricular direita.

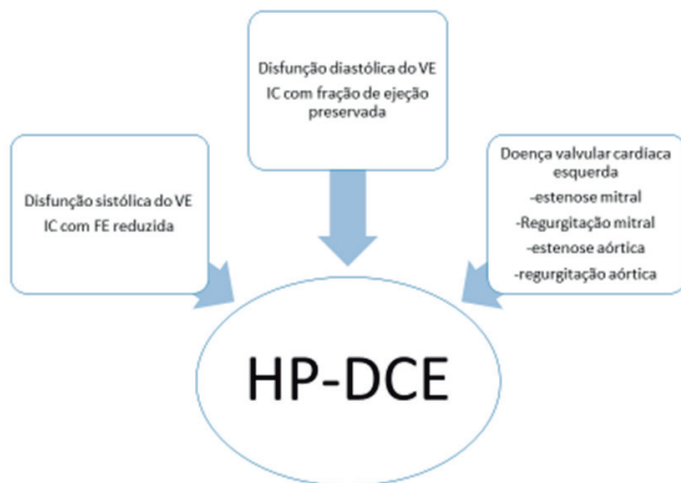


**Figura 1.** Mecanismos de HP-DCE

adaptado de Vachiéry et al, JACC vol 62 no 25 Suppl D. December 24, 2013; D100-8

É importante reconhecer que estas definições e limites não são uniformes na prática ou na literatura publicada. Em geral, eles foram extrapolados a partir de pequenas coortes observacionais e experiências clínicas aleatórias (geralmente obtidas com os pacientes em repouso supino), em vez de a partir de uma grande base de evidências em potencial. Na verdade, não há um consenso claro como raça, sexo, atividade, posição corporal, ea idade afetam essas definições. Por exemplo, o PAP supina repouso normal é raramente > 20 mm Hg, mas o pico normal da PAPm com o exercício aumenta com a idade<sup>(7)</sup>. Estas questões são importantes limitações para a interpretação e estudo da HP-DCE.

As prováveis etiologias (doença cardíaca esquerda levando à HP) se relacionam com a disfunção valvular cardíaca esquerda, disfunção sistólica esquerda e disfunção diastólica esquerda.



**Figura 2.** Adaptado de: The Journal of Heart and Lung Transplantation 2012 31, 913-933DOI: (10.1016/j.healun.2012.06.002)

Identificação de Diferentes Apresentações Hemodinâmicas

As seguintes apresentações hemodinâmicas podem estar presentes na identificação da HP-DCE

1 - Uma elevada POCP sem significativa mudança na circulação pulmonar, isto é, ausência de doença vascular pulmonar ou remodelamento vascular.

2 - Uma elevada POCP com remodelamento vascular pulmonar.

3 - Uma POCP previamente elevada que se tornou normalizada, porém persistiu o remodelamento vascular pulmonar.

Esta terceira apresentação pode ser encontrada em pacientes que foram submetidos à diurese forçada na presença de HP-DCE com fração de ejeção preservada, fibrilação atrial ou doença valvular corrigida.

Outra questão importante é como definir a mudança na circulação pulmonar que não está relacionada com o aumento da POCP e que possa ser medido por cateterismo cardíaco direito. Algumas considerações para

esta definição incluem:

1 - Devem refletir mudanças na circulação pulmonar e, claramente, marcar o remodelamento vascular pulmonar; 2 - precisam ser o mais independente possível das mudanças na POCP; 3 - devem ser minimamente influenciadas pelas mudanças no fluxo sanguíneo e volume sistólico e, 4 - devem refletir mudanças na complacência e levar em consideração a distensibilidade das artérias pulmonares. (JACC)

A resistência vascular pulmonar, o GTP e a diferença de pressão diastólica (DPD) (definida como Pressão arterial pulmonar diastólica – POCP) têm a vantagem de serem facilmente obtidos por cateterismo cardíaco direito.

O 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar realizado em Nice em 2013 propõe dois tipos de HP-DCE, com base nos níveis de DPD: “HP isolada pós-capilar” (POCP > 15 mmHg e DPD < 7 mmHg) e “HP combinada – pós capilar com pré-capilar” (POCP > 15 mmHg e DPD ≥ 7 mmHg).

## Tratamento

O objetivo inicial da terapia para HP-DCE deve ser o de otimizar o manejo global da situação clínica subjacente e das co-morbidades antes de considerarmos medidas específicas para o tratamento da HP<sup>(3)</sup>. Alguns pacientes podem também se beneficiar de vasodilatadores não específicos como nitratos e hidralazina, embora o nível de evidência para esta estratégia seja limitado<sup>(4)</sup>.

O potencial uso de Terapias vasodilatadoras específicas para HP-DCE está baseado em uso contundente racional patobiológico. Em pacientes com IC, a disfunção endotelial tem sido proposta como causa de HP e é um alvo do tratamento<sup>(8)</sup>, justificado pela presença de aumento da atividade da endotelina-1 e lesão do mecanismo de vasodilatação dependente do ON<sup>(9,10,11)</sup>.

O racional para uso de terapias vasodilatadoras para Hipertensão Arterial Pulmonar na HP-DCE tem sido baseada em estudos de curto ou longo prazo utilizando prostanóides, antagonistas dos receptores de endotelina e inibidores da fosfodiesterase-5. A maioria destes estudos consistentemente relataram melhora na hemodinâmica, na capacidade de exercício e nos sintomas. Contudo, a metodologia não fornece evidência suficiente para indicar o uso destas drogas no manejo clínico dos pacientes com HP-DCE<sup>(1)</sup>. Os principais estudos destas terapias para HP-DCE encontram-se descritos nas tabelas 1 e 2.

## Conclusão

HP-DCE é a forma mais comum de HP encontrada na nossa prática clínica. A estratégia diagnóstica primária é determinar a contribuição da DCE para a se-

veridade da HP a fim de orientar a terapia. Para isto o cateterismo cardíaco direito é necessário. A melhor estratégia terapêutica nestes pacientes ainda não está definida. Embora o pilar do manejo da HP-DCE seja primeiramente tratar a DCE de base, ainda não está claro se a HP por si só deveria ser um alvo de tratamento. De fato, na atual

prática clínica, tratamento empírico é bastante comum, sem uma forte base de evidência científica podendo ser prejudicial aos pacientes.

Futura investigação é necessária para fornecer um melhor entendimento deste problema crescente nos portadores de DCE.

---

## Referências

1. Vachiéry et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *JACC* vol 62, no 25, Suppl D, 2013. December 24, 2013: D100-8
2. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult: a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:913-33.
3. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012;126:975-90.
4. McMurrayJJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-847. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S55-66.
5. Flores ED, Lange RA, Hills LD. Relation of mean pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end-diastolic pressure. *Am J Cardiol* 1990;66:1532-3.
6. Thenappan T, Shah SJ, Gombert-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257-65.
7. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34:888-94.
8. Moraes DL, Colucci et al. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-23.
9. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH, et al. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:2922-7.
10. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, et al. Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ETA receptor blockade in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;101:2945-52.
11. Porter TR, Taylor DO, Cygan A, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1418-24.

**Artigo**

## **Hipertensão Arterial Pulmonar associada às cardiopatias congênitas** Pulmonary Arterial Hypertension associated to congenic heart disease

*Cláudia Henrique da Costa<sup>1</sup>, Rogério Rufino<sup>1</sup>*

### **Resumo**

As cardiopatias congênitas estão alocadas dentro do grupo 1 da classificação da hipertensão pulmonar (HP), junto com a hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática, mas as doenças que causam hipertensão pulmonar devido à doença do coração esquerdo, incluindo algumas cardiopatias congênitas, estão nomeadas no grupo 2. A síndrome de Eisenmenger caracteriza-se pelo aumento da pressão pulmonar a níveis sistêmicos e shunt da direita para a esquerda ou bidirecional devido a um grande defeito, tendo como marca a intensa cianose. Estes pacientes apresentam progressão lenta dos sintomas e alteração de coagulação podendo evoluir tanto com trombose como com sangramento. Devem ser orientados a se manterem bem hidratados e ativos, de forma a reduzir a hipercoagulabilidade sanguínea. Os pacientes devem ser tratados com reposição de ferro quando necessário e flebotomias para redução do hematócrito devem ser evitadas. Vasodilatadores pulmonares como a bosentana, a sildenafil e o iloprost demonstraram ser capazes de reduzir a resistência vascular pulmonar e melhorar a classe funcional em pequenos grupos de pacientes com cardiopatias congênitas, podendo ser usados com segurança em pacientes com síndrome de Eisenmenger. Por outro lado, não há estudos controlados quanto ao uso de vasodilatadores pulmonares em pacientes com shunt esquerdo-direito.

Descritores: Hipertensão arterial pulmonar; cardiopatias congênitas; doença vascular pulmonar, tratamento.

### **Abstract**

Congenital heart defects are allocated within the Group 1 of pulmonary hypertension (PH) classification along with pulmonary arterial hypertension (PAH) Idiopathic, but the diseases that cause pulmonary hypertension due to left heart disease, including some congenital heart diseases, are named in group 2. The Eisenmenger syndrome is characterized by increased pulmonary and systemic pressure levels with right to left or bidirectional shunt due to a large defect, producing intense cyanosis. These patients have slow progression of symptoms and changes of coagulation may progress with both thrombosis and bleeding. Patients should be advised to stay well hydrated and active in order to reduce blood hypercoagulability. Patients should be treated with iron replacement when necessary. Phlebotomy to reduce the hematocrit should be avoided. Pulmonary vasodilators such as bosentan, sildenafil and iloprost proved capable of reducing pulmonary vascular resistance and improved functional class in small groups of patients with congenital heart disease and can be used safely in patients with Eisenmenger syndrome. On the other hand, there is no controlled studies to suport the use of pulmonary vasodilator in patients with left-right shunt.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension; congenital heart defects; pulmonar vascular disease, treatment.

1 - Professores Adjuntos da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Endereço para correspondência:** Disciplina de Pneumologia e Tisiologia - Hospital Universitário Pedro Ernesto - Av. Vinte e Oito de Setembro, 77 – Vila Isabel - CEP: 20551-030 – Rio de Janeiro

**Email:** ccosta.uerj@gmail.com

## Introdução

Desde o segundo simpósio mundial, que ocorreu em Evian, em 1998, que a classificação da hipertensão pulmonar tem sido dividida em cinco grandes grupos<sup>1</sup>. No entanto, esta classificação já sofreu várias mudanças, sendo a mais recente, em 2013<sup>1</sup>. Atualmente, as cardiopatias congênitas estão alocadas dentro do grupo 1, junto com a hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática, mas as doenças que causam hipertensão pulmonar devido à doença do coração esquerdo, incluindo algumas cardiopatias congênitas, estão nomeadas no grupo 2<sup>1</sup>.

Todas as alterações cardíacas congênitas que apresentem ampla comunicação intra ou extra cardíaca cursam com aumento de pressão na circulação pulmonar e, conseqüentemente, podem causar HAP caso o defeito não seja cirurgicamente corrigido na infância<sup>1,2</sup>. Vários são os motivos para observarmos um aumento do número de pacientes com esta associação de doenças nos ambulatórios especializados<sup>3</sup>. Entre eles, o fato das crianças com cardiopatias congênitas estarem recebendo tratamento mais adequado, facilitando a chegada desses pacientes na vida adulta. Além disso, o uso de ecocardiograma de forma mais disseminada para rastreamento de HAP aumentou o diagnóstico desta condição clínica<sup>4</sup>. Por último, a possibilidade de poder oferecer um tratamento para estes pacientes estimula os médicos a persistirem no diagnóstico diferencial da dispneia. No entanto, a partir do momento em que se faz o diagnóstico da associação de HAP com cardiopatia congênita, observa-se importante queda da qualidade de vida, com restrição aos exercícios e aumento da morbidade e mortalidade<sup>1,5</sup>. Os pacientes com HAP e cardiopatia congênita devem ser acompanhados em instituições terciárias com a participação de uma equipe multidisciplinar e por profissionais capazes de acompanhar tanto a HAP como a doença cardíaca<sup>2</sup>.

Para se conseguir um nível ótimo de diagnóstico precoce das duas patologias algumas medidas devem ser implementadas. Em primeiro lugar, todos os pacientes com diagnóstico de doença cardíaca congênita devem realizar ecocardiogramas regulares para detecção de HAP durante toda a sua vida, já que a doença vascular pode ocorrer tardiamente em alguns pacientes<sup>6,7</sup>. Caso o ecocardiograma deixe dúvidas, a ressonância magnética consegue visualizar melhor o coração e pode ajudar a sanear dúvidas quando há defeitos cardíacos de difícil diagnóstico<sup>4</sup>. Por outro lado, todos os pacientes com diagnóstico de HAP devem ser avaliados quanto à possibilidade de terem um defeito cardíaco ainda não diagnosticado. Um exame de mensuração da diferença de saturação entre os membros superiores e inferiores, sendo mais baixo nos últimos, levanta uma forte suspeita que deve ser confirmada através do ecocardiograma ou do cateterismo cardíaco<sup>2</sup>.

A síndrome de Eisenmenger, descrita em 1897

por um médico austríaco caracteriza-se pelo aumento da pressão pulmonar a níveis sistêmicos e *shunt* da direita para a esquerda ou bidirecional devido a um grande defeito intra (comunicações interventriculares) ou extra (interposição de grandes vasos) cardíaco congênito<sup>2,8</sup>.

A HAP apresentada pelos pacientes com Síndrome de Eisenmenger difere daquela vista nos demais doentes com hipertensão pulmonar<sup>2,9,10</sup> (Quadro 1). Enquanto a dilatação do ventrículo direito é comum nos pacientes com HAP idiopática, os que possuem lesões pós-tricuspidicas costumam apresentar hipertrofia de câmaras direitas com função cardíaca preservada. A hipertrofia é uma forma de adaptação às altas cargas de pressão em um longo espaço de tempo<sup>11</sup>. Como a lesão é congênita, o paciente tem muito tempo para se adaptar às alterações impostas, diferente do paciente com HAP idiopática. Embora a sobrevivência dos pacientes seja menor do que a população em geral, é superior à de pacientes com HAP idiopática.

A cianose e a eritrocitose secundária são marcantes na síndrome de Eisenmenger e raramente ocorrem nos pacientes com outras causas de HAP. Além disso, como a doença tem progressão lenta e o paciente tem o defeito cardíaco desde a infância, a percepção das limitações impostas pela doença é pobre e a maioria dos pacientes acaba se adaptando ao quadro<sup>10</sup>. Estes pacientes frequentemente também apresentam alteração de coagulação e podem evoluir tanto com trombose como com sangramento. Por este motivo, o uso de anti-coagulantes ainda é controverso<sup>2,10</sup>. Outro fato a se levar em conta é que cerca de 25% dos pacientes com cardiopatia congênita e síndrome de Eisenmenger são diagnosticados com síndrome de Down, o que impõe aos médicos o conhecimento das comorbidades frequentemente associadas nestes pacientes e seus tratamentos<sup>12</sup>.

**Quadro 1.** Comparação entre os pacientes com HAP idiopática e a causada pela síndrome de Eisenmenger

	HAP idiopática	Síndrome de Eisenmenger
Ventrículo direito	Dilatado	Hipertrofiado
Função ventricular	Anormal	Preservada
Cianose	Rara	Frequente
Eritrocitose	Rara	Frequente
Progressão dos sintomas	Rápida	Lenta
Associação com outras malformações	Rara	Mais frequente

## Tratamento da HAP em pacientes com cardiopatias associadas

Conforme comentado, os pacientes com cardiopatia congênita que possuem *shunt* esquerdo – direito podem evoluir com HAP. Dessa forma, forma, é lógico propor a correção desses defeitos antes que haja a reversão do fluxo. A operabilidade deve ser avaliada através do cateterismo cardíaco direito<sup>13</sup>. Mesmo assim, é difícil garantir que o paciente irá evoluir sem HAP no pós-operatório imediato e tardio. Atualmente, se considera que os pacientes com resistência vascular pulmonar até 6 unidades Wood/m<sup>2</sup> são os que apresentam as melhores chan-



ces de evoluírem bem, especialmente quando a resistência for abaixo de 4 unidades Wood/m<sup>2</sup>. Por outro lado, quando essa medida está acima de 8 unidades Wood/m<sup>2</sup>, os pacientes não devem ser operados pois pode piorar a função do ventrículo direito<sup>2,13</sup>.

Os pacientes com Eisenmenger apresentam cianose e eritrocitose e devem ser orientados a se manterem bem hidratados e ativos, de forma a reduzir a hipercoagulabilidade sanguínea<sup>14</sup>. Diuréticos de alça podem ser usados no casos de congestão<sup>15</sup>. Os pacientes devem ser tratados com reposição de ferro quando necessário e flebotomias para redução do hematócrito devem ser evitadas<sup>15</sup>. Embora a anticoagulação seja controversa, ela visa a redução do risco de tromboembolismo<sup>2,10,16</sup>. Devemos lembrar que estes pacientes podem apresentar embolia paradoxal e que sintomas neurológicos podem ser a primeira manifestação neste caso<sup>17</sup>.

Programas de reabilitação podem ajudar os pacientes a se manterem adequadamente ativos, especialmente aqueles com síndrome de Down associada, o que melhora a qualidade de vida e reduz o risco de obesidade<sup>18</sup>.

Obviamente, o tabagismo é extremamente deletério para estes pacientes e deve ser prontamente abordado através de programa específico.

Embora não existam muitos estudos com relação ao uso de medicamentos anti-hipertensivos pulmonares em pacientes com Eisenmenger, tanto a bosentana como a sildenafil demonstraram ser capazes de reduzir a resistência vascular pulmonar e melhorar a classe funcional em pequenos grupos de pacientes com cardiopatias congênitas. No estudo BREATHE-5, 54 pacientes com Eisenmenger e defeitos de septos atrial ou ventricular em classe funcional III, receberam bosentana, um inibidor da endotelina, ou placebo em uma relação de 2:1 durante 16 semanas<sup>19</sup>. Foi verificada uma redução da pressão arterial pulmonar de 5,5 mmHg ( $p=0,038$ ) e um aumento da capacidade ao exercício em 53,1 m ( $p=0,0079$ ) entre os pacientes que estavam no grupo ativo<sup>19</sup>. A melhora funcional foi mantida por um ano durante o estudo de extensão aberto<sup>20</sup>. Este foi o primeiro estudo que descreveu os benefícios e segurança quanto ao tratamento da HAP em pacientes com síndrome de Eisenmenger.

Da mesma forma, sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 ou placebo foram fornecidos de forma randômica para 84 pacientes com síndrome de Eisenmenger e classe funcional de II a IV<sup>21</sup>. A medicação foi usada na dose de 20 mg 3 vezes ao dia ou placebo, durante 12 meses. Após esse período verificou-se que a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos havia aumentado 56m (de 42 para 69m,  $p<0,0001$ ) e a saturação de oxigênio em ar ambiente apresentava incremento de 2,4% em relação ao período basal (1,8% para 2,9%,  $p<0,0001$ ). Os pacientes também apresentavam melho-

ra da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar<sup>21</sup>.

Iloprost é um porstanoide inalatório aprovado para o uso em pacientes com HAP idiopática. Um estudo avaliou a eficácia e segurança desta medicação em 12 pacientes com Eisenmenger. Os pacientes apresentaram aumento na capacidade ao exercício, tendo caminhado  $255,8 \pm 120,4$  na avaliação basal e  $349,4 \pm 134,7$  m após o tratamento ( $p = 0.013$ ). Também foi observada melhora da classe funcional em 10 pacientes. Embora a queixa de cefaleia e dispneia tenham sido frequentes, nenhum paciente abandonou o tratamento devido aos efeitos adversos<sup>22</sup>.

Apesar de não haver muito estudos sobre o tratamento da HAP que incluam os pacientes com síndrome de Eisenmenger, considera-se que, em teoria, as medicações que funcionam para os pacientes com HAP idiopática devam ser bem sucedidas nos pacientes com *shunt* da direita para a esquerda. No entanto, não dispomos de dados para recomendar o uso desses medicamentos específicos para a HAP em pacientes com outras cardiopatias congênitas.

Pacientes com *shunt* esquerdo-direito em tese poderão se beneficiar do uso de vasodilatadores pulmonares, pois haveria redução da resistência da circulação pulmonar com consequente aumento da resposta ao exercício<sup>23</sup>. No entanto, não há dados disponíveis para autorizar esta indicação.

Nos casos de diagnóstico de pequenos defeitos associados à HAP ou quando a hipertensão é mantida após o tratamento cirúrgico deve-se considerar a possibilidade de HAP idiopática associada a defeito cardíaco, já que a alteração vascular pulmonar não poderia ser explicada apenas pela má-formação cardíaca. Nesses casos, pode-se recomendar o uso de medicamentos vasodilatadores pulmonares específicos e anticoagulação<sup>2</sup>. O fechamento de pequenos defeitos pode agravar a HAP e deve ser avaliado com cautela<sup>4</sup>.

Pacientes com coração uni ventricular foram excluídos dos estudos clínicos com os vasodilatadores pulmonares como bosentana e sildenafil devido à dificuldade de se estimar a resistência vascular pulmonar<sup>2</sup>. Caso haja a manifestação de síndrome de Eisenmenger, em teoria, pacientes com esses defeitos poderiam se beneficiar do uso de medicamentos que atuam na resistência vascular pulmonar, no entanto não há dados que balizem esta prática.

Assim, atualmente, a HAP só acaba sendo adequadamente tratada nos pacientes com síndrome de Eisenmenger com vasodilatadores pulmonares não tendo sido avaliado o uso em pacientes com outras cardiopatias.

Concluindo, o tratamento dos pacientes com defeitos cardíacos deve ser feito em unidades terciarizadas que contam com médicos especialistas capazes de tratar

a HAP e as doenças cardíacas. Além disso, o diagnóstico da associação das duas patologias deve ser investigado em todos os pacientes com uma dessas condições.

## Referências

1. Simonneau G, Gatzoulis A, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34-41.
2. Dimopoulos K, JohnWort S, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J* 2014;35: 691-700.
3. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial Hypertension in adults born with a heart septal defect. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93:682-7.
4. Kilner PJ. Imaging congenital heart disease in adults. *Brit J Radiol* 2011;84:S258-68.
5. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S-92S.
6. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:e143-e263.
7. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-2957.
8. Albrecht A. Eisenmenger: Doença e história. *Rev Soc Car Rio Grande Sul* 2004;1:1-2.
9. Longmuir PE, Brothers JA, de Ferranti SD, Hayman LL, Van Hare GF, Matherne GP, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:2147-59.
10. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:e143-e263.
11. Simon MA & Pinsky MR. Right Ventricular Dysfunction and Failure in Chronic Pressure Overload. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011:568095.
12. Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H, Rader F, Heger M, Klar U, et al. Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age. *Eur Heart J* 2011;32:553-560.
13. Myers PO, Tossot C, Beghetti M. Assessment of Operability of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Disease. Do We Have the Good Tools to Predict Success? *Circ J* 2014; 78:4 - 11
14. Dimopoulos K, Giannakoulas G, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:545-554.
15. Spence MS, Balaratnam MS, Gatzoulis MA. Clinical update: cyanotic adult congenital heart disease. *Lancet* 2007;370:1530-1532.
16. Frescura C, Thiene G, Giulia Gagliardi M, Mazzucco A, Pellegrino PA, Daliento L, et al. Is lung biopsy useful for surgical decision making in congenital heart disease? *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1991;5:118-122.
17. Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, Niwa K, Trindade PT, Eicken A, et al. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point. Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6:363-72.
18. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Mocerri P, Swan L, Gatzoulis MA, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 2011;33:1386-96.
19. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA; Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 2006;114:48-54.
20. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008;127:27-32.
21. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, Li XL, Wu BX, Zhao OH, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011;97:1876-81.
22. Yang SI, Chung WJ, Jung SH, Choi DY. Effects of inhaled iloprost on congenital heart disease with Eisenmenger syndrome. *Pediatr Cardiol* 2012; 33:744-8.
23. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35:716-24.

**Artigo**

## **Hipertensão Pulmonar Associada à Anemia Falciforme** Sickle Cell Disease-Associated Pulmonary Hypertension

*Roberto F. Machado<sup>1</sup>*

### **Resumo**

A hipertensão pulmonar é uma complicação comum em pacientes com anemia falciforme. A despeito das elevações leves das pressões pulmonares, a morbimortalidade desses pacientes é alta e a hipertensão pulmonar é um fator de risco muito importante nestes pacientes. A patogênese da hipertensão pulmonar relacionada à anemia falciforme é multifatorial e inclui a hemólise, baixos níveis de óxido nítrico, hipóxia crônica, tromboembolismo, doença hepática crônica e asplenia. Na maioria dos pacientes, hipertensão arterial pulmonar é a causa principal para elevações na pressão arterial pulmonar, mas hipertensão pulmonar venosa também é um fator contribuinte em alguns pacientes. Existem poucos estudos específicos avaliando os efeitos de tratamento para a hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme. É provável que a intensificação da terapia para a anemia hemolítica em todos os pacientes e tratamento específico para a hipertensão pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar severa seja benéfica.

Descritores: anemia falciforme, hemólise, hipertensão pulmonar, óxido nítrico.

### **Abstract**

Pulmonary hypertension is a common complication of sickle cell disease. In spite of the mild elevations in pulmonary artery pressures in these patients, morbidity and mortality is high and in adult patients with sickle cell disease, pulmonary hypertension is emerging as a major risk factor for death. The pathogenesis of pulmonary hypertension is likely multifactorial, including hemolysis, impaired nitric oxide bioavailability, chronic hypoxemia, thromboembolism, chronic liver disease and asplenia. In the majority of patients with sickle cell disease, pulmonary arterial hypertension is the cause of elevated pulmonary artery pressures, but also that pulmonary venous hypertension does contribute to pulmonary hypertension in a subgroup of patients. There are currently limited specific data on the effects of any treatment modality for pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease. It is likely that maximization of sickle cell disease therapy, in all patients, and treatment with selective pulmonary vasodilators and antiproliferative agents, in patients with severe disease, would be beneficial.

Keywords: sickle cell disease, hemolysis, pulmonary hypertension, nitric oxide.

<sup>1</sup> - Division of Pulmonary, Critical Care Medicine, Sleep and Allergy, Department of Medicine, University of Illinois, Chicago, IL

**Endereço para correspondência:** Roberto F. Machado, MD - Division of Pulmonary, Allergy and Sleep Medicine - University of Illinois at Chicago - 909 South Wolcott Avenue, M/C 719 - Chicago, IL 60612 - Telephone: 312-355-5894 - Fax: 312-695-7193

**Email:** machador@uic.edu

## Introdução

Avanços nos cuidados de pacientes com anemia falciforme e outras anemias hemolíticas tem levado a um aumento na expectativa de vida desses indivíduos. À medida que essa população envelhece novas complicações destas doenças tendem a se desenvolver. Uma dessas complicações, a hipertensão pulmonar, vem se tornando uma das maiores causas de morbimortalidade em adultos portadores de anemia falciforme, talassemia e possivelmente de outras hemoglobinopatias. Uma grande quantidade de dados incorporados recentemente está avançando o conhecimento sobre a prevalência, características clínicas e mecanismos associados à hipertensão pulmonar na anemia falciforme. A hipertensão pulmonar associada à anemia falciforme é classificada no grupo diagnóstico 5: hipertensão pulmonar associada a mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos.

Anemia falciforme ocorre em indivíduos homocigóticos para uma substituição em um nucleotídeo do gene da beta globina o que resulta na síntese de hemoglobina S (HbS), uma variável estrutural que é muito menos solúvel que a hemoglobina normal (HbA) quando desoxigenada. A hemoglobina S desoxigenada polimeriza-se e agrega-se no interior de eritrócitos circulantes na microvasculatura. Células falciformes que são caracteristicamente rígidas e densas obstruem a microvasculatura, um processo que é intensificado por sua propensão para aderir ao endotélio vascular, resultando em um processo de isquemia e reperfusão, inflamação e stress oxidativo. Esta cascata de eventos é responsável pelas manifestações mais típicas da doença: episódios freqüentes de dor óssea e a síndrome torácica aguda. Além disso, a membrana dos eritrócitos que contem HbS é constantemente exposta a danos mecânicos que causam a sua ruptura e originam um estado de anemia hemolítica intravascular crônica. Este processo hemolítico causa a liberação de hemoglobina livre e da enzima arginase no plasma, produzindo

um estado de disfunção endotelial, proliferação vascular e stress oxidativo e infamatório. Esses mecanismos patológicos terminam por gerar uma vasculopatia proliferativa que pode afetar as circulações cerebral, renal e pulmonar e cuja manifestação principal é o desenvolvimento de hipertensão pulmonar na vida adulta.

Estima-se que em todo o mundo aproximadamente 250.000 crianças nascem com anemia falciforme todo o ano<sup>1</sup> e segundo a Organização Mundial da Saúde, 2.500 crianças nascem no Brasil com a doença. Complicações pulmonares são responsáveis por uma parcela significativa dos óbitos associados à anemia falciforme<sup>2-5</sup>. De acordo com o *Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)*, um estudo

multicêntrico e prospectivo de 3764 pacientes, mais de 20% dos adultos sofreram de complicações pulmonares fatais da doença<sup>3</sup>. Além disso, doenças pulmonares foram as mais frequentes causas de mortalidade (28% de todos os óbitos) entre os 299 pacientes seguidos pelo *Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia*<sup>4</sup>. Dentre estas complicações cardiopulmonares crônicas, a hipertensão pulmonar emerge como um dos maiores riscos ao bem estar e a longevidade de pacientes com anemia falciforme.

## Epidemiologia

A hipertensão pulmonar, um distúrbio caracterizado por elevações da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar, vem sido reconhecida com maior frequência em pacientes com anemia falciforme. Estudos de coorte retrospectivos e prospectivos usando métodos ecocardiográficos estabelecem que 20 a 30% dos pacientes com anemia falciforme apresentam elevações na pressão pulmonar arterial sistólica estimada acima de dois desvios padrão da média (velocidade do jato de regurgitação tricúspide (JRT)  $\geq 2.5$  m/seg) e que 8 a 10% desses pacientes apresentam elevações na pressão pulmonar arterial sistólica estimada acima de três desvios padrão da média (JRT  $\geq 3.0$  m/seg).<sup>21, 24-26,7-10</sup> Além disso, os níveis plasmáticos do peptídeo natriurético cerebral (PNC) se demonstraram elevados em 30% dos pacientes do *Multicenter Study of Hydroxyurea (MSH)* in 1996, o que sugere elevações em pressões pulmonares estresse no ventrículo direito.<sup>11</sup> Achados similares foram demonstrados no *cooperative study of sickle cell disease (CSSCD)* de 1978-1988 onde 27.6 % apresentaram níveis elevados do PNC.<sup>12</sup> Em ambos os estudos níveis elevados de PNC estavam associados com risco aumentado de morte.

Três estudos recentes utilizando cateterismo cardíaco direito adicionaram novos dados sobre a hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme (Tabela 1).

	Parent <sup>29</sup>	Fonseca <sup>28</sup>	Mehari <sup>33</sup>
Numero total de pacientes (N)	398	80	531
Numero com HP	24	8	55
Percentual com HP	6	10	10.5
PAPm, mmHg	30 $\pm$ 6	33 $\pm$ 9	36 $\pm$ 9
DC, l/min	9 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2*	9 $\pm$ 2
RVP, dyn·s/cm <sup>5</sup>	138 $\pm$ 58	179 $\pm$ 120**	227 $\pm$ 149
D6M, m	404 $\pm$ 94	460 $\pm$ 152	358 $\pm$ 115
Numero com HP pré-capilar (% da população total)	11 (2.7)	3 (3.75)	31 (6.0)
Numero com HP pós-capilar (% da população total)	13 (3.3)	5 (6.25)	24 (4.5)
Mortalidade com HP/sem HP	12.5%/1.4%	38%/5.5%	36%/13%

Abreviações: HP= hipertensão pulmonar, PAPm= pressão da artéria pulmonar média, DC= debito cardíaco, RVP= resistência vascular pulmonar, D6M= distancia no tested de caminhada do seis minutos.

\* Índice cardíaco (l/min/m<sup>2</sup>)

\*\* valores médios convertidos de unidades Wood

**Tabela 1.** Estudos de Screening de Hipertensão Pulmonar com Cateterismo Cardíaco Direito em Pacientes com Anemia Falciforme

O estudo do NIH seguiu 533 pacientes por um tempo médio de 4.4 anos.<sup>13</sup> Utilizando critérios de inclusão pré-estabelecidos 86 pacientes foram cateterizados dos quais 56 foram diagnosticados com hipertensão pulmonar (10.5% da população total estudada). Resultados similares foram observados em um estudo Brasileiro de 80 pacientes que revelaram uma prevalência de hipertensão pulmonar de 10%.<sup>9</sup> Em um outro estudo de 398 pacientes,<sup>10</sup> Parent e colaboradores observaram uma prevalência de hipertensão pulmonar de 6%. Diferenças nos critérios de inclusão deste estudo provavelmente explicam a discrepância entre este e os outros dois estudos. O estudo de Parent excluiu aproximadamente 10% dos pacientes devido a doenças renal (clearance de creatinina < 30 ml/min), hepática (INR > 1.7), ou pulmonar (capacidade pulmonar total < 70%).

Elevações na pressão sistólica da artéria pulmonar estão associadas com risco de mortalidade aumentada. No estudo do NIH, quando comparados com pacientes com JRT < 2.5 m/s, a risco de morte para pacientes com JRT de 2.5-2.9 m/s e >3.0 m/s foi de 4.4 e 10.6 respectivamente.<sup>14</sup> Esses achados também ocorreram em outros dois estudos.<sup>8,7</sup> Em pacientes com hipertensão pulmonar demonstrada por cateterismo cardíaco direito o risco de morte também esta aumentado. Castro et al<sup>15</sup> demonstraram taxa de mortalidade de 50% em dois anos em pacientes com hipertensão pulmonar sendo que cada incremento de 10 mmHg na pressão media da artéria pulmonar aumentou o risco de morte em 1.7 vezes. No estudo do NIH a taxa de mortalidade foi mais alta nos pacientes com hipertensão pulmonar (36% contra 10%).<sup>13</sup> Nas coortes brasileira<sup>9</sup> e francesa<sup>10</sup> a mortalidade em pacientes com hipertensão pulmonar também foi maior (38% e 23%, respectivamente). Mehari e colegas analisaram a relação de parâmetros hemodinâmicos com mortalidade. Variáveis hemodinâmicas associadas com o risco de morte foram pressão arterial pulmonar (PAP) media (HR 1.61, IC 95% 1.05- 2.45, para cada aumento de 10 mmHg), PAP diastólica (HR 1.83, IC 95% 1.09-3.08, para cada aumento de 10 mmHg), diferença entre PAP diastólica – e pressão capilar pulmonar (HR 2.19, IC 95% 1.23-3.89, para cada aumento de 10 mmHg), gradiente transpulmonar (HR 1.78, IC 95% 1.14-2.79, para cada aumento de 10 mmHg) e resistência vascular pulmonar (HR 1.44, IC 95% 1.09-1.89 para cada incremento de uma unidade Wood).<sup>16</sup>

Em resumo, estudos retrospectivos e prospectivos sugerem que a hipertensão pulmonar é o maior fator de risco para o bem estar de adultos com anemia falciforme. Além disso, parece claro que como em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática ou associada a outras doenças como esclerodermia ou HIV, a hipertensão pulmonar associada à anemia falciforme tem um prognóstico reservado.

## Patogênese

Apesar de as diferentes anemias hemolíticas terem manifestações clinicas específicas, a etiologia da hipertensão pulmonar nestes pacientes parece envolver mecanismos comuns a todas essas doenças. Estes processos provavelmente incluem hemólise causando disfunção endotelial e stress oxidativo/inflamatório, hipóxia crônica, tromboembolismo crônico, doença hepática crônica, sobrecarga de ferro e asplenia.

Um processo importante no desenvolvimento da hipertensão pulmonar em pacientes com hemoglobinopatias é a presença de anemia hemolítica. Hemólise resulta na liberação de hemoglobina no plasma onde esta reage e consome Oxido Nítrico (NO) causando um estado de resistência aos efeitos vasodilatadores dependentes de NO<sup>17,18</sup>. Além disso, hemólise também causa a liberação de arginase no plasma, o que diminui a concentração de arginina, substrato para a síntese de óxido nítrico<sup>19</sup>. Outros efeitos associados à hemólise que podem contribuir para a patogênese da hipertensão pulmonar incluem: aumento da expressão celular de endotelina, geração de radicais livres, ativação plaquetária e aumento da expressão de moléculas mediadoras de adesão endotelial<sup>20</sup>.

Estudos sugerem que esplenectomia (cirúrgica ou funcional) é um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar<sup>21</sup>, especialmente em pacientes com anemias hemolíticas<sup>22-24</sup>. Especula-se que a perda do baço aumenta a circulação de mediadores plaquetários e de eritrócitos senescentes que causam ativação plaquetária (promovendo sua adesão ao endotélio e trombose no leito vascular pulmonar) e possivelmente estimula aumento da taxa de hemólise intravascular<sup>25 26 27 28</sup>.

Acometimento pulmonar crônico devido a episódios repetidos de síndrome torácica aguda pode levar a fibrose pulmonar e hipóxia crônica, o que eventualmente pode levar ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Apesar disso, em estudos epidemiológicos o número de episódios de síndrome torácica aguda não se relaciona com a presença de hipertensão pulmonar<sup>11,14</sup>. Além disso, a prevalência de hipertensão pulmonar em pacientes com talassemia (que não são acometidos por síndrome torácica aguda ou fibrose pulmonar significativa) é bastante similar àquela de pacientes com anemia falciforme, sugerindo que a hipóxia crônica contribui para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar, mas não é um fator etiológico preponderante. Distúrbios de coagulação como baixos níveis de proteína C e S, níveis elevados de D-dímeros e um aumento na atividade do fator tecidual ocorrem em pacientes com anemia falciforme<sup>29-35</sup>. Este estado hipercoagulável pode causar trombose in situ ou tromboembolismo pulmonar, o que ocorre em pacientes com anemia falciforme e outras anemias hemolíticas<sup>36 37</sup>

23 24 38 39,40



## Manifestações Clínicas

O diagnóstico da hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme é geralmente difícil. A dispneia de esforço, o sintoma mais comumente associado à hipertensão pulmonar é também muito comum em pacientes anêmicos. Além disso, outros distúrbios com sintomatologia semelhante, como insuficiência cardíaca esquerda ou fibrose pulmonar ocorrem com frequência em pacientes com anemia falciforme. Pacientes com hipertensão pulmonar tendem a ter idade mais avançada, pressão arterial sistêmica mais elevada, anemia hemolítica mais severa, saturação de oxigênio por oximetria mais baixa, funções renais e hepáticas piores e um número de transfusões de hemácias mais elevado do que pacientes com anemia falciforme e pressões pulmonares normais<sup>14</sup>.

Diferentemente de pacientes com formas tradicionais de hipertensão arterial pulmonar (idiopática, associada ao escleroderma, por exemplo) que apresentam sintomas com pressão arterial pulmonar média (PAPm) variando de 50-60 mmHg, em pacientes com anemia falciforme o grau de elevação na pressão arterial pulmonar média é moderado variando de 30-40 mmHg, sendo acompanhado de elevações leves na resistência vascular pulmonar (RVP). Outro achado característico destes grupos de pacientes é a elevação leve da pressão capilar pulmonar (PCP), o que não ocorre em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Deve-se enfatizar que a hipertensão pulmonar em pacientes com hemoglobinopatias é um distúrbio bastante diferente da hipertensão arterial pulmonar clássica devido à presença de anemia crônica o que ocasiona um estado de débito cardíaco elevado (geralmente ao redor de 10 l/min) que busca compensar a diminuição na capacidade carreadora de oxigênio resultante dos baixos níveis de hemoglobina. Devido a este fenômeno nestes pacientes com anemia severa, qualquer grau de hipertensão pulmonar é mal tolerado, o que resulta em morbidade e mortalidade significativas. Quando comparados com pacientes com anemia falciforme sem hipertensão pulmonar, pacientes com a doença apresentam distância no teste de caminhada em seis minutos mais baixa ( $435 \pm 31$  versus  $320 \pm 20$  metros) baixo consumo máximo de oxigênio ( $50 \pm 3\%$  versus  $41 \pm 2\%$ ) e equivalentes ventilatórios para CO<sub>2</sub> no limite anaeróbicos mais altos ( $31.6 \pm 1.5\%$  versus  $39.2 \pm 1.6$ ).<sup>41</sup> A distância no teste de seis minutos é inversamente proporcional a resistência vascular pulmonar e a pressão arterial pulmonar e diretamente proporcional com o consumo máximo de oxigênio o que sugere que a doença vascular pulmonar contribui a intolerância ao exercício observada nestes pacientes.<sup>9,10,13,42</sup> Durante o exercício há também um aumento significativo da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar.

## Avaliação Diagnóstica

A avaliação diagnóstica de pacientes com hemoglobinopatias e suspeita de hipertensão pulmonar deve seguir as mesmas diretrizes estabelecidas para a investigação de pacientes com outras causas de hipertensão pulmonar. Tendo em vista a alta prevalência de hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme, é nossa prática recomendar screening com ecocardiografia para todos os adultos portadores da doença. É importante ressaltar que o screening deve ser feito em pacientes em estado clínico estável, tendo em vista que as pressões pulmonares aumentam significativamente durante episódios de crise álgica.<sup>43,44</sup> Elevações no JRT não podem ser usadas para o diagnóstico definitivo da hipertensão pulmonar. Por exemplo, somente 25% dos pacientes com JRT  $\geq 2.5$  m/s apresentam o diagnóstico de hipertensão pulmonar documentada por cateterismo cardíaco direito.<sup>29</sup> A TRV  $\geq 2.9$  m/s, apresenta um valor preditivo positivo maior de 64%, mas uma alta taxa de falso negativos de 42%.<sup>10</sup> Avaliação dos níveis do PNC podem ser úteis para ajudar no diagnóstico da hipertensão pulmonar ou como uma modalidade de estratificação de risco em pacientes com anemia falciforme<sup>11</sup> já que os níveis plasmáticos do PNC estão elevados em pacientes com hipertensão pulmonar, se correlacionam com a severidade da hipertensão pulmonar e com marcadores de capacidade funcional. Um nível  $\geq 160$  pg/mL e um fator independente de risco de morte (risk ratio, 5.1; IC 95%, 2.1-12.5). Quando combinados um JRT  $\geq 2.5$  m/s, PNC  $>164.5$  pg/ml e distância no teste de caminhada de seis minutos  $< 333$  m, tem um valor preditivo positivo para presença de hipertensão pulmonar de 62%, com uma taxa de falso-negativos de 7%.<sup>10</sup> Apesar disso, como em todas as formas de hipertensão pulmonar, o uso do cateterismo direito para o diagnóstico da doença é imperativo.

Nos próximos parágrafos, vamos revisar aspectos da avaliação diagnóstica que são particularmente relevantes para pacientes com anemia falciforme.

## Avaliação de sintomas e capacidade funcional

Existe uma boa correlação entre este teste o consumo máximo de oxigênio e a severidade da hipertensão pulmonar em pacientes com anemia falciforme.<sup>41</sup> Além disso, nestes pacientes, a distância no teste de caminhada de seis minutos melhora significativamente com tratamento da hipertensão pulmonar, o que sugere que este pode ser utilizado nesta população<sup>45 46</sup>.

## Exames laboratoriais

Devem-se obter serologias para doenças do colágeno, hepatite viral, HIV e provas de função hepática

para descartar a presença de outras doenças associadas à hipertensão pulmonar. O grau de severidade da sobrecarga de ferro e da anemia hemolítica também deve ser avaliado.

## Cintilografia pulmonar de Ventilação/perfusão (V/Q)

A cintilografia V/Q é um componente indispensável da avaliação diagnóstica tendo em vista que o tromboembolismo crônico pulmonar hipertensivo pode ser curado com intervenção cirúrgica. Esse processo é particularmente importante em pacientes com anemia falciforme onde o tromboembolismo pulmonar é uma causa bem documentada de óbito. A hipertensão pulmonar associada ao tromboembolismo crônico ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar.<sup>41</sup> Além disso, o tromboembolismo crônico pulmonar hipertensivo pode ocorrer e ser tratado com sucesso nesses pacientes<sup>47</sup>.

## Oximetria de pulso noturna

A desaturação noturna é relativamente comum em crianças e adolescentes com anemia falciforme<sup>48-50</sup>. Varias linhas de evidência sugerem que a hipóxia noturna pode contribuir para o desenvolvimento de complicações neurológicas e crises algicas através de mecanismos que envolvem mediadores que promovem adesão celular<sup>49,51,52</sup>. Esses efeitos podem também estar envolvidos no desenvolvimento da vasculopatia arterial pulmonar.

## Perfis hemodinâmicos em pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar

Em pacientes com anemia falciforme e sem hipertensão pulmonar o débito cardíaco e a resistência vascular pulmonar são em média 10 L/min e 59 dynes/seg/cm<sup>5</sup>, respectivamente.<sup>15,41,53</sup> E dentro deste contexto que se deve considerar o impacto de elevações nas pressões pulmonares in paciente cronicamente anêmicos. Assim, pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar apresentam elevações leves a moderadas da PAPm (30-40 mmHg) e elevações leves na resistência vascular pulmonar.<sup>9,10,13,15,41,53</sup> Dados de estudos hemodinâmicos demonstram que a etiologia da hipertensão pulmonar na anemia falciforme é multifatorial: hipertensão pulmonar pré-capilar (PAPm  $\geq$  25 mmHg e PCP  $\leq$  15 mmHg) ocorre em 50% dos pacientes e hipertensão pulmonar venosa (pós-capilar) secundária na maioria das vezes a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (PAPm  $\geq$  25 mmHg, a PCP  $>$  15 mmHg) ocorre em 50% dos pacientes.<sup>9,10,13,15,41,53</sup>

## Tratamento

Existem poucos dados avaliando o tratamento da hipertensão pulmonar associada à anemia falciforme. A maioria das recomendações se baseia em opinião de especialistas ou de evidências derivadas do tratamento de outras formas de hipertensão arterial pulmonar. O nosso manejo geralmente inclui intensificação do tratamento da anemia falciforme, tratamento de distúrbios cardiopulmonares associados e terapia específica para a hipertensão arterial pulmonar em casos selecionados.

## Intensificação do tratamento da anemia falciforme

Baseado na observação de que a hemólise desempenha um papel central no desenvolvimento da hipertensão pulmonar na anemia falciforme é possível que a intensificação do tratamento da anemia hemolítica seja benéfica por modular o principal mecanismo envolvido na patogênese da hipertensão pulmonar. Dessa forma, recomendamos o uso de hidroxiureia ou transfusões crônicas em todos os pacientes com hipertensão pulmonar. Estas intervenções também podem levar a uma melhora sintomática já que tendem a elevar o nível de hemoglobina e consequentemente a capacidade carreadora de oxigênio.

## Tratamento dos distúrbios associados

Condições associadas como sobrecarga de ferro, HIV, doença hepática crônica, hipóxia noturna e distúrbios tromboembólicos devem ser investigadas e tratadas especificamente. Deve-se considerar o uso de anticoagulação sistêmica em pacientes com hipertensão arterial pulmonar moderada a severa, tendo em vista os benefícios demonstrados em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática<sup>54-56</sup>.

## Terapia específica para a hipertensão arterial pulmonar

Não existe evidência de alta qualidade ou de seguimento longo avaliando terapias específicas para hipertensão arterial pulmonar em pacientes com anemia falciforme. A escolha de fármacos no momento é empírica e baseada no perfil de efeitos adversos e na preferência do profissional de saúde. Existem, entretanto, efeitos específicos dos diferentes fármacos que podem interagir de forma negativa com aspectos fisiopatológicos da anemia falciforme (tabela 2). Em pacientes com evidência hemodinâmica de hipertensão pulmonar pré-capilar (PAPm  $\geq$  25 mm Hg, PCP  $<$  15 mm Hg e resistência vascular pulmonar elevada  $>$  160 dynes/cm<sup>5</sup>), pode-se considerar o tratamento com vasodilatadores pulmonares. Contudo, não existem dados de ensaios clínicos randomizados demonstrando benefícios destas terapias neste grupo de pacientes. Dessa forma estas terapias só devem ser iniciadas sob a supervisão de um especialista em hipertensão

pulmonar e um hematologista especializado no tratamento de pacientes com anemia falciforme.

Em uma série de sete pacientes com hipertensão pulmonar complicando a talassemia ou anemia falciforme e talassemia o tratamento com sildenafil de 4 semanas a 48 meses resultou em melhoras no JRT, capacidade funcional e distancia no teste de caminhada de seis minutos.<sup>46</sup> Em outra série de doze pacientes com anemia falciforme tratados com sildenafil por uma média de seis meses observaram-se melhoras no JRT, distancia no teste de caminhada de seis minutos e níveis plasmáticos do PNC.<sup>57</sup> Esses dados preliminares não foram confirmados no estudo Walk-PHaSST.<sup>58</sup> Este estudo randomizado e multicêntrico conduzido por 16 semanas testou os efeitos do sildenafil ou placebo em pacientes com anemia falciforme e JRT elevado. Infelizmente o estudo foi terminado precocemente devido a um aumento significativo de efeitos adversos sérios em pacientes recebendo sildenafil (45% sildenafil, 22% placebo,  $P = 0.022$ ). A causa dessa diferença foi um aumento na taxa de hospitalização devido a episódios de crise algica (35% sildenafil versus 14% placebo,  $P = 0.029$ ). Não houve nenhuma evidencia de um efeito terapêutico nos 74 pacientes que participavam do estudo quando este foi interrompido. Tendo em vista estes achados não se pode recomendar o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 como primeira linha de tratamento da hipertensão pulmonar nestes pacientes.

Fármacos	Potenciais efeitos adversos
Prostanóides	Inconveniência Risco de infecção relacionado ao cateter intravenoso Agravamento de estado hemodinâmico hiperdinâmico
Inibidores da fosfodiesterase-5	Crise algica Priapismo
Antagonistas do receptor da endotelina	Toxicidade hepática Queda dos níveis de hemoglobina

**Tabela 2.** Potenciais efeitos adversos de drogas com efeito sobre a circulação pulmonar especialmente relevantes para pacientes com anemia falciforme

Minniti et al<sup>59</sup> reportaram o uso da bosentana e ambrisentana em uma coorte de 14 pacientes com anemia falciforme e hipertensão pulmonar; com este tratamento observaram-se melhoras modestas na distancia do teste de caminhada em seis minutos, níveis de PNC e JRT. Os estudos ASSET-1 e ASSET-2 recrutaram pacientes com hipertensão pulmonar pré e pós-capilar respectivamente, que foram randomizados to bosentana ou placebo. Estes estudos foram terminados prematuramente, mas nos 26 que participaram do estudo a bosentana foi bem tolerada, mas não se podem documentar efeitos positivos do tratamento.<sup>60</sup> A administração aguda do epoprostenol diminui a PAPm a resistência vascular pulmonar e aumenta o débito cardíaco em pacientes com hipertensão pulmonar e

anemia falciforme,<sup>15</sup> mas a terapia crônica com prostanoídes ate agora não foi documentada na literatura.

## Conclusões

A hipertensão pulmonar é uma complicação comum da anemia falciforme (e provavelmente de outras anemias hemolíticas) associada à alta morbidade e mortalidade. Dessa forma, sugerimos screening ecocardiográfico anual nesse grupo de pacientes. Tendo em vista que existe uma relação entre a severidade do grau de hemólise e a presença de hipertensão pulmonar, é bastante provável que a intensificação da terapia específica para a anemia falciforme limite a progressão da doença hipertensiva em casos mais leves e contribua para uma melhora da morbidade e mortalidade associada aos casos mais severos da doença. Além disso, deve-se considerar o uso de agentes específicos para a hipertensão pulmonar em pacientes sintomáticos e com elevação severa da pressão arterial pulmonar.

Necessitamos mais estudos avaliando o impacto da hipertensão pulmonar em pacientes portadores de hemoglobinopatias, especialmente tendo em vista as altas taxas de mortalidade associadas à doença e o perfil hemodinâmico peculiar destes pacientes. Estudos randomizados estão em andamento avaliando os efeitos do tratamento da hipertensão arterial pulmonar em pacientes com anemia falciforme o que esperamos possibilite esclarecer seu papel nesta população.

## Referências

1. Serjeant GR. Sickle-cell disease. *Lancet* 1997;350:725-30.
2. Gray A, Anionwu EN, Davies SC, Brozovic M. Patterns of mortality in sickle cell disease in the United Kingdom. *Journal of Clinical Pathology* 1991;44:459-63.
3. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-44.
4. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine* 1988;67:66-76.
5. Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle-cell disease in Jamaica. *British Medical Journal Clinical Research Ed* 1982;285:633-5.
6. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *Jama* 2003;289:1645-51.
7. Ataga KI, Moore CG, Jones S, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol* 2006;134:109-15.
8. De Castro LM, Jonassaint JC, Graham FL, Ashley-Koch A, Telen MJ. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. *Am J Hematol* 2008;83:19-25.
9. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2012;39:112-8.
10. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;365:44-53.
11. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2006;296:310-8.
12. Machado RF, Hildesheim M, Mendelsohn L, Remaley AT, Kato GJ, Gladwin MT. NT-pro brain natriuretic peptide levels and the risk of death in the cooperative study of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2011;154:512-20.
13. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2012;307:1254-6.
14. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-95.
15. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003;101:1257-61.
16. Mehari A, Alam S, Tan X, et al. Hemodynamic Predictors of Mortality in Adults with Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;in press.
17. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002;8:1383-9.
18. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension and death in patients with sickle cell disease. *in press Blood* 2005.
19. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *Jama* 2005;294:81-90.
20. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama* 2005;293:1653-62.
21. Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 1999;130:506-9.
22. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, et al. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol* 2003;78:139-45.
23. Chou R, DeLoughery TG. Recurrent thromboembolic disease following splenectomy for pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol* 2001;67:197-9.
24. Hayag-Barin JE, Smith RE, Tucker FC, Jr. Hereditary spherocytosis, thrombocytosis, and chronic pulmonary emboli: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998;57:82-4.
25. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Chuncharunee S, Thakkinstian A. In vivo platelet activation and hyperaggregation in hemoglobin E/beta-thalassemia: a consequence of splenectomy. *Int J Hematol* 2003;77:299-303.
26. Kisanuki A, Kietthubthwe S, Asada Y, Marutsuka K, Funahara Y, Sumiyoshi A. Intravenous injection of sonicated blood induces pulmonary microthromboembolism in rabbits with ligation of the splenic artery. *Thromb Res* 1997;85:95-103.
27. Westerman M, Pizzey A, Hirschman J, et al. Plasma 'Free' HB Is Related to Red Cell Derived Vesicle Numbers in Sickle Cell Anemia and Thalassemia Intermedia: Implications for Nitric Oxide (NO) Scavenging and Pulmonary Hypertension. *Blood* 2004;104:465a.
28. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, et al. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized hemoglobin E/beta-thalassaemic patients. *Br J Haematol* 2002;118:893-8.
29. Berney SI, Ridler CD, Stephens AD, Thomas AE, Kovacs IB. Enhanced platelet reactivity and hypercoagulability in the steady state of sickle cell anaemia. *American Journal of Hematology* 1992;40:290-4.
30. el-Hazmi MA, Warsy AS, Bahakim H. Blood proteins C and S in sickle cell disease. *Acta Haematol* 1993;90:114-9.
31. Hagger D, Wolff S, Owen J, Samson D. Changes in coagulation and fibrinolysis in patients with sickle cell disease compared with healthy black controls. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:93-9.
32. Kurantsin-Mills J, Ofosu FA, Safa TK, Siegel RS, Lessin LS. Plasma factor VII and thrombin-antithrombin III levels indicate increased tissue factor activity in sickle cell patients. *Br J Haematol* 1992;81:539-44.
33. Marfaing-Koka A, Boyer-Neumann C, Wolf M, Leroy-Matheron C, Cynober T, Tchernia G. Decreased protein S activity in sickle cell disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993;35:425-30.
34. Peters M, Plaat BE, ten Cate H, Wolters HJ, Weening RS, Brandjes DP. Enhanced thrombin generation in children with sickle cell disease. *Thromb Haemost* 1994;71:169-72.
35. Shet AS, Aras O, Gupta K, et al. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. *Blood* 2003;102:2678-83.
36. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003;123:359-65.
37. Taher A, Abou-Mourad Y, Abchee A, Zalouaa P, Shamseddine A. Pulmonary thromboembolism in beta-thalassemia intermedia: are we aware of this complication? *Hemoglobin* 2002;26:107-12.
38. Uchida T, Miyake T, Matsuno M, et al. [Fatal pulmonary thromboembolism in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Rinsho Ketsueki* 1998;39:150-2.
39. Jais X, Till SJ, Cynober T, et al. An extreme consequence of splenectomy in dehydrated hereditary stomatocytosis: gradual thromboembolic pulmonary hypertension and lung-heart transplantation. *Hemoglobin* 2003;27:139-47.
40. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, et al. Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol* 1996;93:303-10.
41. Anthi A, Machado RF, Jison ML, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1272-9.
42. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, et al. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation* 2011;124:1452-60.
43. Machado RF, Kyle Mack A, Martyr S, et al. Severity of pulmonary hypertension during vaso-occlusive pain crisis and exercise in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:319-25.
44. Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A, et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:646-53.
45. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol*

- 2005;130:445-53.
46. Derchi G, Forni GL, Formisano F, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica* 2005;90:452-8.
  47. Yung GL, Channick RN, Fedullo PF, et al. Successful pulmonary thromboendarterectomy in two patients with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1690-3.
  48. Castele RJ, Strohl KP, Chester CS, Brittenham GM, Harris JW. Oxygen saturation with sleep in patients with sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1986;146:722-5.
  49. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood* 2003;101:846-8.
  50. Needleman JP, Franco ME, Varlotta L, et al. Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:418-22.
  51. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet* 2001;357:1656-9.
  52. Setty BN, Stuart MJ, Dampier C, Brodecki D, Allen JL. Hypoxaemia in sickle cell disease: biomarker modulation and relevance to pathophysiology. *Lancet* 2003;362:1450-5.
  53. Leight L, Snider TH, Clifford GO, Hellems HK. Hemodynamic studies in sickle cell anemia. *Circulation* 1954;10:653-62.
  54. Frank H, Mlczech J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:714-21.
  55. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
  56. 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* 1992;327:76-81.
  57. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle disease and pulmonary hypertension *Br J Haematol* 2005;in press.
  58. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood* 2011;118:855-64.
  59. Minniti CP, Machado RF, Coles WA, Sachdev V, Gladwin MT, Kato GJ. Endothelin receptor antagonists for pulmonary hypertension in adult patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2009;147:737-43.
  60. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol* 2010;149:426-35.



Artigo

## Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: tratamento medicamentoso dos pacientes não cirúrgicos

### Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: medication treatment of non- surgical patients

Ricardo de Amorim Corrêa<sup>1</sup>, Frederico Thadeu de Assis Figueiredo Campos<sup>2</sup>, Eliane Viana Mancuzo<sup>3</sup>

#### Resumo

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma entidade clínica em que há um aumento da resistência vascular pulmonar que se deve à obstrução do leito vascular por trombos organizados e parcialmente recanalizados, cuja gravidade depende da extensão desta obstrução. Outro mecanismo envolve a disfunção endotelial com remodelamento arteriolar que ocorre no leito vascular pulmonar não obstruído, de forma análoga ao observado nos casos de hipertensão arterial pulmonar idiopática. O tratamento ideal consiste na remoção cirúrgica dos trombos através da tromboendarterectomia pulmonar. Entretanto, para uma proporção significativa desses pacientes, este procedimento não pode ser realizado em função ou da localização predominantemente periférica dos trombos, que se tornam inacessíveis à remoção cirúrgica, ou devido à presença de comorbidades significativas que aumentam significativamente o risco cirúrgico, ou ainda pela desproporcionalidade entre a resistência vascular pulmonar e o grau de obstrução observado. Por outro lado, alguns pacientes apresentam hipertensão pulmonar persistente após a tromboendarterectomia. Nessas situações, deve-se avaliar a indicação de tratamento com drogas vasodilatadoras pulmonares.

Palavras-chave: embolia pulmonar; hipertensão pulmonar; tratamento medicamentoso.

#### Abstract

The chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a condition in which the increase of pulmonary vascular resistance is due to an obstruction of the vascular bed that may be partially recanalized by organized thrombus, whose severity depends on the extent of this blockage. Another mechanism involves endothelial dysfunction and arteriolar remodeling present in the pulmonary vascular bed not obstructed, in a similar fashion to that seen in idiopathic pulmonary arterial hypertension. The ideal treatment is the surgical removal of thrombus through the pulmonary thromboendarterectomy (PEA). However, a significant proportion of patients is considered inoperable due to the predominantly peripheral localization of thrombi - that become inaccessible to surgical removal - due to the presence of significant comorbidities - that significantly increase the risk of surgery - or by unevenness of pulmonary vascular resistance and degree of obstruction observed. Moreover, some patients have persistent pulmonary hypertension after PEA. In these situations, it is that lies the context of the indication of treatment with pulmonary vasodilators in CTEPH.

Keywords: pulmonary embolism; pulmonary hypertension; drug therapy.

1 - Pneumologista, Professor Associado, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG - coordenador do Ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar, Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

2 - Pneumologista, Coordenador do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte/MG. Coordenador do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar do Hospital Júlia Kubitschek, Belo Horizonte/MG

3 - Pneumologista, Professora Adjunta, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. Membro do Ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar e do Laboratório de Função Pulmonar, Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

**Endereço para correspondência:** Ricardo de Amorim Corrêa.

Rua Abadessa Gertrudes Prado, 77/802 – CEP.: 30.380-790 Belo Horizonte, MG, Brasil. Tel. 55 31 3293-3910.

**E-mail:** racorrea9@gmail.com

## Introdução

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é definida como a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares mesmo após, pelo menos, três meses de anticoagulação efetiva associada a uma pressão arterial pulmonar média (PAPm)  $\geq$  25 mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP)  $\leq$  15 mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectado por cintilografia, angiogramografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar<sup>1</sup>.

Dados de registros internacionais revelam que a HPTEC é uma das causas mais frequentes de hipertensão pulmonar (HP), estimando-se que 0,1 a 8,8% dos pacientes com tromboembolia pulmonar (TEP) aguda podem desenvolver HPTEC<sup>2</sup>.

O tratamento de escolha para a HPTEC é a tromboendarterectomia pulmonar (TEAP), única opção curativa disponível para a HPTEC. Entretanto, segundo um registro recentemente publicado, cerca de 63% dos casos são considerados operáveis e 36,6% inoperáveis. Outros 16, 7% evoluem com HP residual após TEAP<sup>2</sup>.

Desta forma, para os pacientes que se encontram nestes dois últimos extratos, ou seja, os considerados inoperáveis e aqueles com HP residual após a TEAP, tratamento com drogas específicas para HP podem ser úteis.

## Evidências para o tratamento medicamentoso específico da HP em pacientes com HPTEC - Semelhanças fisiopatológicas entre HPTEC e outras formas de HP não cirúrgicas

A teoria fisiopatológica da HPTEC inicialmente aceita era a de que ela resultava de fenômenos tromboembólicos únicos ou múltiplos prévios como parte da síndrome da tromboembolia venosa. Entretanto, a presença de acometimento periférico na ausência de trombos centrais e de história de fenômeno embólico agudo prévio, levaram à hipótese de que a doença poderia decorrer também de uma arteriopatía primária não trombótica com remodelamento vascular associada à disfunção endotelial<sup>3</sup>. De fato, um remodelamento vascular periférico não dependente da presença de trombos já havia sido descrito por pesquisadores que obtiveram amostras autorizadas de biópsias pulmonares, realizadas durante a cirurgia de tromboendarterectomia de 15 pacientes e de 16 necrópsias de pacientes que faleceram após essa cirurgia. Os autores relataram padrões anátomo-patológicos de fibrose excêntrica da íntima, fibroelastose laminar concêntrica da camada íntima e lesões plexiformes presentes em áreas cujo fluxo arteriolar era normal ou estava parcialmente preservado, independente da presença de lesões trombóticas e de forma análoga ao encontrado nos casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP)<sup>4</sup>.

Observações clínicas posteriores que confirmam

essa hipótese foram os relatos de hipertensão pulmonar desproporcional ao grau de obstrução pulmonar presente em exames angiográficos, com piora progressiva da hipertensão na ausência de eventos tromboembólicos subsequentes e o fato de que a ligadura da artéria pulmonar ou pneumectomia não causarem hipertensão pulmonar no mesmo grau que se observa no caso de embolia pulmonar de maior monta<sup>5</sup>.

Essa hipótese assemelha-se ao mecanismo fisiopatológico principal encontrado na hipertensão arterial pulmonar e constitui uma das justificativas para o emprego do tratamento medicamentoso direcionado a esta disfunção. Argumenta-se que a piora hemodinâmica progressiva desses pacientes pode ser explicada pela presença de lesões da microvasculatura do leito pulmonar não ocluído, constituindo a premissa da possível indicação de um tratamento direcionado a este mecanismo no caso de pacientes com HPTEC considerados inoperáveis ou com persistência da doença após TEAP<sup>6,7</sup>.

## Epidemiologia dos casos não cirúrgicos

A possibilidade do diagnóstico de HPTEC deve ser sempre considerada na investigação de pacientes com HP, não apenas pela sua alta prevalência e mortalidade, mas principalmente pela possibilidade de cura através da cirurgia<sup>1,2,8</sup>. Em um estudo prospectivo, envolvendo 223 pacientes com embolia pulmonar aguda, a incidência de HPTEC sintomática foi de 3,1% no primeiro ano e 3,8% após o segundo ano<sup>9</sup>. Segundo outros autores, a incidência da HPTEC após embolia pulmonar aguda é de 0,5-2%<sup>10</sup>. Entretanto, a HPTEC também pode ser encontrada mesmo sem que um episódio clínico de embolia pulmonar aguda ou trombose venosa profunda tenha se manifestado e possibilitado um diagnóstico (até 50% em diferentes séries)<sup>10</sup>. Este fato poderia, então, ser explicado por outros mecanismos, como a ocorrência de trombose *in situ* e de disfunção endotelial associados a um estado pró-trombótico inerente ao paciente. Fatores pró-trombóticos associados com maior risco de HPTEC são presença de títulos aumentados de fator VIII na circulação periférica, anticorpos da síndrome do anticorpo antifosfolípide (anticoagulante lúpico e anticardiolipina), história de esplenectomia, presença de derivações ventrículo-atriais, grupo sanguíneo não O, estados inflamatórios crônicos, reposição de hormônio tireoidiano e história de malignidade<sup>11</sup>.

A sobrevida de pacientes não cirúrgicos, antes dos tratamentos específicos, era baixa. Lewczuk et al. relataram sobrevida em 3 anos de 12% naqueles pacientes com pressão média de artéria pulmonar (PAPm)  $>$ 30 mmHg<sup>12</sup>. Riedel et al. observaram sobrevida, em 5 anos, de 10% de pacientes com PAPm  $>$  50 mmHg<sup>13</sup>. Entretanto, de acordo com as últimas revisões, a sobrevida dos

pacientes com HPTEC tem melhorado nos últimos anos. Em um estudo com 35 pacientes com HPTEC distal, tratados com as terapias específicas, Suntharalingam et al. observaram uma sobrevida em um e 3 anos de 77% e 53%, respectivamente<sup>14</sup>. Recentemente, Condliffe et al. descreveram sobrevida de 83% e 76% em um e 3 anos, em 148 pacientes com HPTEC, com doença não operável tratados com terapia medicamentosa<sup>15</sup>.

## Evidências científicas atuais do tratamento medicamentoso específico

### Estudos abertos

Como mencionado, embora o tratamento de escolha da HPTEC seja a TEAP, um percentual significativo destes pacientes não se beneficia deste procedimento devido à distribuição distal da doença ou pela presença de arteriopatias não oclusivas, que são indistinguíveis da HAP<sup>1</sup>. Há, ainda, pacientes que persistem com hipertensão pulmonar residual após a TEAP. Em função disso, o tratamento clínico com drogas vasodilatadoras pulmonares para esta condição tem sido avaliado e discutido intensamente últimos anos<sup>4</sup>.

As primeiras evidências neste sentido, vieram de alguns estudos abertos que utilizaram drogas como os análogos da prostaciclina, antagonistas do receptor de endotelina, inibidores da fosfodiesterase-5 e, mais recentemente, o estimulador da guanilato-ciclase solúvel (SGC) em pacientes com HPTEC inoperáveis e/ou com HP persistente após endarterectomia<sup>1</sup>.

Em um estudo retrospectivo francês, envolvendo 23 pacientes com diagnóstico de HPTEC, utilizou-se o epoprostenol endovenoso. Após seguimento por 20 meses, observaram-se aumento significativo da capacidade de exercício, do índice cardíaco, da dispneia, da resistência vascular pulmonar (RVP) e da pressão arterial pulmonar média (PAPm). Entretanto, ao final do estudo, somente nove pacientes ainda estavam utilizando a medicação, cinco foram transplantados e 13 faleceram. A sobrevida observada em dois anos foi de 59%<sup>16</sup>. Em outro estudo, envolvendo 28 pacientes com HPTEC inoperáveis, treprostínil subcutâneo resultou em melhora significativa na distância percorrida no TC6M, classe funcional, nível sérico do NT-proBNP, índice cardíaco e RVP<sup>17</sup>.

Hoeper et al. incluíram 19 pacientes com HPTEC não operáveis em um estudo aberto com bosentana. Após três meses, houve redução significativa na RVP ( $-303 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ ;  $p=0,001$ ) e NT-proBNP ( $-716 \text{ pg.mL}^{-1}$ ;  $p=0,027$ ) e aumento na distância percorrida no TC6M ( $+73 \text{ m}$ ;  $p=0,009$ ). Não houve variação na classe funcional e no consumo máximo de oxigênio<sup>18</sup>. Um estudo, envolvendo 16 pacientes com HPTEC não operáveis que foram tratados por seis meses com bosentana, demonstrou melhora da classe funcional e um aumento na distância percorrida no TC6M (de  $299 \pm 131 \text{ m}$  para  $391 \pm 110$

metros após seis meses;  $p=0,01$ )<sup>19</sup>.

Hughes et al. avaliaram a eficácia e a segurança da bosentana em um estudo aberto, multicêntrico, incluindo pacientes com HPTEC não cirúrgicos ( $n=39$ ) ou com HP persistente após endarterectomia ( $n=8$ ). Após quatro meses de tratamento observaram-se melhora significativa da distância percorrida no TC6M ( $+49 \text{ m}$ ;  $p<0,01$ ) e melhora da classe funcional em 17% dos participantes. Após um ano, dois pacientes morreram e em dois houve piora da hipertensão pulmonar que levou ao uso associado de drogas análogas da prostaciclina. A melhora na capacidade de exercício foi mantida. Em 28 pacientes, em que medidas hemodinâmicas foram reavaliadas durante o seguimento, houve um significativo aumento no índice cardíaco ( $+0,2 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$ ;  $p=0,004$ )<sup>20</sup>. Outros autores utilizaram a sildenafil em pacientes com HPTEC não cirúrgicos por seis meses ( $n=12$ ). O tratamento foi bem tolerado e resultou em melhora significativa da capacidade de exercício e de variáveis hemodinâmicas<sup>21</sup>.

### Estudos randomizados

O emprego das drogas aprovadas para o tratamento da HAP em pacientes com HPTEC baseia-se na patobiologia da doença, que envolve a presença de um componente arteriopatias pré-capilar, semelhante ao encontrado nas formas de HAP, na inoperabilidade de alguns pacientes, na observação de persistência ou recorrência de HP após a TEAP. A eficácia, a curto prazo, e a segurança do uso desses medicamentos, e seu potencial efeito no aumento da capacidade ao exercício e sobrevida, os níveis plasmáticos aumentados de endotelina 1, intimamente relacionados com os dados hemodinâmicos, e a gravidade clínica da doença, suportam esta potencial indicação.

Quatro estudos clínicos controlados e randomizados, incluíram pacientes com HPTEC e utilizaram drogas representantes das três vias terapêuticas clássicas para a HAP: da via da prostaciclina, o iloprost; da via do óxido nítrico, a sildenafil; antagonista do receptor da endotelina, a bosentana; e o riociguat, um estimulador da guanilato-ciclase solúvel (GMPs) de uso oral.

No primeiro estudo foi testado o iloprost em uma amostra mista de pacientes com HAP e HPTEC graves. Do total de 203 pacientes, 57 eram portadores de HPTEC e o restante de outras formas de HAP do grupo I. Dentre os pacientes do grupo com HPTEC, 33 receberam iloprost por via inalatória e 24 placebo. Os dados específicos sobre o grupo de HPTEC não foram fornecidos. Análise *post hoc* dos pacientes portadores de HPTEC demonstrou que pacientes que receberam iloprost tiveram melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida e nos escores de dispneia. Entretanto, não houve aumento na distância percorrida no TC6M, quando comparado ao placebo<sup>22</sup>.

Suntharalingam et al realizaram um pequeno estudo randomizado, controlado por placebo com sildenafil com 19 pacientes com HPTEC não cirúrgica ou HP persistente após TEAP. O objetivo primário (mudança no TC6M na 12<sup>a</sup>. semana) pode não ter sido atingido em função do número pequeno de pacientes incluídos. Por outro lado, houve melhora estatisticamente significativa na classe funcional e na RVP ( $-197 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ ;  $p < 0,05$ ) no grupo que recebeu sildenafil. Ao final do estudo, seguiu-se uma fase de um ano em que a sildenafil foi empregada, de forma aberta, com 17 pacientes, observando-se melhora da capacidade de exercício, de variáveis hemodinâmicas e de níveis séricos de NT-proBNP em relação aos valores basais<sup>23</sup>. Juntos, esses estudos sugeriram que a sildenafil poderia ser benéfica na HPTEC, ressaltando-se a necessidade da realização de estudos com maior número de pacientes, multicêntricos e controlados por placebo para confirmação desses resultados, o que não foi, até o momento, realizado.

Posteriormente, em 2008, foi publicado o primeiro grande estudo clínico randomizado, placebo controlado, empregando bosentana em pacientes com HPTEC não operável e com hipertensão pulmonar após TEAP há mais de seis meses. O estudo incluiu 157 pacientes, sendo 77 no grupo da bosentana e 80 no grupo placebo. Embora tenha havido uma redução significativa de 24% da RVP após 16 semanas de tratamento ( $-146 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ ;  $p < 0,0001$ ), um dos objetivos co-primários, não houve mudança na distância percorrida no TC6M ( $+2,2 \text{ m}$ ;  $p = 0,5449$ ). Entretanto, resultados significativos foram observados nos objetivos secundários: índice cardíaco ( $+0,3 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ ;  $p = 0,0007$ ) e NT-proBNP ( $-622 \text{ pg mL}^{-1}$ ;  $p = 0,0034$ )<sup>24</sup>. Este estudo demonstrou um efeito positivo do tratamento com bosentana na hemodinâmica desta população de pacientes, mas sem melhora na capacidade de exercício medida pela distância percorrida no TC6M.

O estudo CHEST-1 foi um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, que investigou eficácia e segurança do riociguat em 261 pacientes com HPTEC não-operável. Os participantes foram avaliados por uma comissão de adjudicação independente quanto à sua condição de não candidato ao tratamento cirúrgico ou de portador de HP persistente, ou recorrente, após a TEAP. Ao final de 16 semanas foi observado um aumento de 46 metros no TC6M, que foi o objetivo primário do estudo ( $p < 0,001$ ). Adicionalmente, a RVP, que foi o primeiro de uma série hierárquica de objetivos secundários, apresentou uma queda de  $226 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$  no grupo de riociguat e um aumento de  $23 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$  no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Outros objetivos secundários alcançados foram melhora do nível de NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) e da classe funcional ( $p = 0,003$ ). No entanto, não houve efeito significativo sobre o tempo até o evento de piora clínica. Na análise de subgrupo, os efeitos do

tratamento foram menos pronunciados em pacientes com HP persistente após TEAP. O perfil de segurança foi considerado satisfatório, apesar do aumento da incidência de hemoptise<sup>25</sup>.

### Estudos de extensão

Por se tratar de uma droga de uma nova classe terapêutica, estudos de extensão de longo prazo com riociguat tem sido realizados, tanto para a indicação de tratamento para HPTEC como para HAP, com o intuito de avaliar eficácia de longo prazo, eventos adversos e interação medicamentosa. Nesta linha, três diferentes estudos empregando o riociguat foram publicados, dois deles de extensão de longo prazo após estudos de fase III - um para HPTEC (CHEST 2)<sup>26</sup> e o outro para HAP (PATENT 2)<sup>27</sup>. O terceiro estudo (PATENT PLUS) avaliou segurança e eficácia da combinação de riociguat com o inibidor de fosfodiesterase 5, sildenafil<sup>28</sup>.

O estudo CHEST-2 foi um estudo multicêntrico, aberto, conduzido em 71 centros, com o objetivo primário de avaliar a segurança e tolerabilidade do tratamento com riociguat a longo prazo. Parâmetros de segurança incluíram eventos adversos (EAs) e variáveis laboratoriais. Dentre 243 pacientes que completaram o CHEST-1, 237 (98%) prosseguiram no CHEST-2. Setenta e três por cento dos pacientes tinham doença tromboembólica crônica inoperável e 27% tinham HP persistente/recorrente após TEAP. No início do estudo, todos os pacientes estavam recebendo riociguat em monoterapia. Dentre os pacientes tratados por 1 ano 145/157 (92%) continuavam recebendo monoterapia e 12 (8%) pacientes estavam recebendo medicação específica adicional para HP, sendo que oito (5%) estavam recebendo antagonistas dos receptores de endotelina (ARE) e quatro (3%) estavam recebendo prostanóides. Nenhum paciente necessitou tratamento adicional tanto com um ARE ou prostanóide em 1 ano. Os EAs mais comumente observados nesse estudo foram a hipotensão (6%) e síncope (7%). Eventos adversos sérios (EASs) foram relatados em 42% dos pacientes e EASs relacionados com a droga investigacional em 5%. Os EASs mais comuns relacionados com a droga foram síncope (2%) e hipotensão (1%), que foram resolvidas em todos os casos<sup>26</sup>.

Com relação à segurança de riociguat, hemoptise/hemorragia pulmonar foi a classe de evento adverso mais encontrada. Foram notificados oito (3%) EAs e quatro (2%) EASs de hemoptise/hemorragia pulmonar. Dois dos EASs foram classificadas como graves, mas nenhum foi considerado pelos investigadores do estudo como relacionada à droga. Dentre os pacientes que experimentaram um EAS no CHEST-2, um tinha uma história de hemorragia pulmonar anterior ao estudo CHEST (exigindo embolização de artéria brônquica) e outro teve um episódio de hemoptise durante o CHEST-1. Um caso (0,4%) foi fatal



e, dentre os demais, não houve descontinuação da droga e todos os eventos foram resolvidos. Todos os pacientes com hemoptise/hemorragia pulmonar estavam recebendo anticoagulante. Varfarina foi interrompida em um paciente e o outro paciente foi submetido à embolização de artéria brônquica. A taxa de exposição ajustada de hemoptise/hemorragia pulmonar (EAs) foi de 2,9 por 100 doentes-ano no CHEST-2 (no estudo Chest – 1 a taxa foi de 7,8 por 100 doentes-ano). A taxa de exposição ajustada de hemoptise/hemorragia pulmonar (EASs) foi de 1,1 casos por 100 doentes-ano no CHEST-2 em comparação com 5,9 casos por 100 doentes-ano no grupo riociguat de CHEST-1.

Com relação à eficácia, a melhora na distância percorrida no TC6M foi sustentada ao final do estudo. Em conclusão, o tratamento a longo prazo com riociguat mostrou um perfil de risco-benefício favorável em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou HP persistente/recorrente após EAP. Os casos de hemoptise/hemorragia pulmonar observados no CHEST-2 ressaltam a necessidade de uma atenção especial quanto à ocorrência de hemoptise/hemorragia pulmonar. Embora seja necessária precaução ao interpretar estudos abertos de extensão de longo prazo, a melhora observada na capacidade de exercício (TC6M) e no grau de dispneia (CF) foram mantidos por até um ano de tratamento, com uma taxa de sobrevida de 97%<sup>26</sup>.

Estes resultados suportam o uso de riociguat como um tratamento a longo prazo para os pacientes com doença tromboembólica crônica recorrente/inoperáveis ou persistente. Por este motivo, o riociguat foi a primeira droga aprovada, por agências internacionais, para o tratamento de pacientes com HPTEC nessas condições e encontra-se em avaliação para aprovação no Brasil.

## Posição atual e indicações do tratamento medicamentoso segundo as diretrizes internacionais

Em vista do exposto, as evidências sugerem um papel para o emprego de drogas específicas para HP em casos selecionados de HPTEC, quais sejam aqueles considerados inoperáveis por uma equipe multidisciplinar experiente e em pacientes com hipertensão pulmonar persistente após a TEAP<sup>15-17</sup>. Entretanto, deve-se enfatizar que o procedimento cirúrgico é o tratamento de escolha para a doença. Tendo em vista o potencial de cura oferecido pela TEAP, as últimas recomendações mundiais para o diagnóstico e tratamento da HPTEC reconhecem que a decisão quanto à indicação cirúrgica constitui passo crítico e dependente da experiência da equipe. Desta forma, casos considerados a princípio inoperáveis devem ser reavaliados em outro centro de referência em HP, de maneira a garantir a melhor opção terapêutica para o caso. Uma vez que a cirurgia seja descartada, o tratamento medicamentoso pode ser empregado. Não há evidências de que o uso destes medicamentos traga algum benefício para pacientes com indicação cirúrgica de TEAP ou como tratamento durante o período de espera para transplante pulmonar ("ponte para o transplante pulmonar")<sup>13</sup>. Embora os outros medicamentos venham sendo utilizados há algum tempo, atualmente o riociguat é a única droga aprovada para o tratamento da HPTEC na Europa e América do Norte. Ao tempo desta publicação, o riociguat aguarda a aprovação pelos agentes regulatórios do Brasil.

---

## Referências

1. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D92–9.
2. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. The American Association for Thoracic Surgery; 2011 Mar;141(3):702–10.
3. Berger G, Azzam ZS, Hardak E, Tavor Y, Yigla M. Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Can We Be Certain ? *IMAJ*. 2011;13(2):106–10.
4. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary Vascular Lesions Occurring in Patients With Chronic Major Vessel Thromboembolic Pulmonary Hypertension \*. *Chest*. 1993;103:685–92.
5. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension ? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*. 2000;15:440–8.
6. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2010 Mar;19(115):59–63.
7. Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Intern J Cardiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 Dec;154 Suppl(October):S54–60.
8. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary Endarterectomy : Recent Changes in a Single Institution ' s Experience of More Than 2 , 700 Patients. *Ann Thorac Surg*. Elsevier Inc.; 2012;94(1):97–103.
9. Pengo V, Lensinq A, Prins M, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257–64.
10. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006 Apr 25;113(16):2011–20.
11. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle P, Schonauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haem*. 2005;93(3):512–6.
12. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wrabec K. Prognostic Factors in Medically Treated Patients With Chronic Pulmonary Embolism \*. *Chest*. 2001;119:818–23.



13. Riedel M. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *CHEST J*. 1982 Feb 1;81(2):151.
14. Suntharalingam J, Machado RD, Sharples LD, Toshner MR, Sheares KK, Hughes RJ, et al. Demographic features, BMPR2 status and outcomes in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2007;62(7):617–22.
15. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris P a, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 15;177(10):1122–7.
16. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Haddad Si Ali R, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Hear Lung Transp*. 2007;26(4):357–62.
17. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haem*. 2007;5(3):483–9.
18. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers H, Welte T, et al. Bosentan therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2005;128(4):2363–7.
19. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Kleptko W, et al. Bosentan Therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension\*. *Chest*. 2005;128(4):2599–603.
20. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2006 Jul;28(1):138–43.
21. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Nov;30(5):922–7.
22. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322–9.
23. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008 Aug;134(2):229–36.
24. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani H a, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol. American College of Cardiology Foundation*; 2008 Dec 16;52(25):2127–34.
25. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330–40.
26. Simonneau G, D'Armini AM, Hossein-Ardeschir G, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293–302.
27. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303–13.
28. Galiè N, Muller K, Scalise A-V, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1314–22.

**Artigo**

## **Tromboendarterectomia na Hipertensão Pulmonar Tromboembólica** Thromboendarterectomy on Thromboembolic Pulmonary Hypertension

*Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira<sup>1</sup>, Mário Terra Filho<sup>1</sup>, Orival de Freitas Filho<sup>1</sup>, Fábio Biscegli Jatene<sup>1</sup>*

### **Resumo**

Após a tromboembolia pulmonar, cerca de 1% a 3% dos pacientes desenvolvem embolismo crônico, seguido de elevação da pressão da artéria pulmonar e aumento da resistência vascular pulmonar. O aumento contínuo da pressão vascular leva ao remodelamento das pequenas artérias.

Em pacientes selecionados, a tromboendarterectomia pulmonar é o procedimento de escolha para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica, com redução significativa da pressão pulmonar e melhora hemodinâmica.

A morbimortalidade dessa cirurgia vem diminuindo progressivamente, especialmente nos centros com maior número de procedimentos. A melhora da qualidade de vida é evidente e grande parte dos pacientes retorna às suas atividades habituais.

Descritores: Hipertensão pulmonar. Embolia pulmonar. Artéria pulmonar/cirurgia.

### **Abstract**

After pulmonary embolism, 1% to 3% of these patients develop a chronic embolism, with elevated pulmonary artery pressure and increased pulmonary vascular resistance. The continuous elevated pressure leads to the remodeling of the small arteries.

In selected patients, pulmonary thromboendarterectomy is the procedure of choice for the treatment of thromboembolic pulmonary hypertension, with significant reduction in pulmonary pressure and hemodynamic improvement.

The morbidity and mortality of this surgery has been decreasing steadily, especially in centers with larger numbers of procedures. The improvement in quality of life is evident and most patients return to their usual activities.

Keywords: Hypertension, pulmonary. Pulmonary embolism. Pulmonary artery/surgery.

1 - Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil  
**Endereço para correspondência:** Fábio Biscegli Jatene. Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 – 5º andar, bloco 2, sala 5 – Cerqueira Cesar - CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel: 55 11 2661-5318.  
**E-mail:** fabiojatene@incor.usp.br

## Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) secundária a tromboembolismo crônico (HPTC) é uma condição clínica causada por único ou vários episódios de tromboembolismo pulmonar, com consequente obstrução ou obliteração do leito vascular. Com a evolução, o trombo se transforma em um tecido organizado, aderido à parede da artéria, com redução do leito do vaso e aumento da resistência vascular pulmonar, levando a HP e progressiva falência do ventrículo direito (*cor pulmonale*)<sup>1</sup>. O desenvolvimento de alterações microvasculares, causando arteriopatia pulmonar hipertensiva, é importante fator de progressão da doença<sup>(1)</sup>. De acordo com estudos em autópsia, a incidência de HPTC é de 0,5% a 1%, após um episódio de tromboembolismo pulmonar agudo<sup>(2)</sup>. Entretanto, dados epidemiológicos prospectivos demonstram incidência de HPTC sintomática de 1%, no sexto mês, 3,1%, no primeiro ano, e 3,8%, no final do segundo ano, após episódio agudo de tromboembolismo pulmonar<sup>(3)</sup>.

A HPTC corresponde ao grupo 4 da Classificação Internacional de Hipertensão Pulmonar (Dana Point, 2008). Sua real incidência é subestimada pela falta de diagnóstico em muitos casos. Os sintomas são inespecíficos e a doença possui apresentação variável. Além disso, um estudo demonstrou ausência de sintomas prévios de tromboembolismo pulmonar agudo em 63% dos pacientes com HPTC<sup>(2)</sup>.

## Fisiopatologia

Define-se, como HP, a pressão arterial pulmonar média (PAPm) superior a 25 mmHg, no repouso, ou 30 mmHg, durante exercício, obtida por medida direta, por cateterismo cardíaco direito<sup>(4)</sup>. A taxa de mortalidade é próxima a 30%, em cinco anos, para PAPm superior a 30 mmHg, aumentando para 70%, em cinco anos, para PAPm superior a 40 mmHg e para 90%, quando a PAPm é superior a 50 mmHg<sup>(1,4)</sup>.

A razão pela qual alguns pacientes após episódio de tromboembolismo pulmonar apresentam resolução incompleta do trombo, com organização do mesmo, ainda não está determinada. A identificação de defeito na atividade fibrinolítica é rara, sendo mais comum a presença de anticorpo antifosfolípide e anticorpo anticardiolipina positivos em 10% a 20% dos pacientes com tromboembolismo crônico<sup>(5)</sup>. Outras alterações hematológicas que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de HPTC são: presença de Fator V de Leiden, deficiência de proteína S ou C, presença de protrombina mutante, deficiência de antitrombina III e níveis elevados de homocisteína sérica (hiperhomocisteinemia).

O estudo de Wartski et al.<sup>(6)</sup> demonstrou que, em 157 pacientes que sobreviveram a um episódio de tromboembolismo pulmonar agudo, após uso de trombolítico endovenoso, 104 (66%) apresentavam defeito residu-

al de perfusão, após três meses do evento, e destes 13 (8,2%) pacientes mantinham obstrução vascular superior a 50% na cintilografia de perfusão pulmonar.

Considerando-se o grande número de pacientes que mantêm algum grau de obstrução vascular após episódio tromboembólico, não é claro porque apenas uma pequena proporção desses indivíduos desenvolve HP e quais os fatores que determinam a progressão de sua doença. Embora o grau de obstrução vascular tenha papel central, outros fatores parecem colaborar com o desenvolvimento da HP: o efeito vasoconstritor circulante (elevação dos níveis séricos de endotelina, diminuição da atividade da fosfodiesterase com diminuição da produção de óxido nítrico), eventos imunomediados, predisposição genética e desenvolvimento de arteriopatia pulmonar hipertensiva distal<sup>(7)</sup>. A teoria clássica para o desenvolvimento da HPTC, conhecida como hipótese embólica<sup>(8,9)</sup>, implica que essa condição se inicia após único ou recorrentes episódios de embolia pulmonar, provenientes de locais de trombose venosa. A falência na resolução desses êmbolos leva à obstrução segmentar do fluxo arterial pulmonar, com aumento da tensão na parede dos vasos das áreas não ocluídas, causando HP progressiva, secundária ao remodelamento das pequenas artérias e arteríolas pulmonares.

Entre o evento tromboembólico e o início dos sintomas de HP podem se passar meses a anos, período chamado de fase de "lua de mel", no qual o paciente permanece, quase sempre, assintomático. O diagnóstico de HP tromboembólica, geralmente, é feito quando os níveis pressóricos já estão elevados, com resistência vascular pulmonar (RVP) superior a 600 dynas.s.cm<sup>-5(2)</sup>. A fisiopatologia da progressão da HP, neste período, permanece inexplicada. Acredita-se que, em alguns pacientes, a piora dos sintomas e da hemodinâmica esteja relacionada com eventos embólicos recorrentes ou à formação de trombose *in situ* nos grandes ramos da artéria pulmonar. Essa hipótese é suportada pelo estudo de Moser & Bloor<sup>(7)</sup>, que utilizou biópsia pulmonar realizada durante tromboendarterectomia, revelando alterações na microvasculatura similares àquelas encontradas em pacientes com HP idiopática, nos leitos vasculares distais, em áreas com e sem obstrução vascular central.

Outras evidências de remodelamento vascular distal, em pacientes com HPTC incluem: pouca relação entre o grau de obstrução vascular central e o grau de HP, progressão do nível de HP sem evidência de tromboembolismo recorrente, manutenção de áreas de maior resistência vascular e HP persistente, em até 10% dos casos, após a retirada cirúrgica dos trombos (tromboendarterectomia)<sup>(10)</sup>.

Cerca de 75% dos óbitos, até o terceiro mês de pós-operatório, e 50%, após esse período, estão relacionados com HP persistente, fazendo desta a principal cau-

sa de mortalidade pós-tromboendarterectomia<sup>(4,11)</sup>.

Em seu estudo, Peacock et al.<sup>(8)</sup> mostraram que ocorre boa evolução clínica pós-operatória em pacientes com obstrução vascular central, proporcional ao acometimento hemodinâmico, sendo o inverso indicativo de pior evolução após a cirurgia, corroborando o que já havia sido demonstrado no trabalho de Darteville et al.<sup>(10)</sup>

No intuito de quantificar o grau de obstrução central e periférica, por meio da técnica de oclusão da artéria pulmonar, durante estudo hemodinâmico pré-operatório, Kim et al.<sup>(12)</sup> propuseram um método de dividir a RVP em um componente correspondente a grandes artérias (padrão *upstream*) e um de pequenas artérias (padrão *downstream*). Uma relação de *upstream* inferior a 60% corresponde a um aumento de 15% nas complicações pós-operatórias, incluindo maior risco de morte e de persistência da HP.

Em pacientes com HPTC, a morfologia dos vasos não obstruídos, submetidos ao elevado regime pressórico, é semelhante à dos indivíduos com HP idiopática, sugerindo um mecanismo fisiopatológico comum<sup>(13)</sup>.

## Diagnóstico

O principal sintoma da HPTC é a dispneia, graduada em classes funcionais, I a IV, de acordo com a *New York Heart Association* – modificada para HP. Dor precordial aos esforços, tontura e pré-síncope podem ocorrer, relacionadas com a redução do débito cardíaco de alguns pacientes.

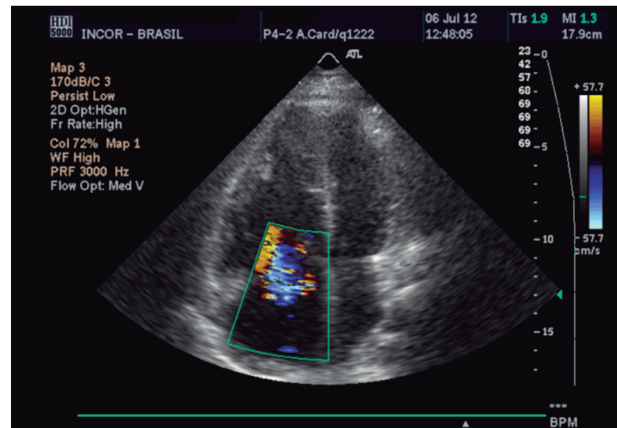
Sinais de cor *pulmonale*, tais como edema de membros inferiores, hepatoesplenomegalia, ascite e estase jugular, podem estar presentes, refletindo a falência do ventrículo direito.

A angiogramografia de tórax é o exame mais utilizado no diagnóstico de tromboembolia pulmonar crônica, identificada pela presença de falhas de enchimento excêntricas, aumento do calibre do tronco pulmonar e seus ramos e por perfusão em mosaico no parênquima pulmonar. Apresenta boa resolução até ramos subsegmentares.

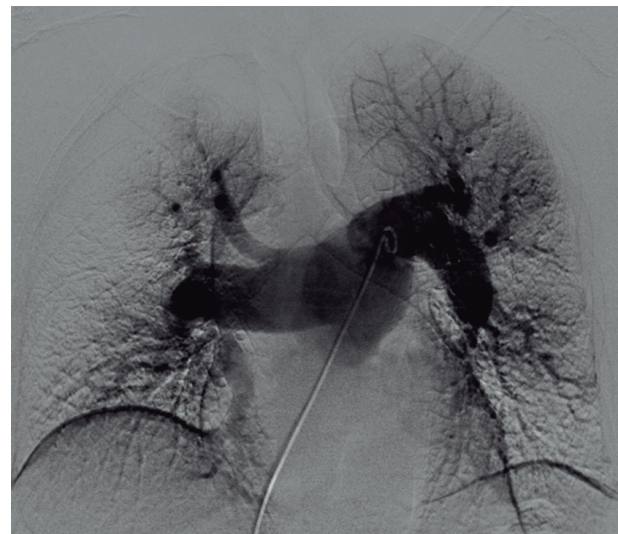
A cintilografia de inalação/perfusão pulmonar, apesar de baixa resolução anatômica, pode ajudar no diagnóstico diferencial de HPTC.

A ecocardiografia com doppler é o principal exame para o diagnóstico da presença de HP. Apesar de ser um método dependente do operador, não é invasivo, sem riscos para o paciente e de fácil realização (Figura 1).

A arteriografia pulmonar digital, com cortes panorâmico e seletivos, é o padrão-ouro para diagnóstico de doenças embólicas e possibilita a detalhada avaliação anatômica pré-operatória (Figura 2).



**Figura 1.** Ecocardiograma com Doppler, demonstrando aumento de câmaras cardíacas direitas, com destaque para insuficiência tricúspide secundária à hipertensão pulmonar.



**Figura 2.** Arteriografia pulmonar digital demonstrando falha de perfusão de praticamente todo pulmão direito e do lobo inferior esquerdo.

## Teste de Reatividade Vascular

O teste de reatividade vascular pulmonar, com uso de óxido nítrico inalado, já é bem estabelecido e utilizado, em indivíduos com HP idiopática, como método de identificação de pacientes potencialmente responsivos ao uso de bloqueadores de canal de cálcio<sup>(14)</sup>.

A avaliação da responsividade ao teste, em pacientes com HP idiopática, possui implicações terapêuticas e também prognósticas. O critério vigente considera positivo o teste em que a PAPm se reduz a níveis menores do que 40 mmHg, com redução superior a 10 mmHg, sem diminuição do débito cardíaco<sup>(14)</sup>.

Em indivíduos com HP idiopática, já foi demonstrado que aqueles respondedores ao teste apresentam menor comprometimento hemodinâmico basal, quando comparados aos não-respondedores, sendo um indicio de que, nesses pacientes, é prevalente o fenômeno da vasoconstrição (reversível com vasodilatadores), em relação aos fenômenos de remodelamento. Assim, o teste hemodinâmico pode ser considerado, na prática clínica, como ferramenta para avaliação do processo de remodelamento, mesmo que de forma indireta<sup>(14)</sup>.

O cateterismo cardíaco direito é realizado por meio



de punção da veia jugular anterior direita, sob visualização por fluoroscopia, utilizando cateter de três lumens, com balão.

As pressões da artéria pulmonar mensuradas são: sistólica (PAPS), diastólica (PAPD) e média (PAPM), pressão de capilar pulmonar (PCP), medida do débito cardíaco (DC), por termodiluição, e cálculo da RVP, pela fórmula:

$$RVP = (PMAP - PCP)/DC$$

[com valores calculados em W (woods), multiplicados por oitenta, para valores em dynas.s.cm<sup>-5</sup>].

Em seguida, os pacientes inalam 40 ppm de óxido nítrico, em fluxo de oxigênio a 5 l/min, por dez minutos. Então, é realizada nova medida dos parâmetros hemodinâmicos citados acima.

## Tratamento

O tratamento da HPCT é eminentemente cirúrgico. O tratamento clínico fica reservado para os casos em que há contraindicação à cirurgia ou quando os pacientes desenvolvem HP no pós-operatório.

### Tratamento Cirúrgico

Para pacientes selecionados, a tromboendarterectomia pulmonar é a terapêutica de escolha, oferecendo redução da HP, aumentando a tolerância ao exercício e com melhora significativa da qualidade de vida<sup>(1)</sup>. Não há limite de idade para esse procedimento. A maioria dos pacientes, quando indicados ao procedimento cirúrgico, apresenta RVP superior a 300 dynas.s.cm<sup>-5</sup>. Em vários centros de referência para essa cirurgia, a RVP encontrada, na média dos pacientes, encontra-se entre 700 e 1.100 dynas.s.cm<sup>-5</sup><sup>(1)</sup>.

Os principais critérios de indicação para tromboendarterectomia são:

- Paciente em classe funcional III ou IV da *New York Heart Association*;
- Tromboembolismo crônico considerado operável, pela presença de obstrução vascular predominantemente central;
- RVP igual ou superior a 300 dynas.s.cm<sup>-5</sup> (ou 3,75 W);
- Previsão de diminuição da pressão pulmonar média, após a cirurgia, de pelo menos 50% do valor basal.

Em indivíduos, com RVP inferior a 300 dynas.s.cm<sup>-5</sup>, mas com obstrução de ramo arterial principal (com consequente exclusão pulmonar) ou com importante piora da HP ao exercício, a tromboendarterectomia pode ser indicada<sup>(4)</sup>.

Os principais critérios de contraindicação para tromboendarterectomia são:

- Predominância de obstrução vascular pulmonar periférica;
- RVP inferior a 300 dynas.s.cm<sup>-5</sup> (ou 3,75W);

- Depuração plasmática de creatinina inferior a 60 ml/min, com BNP reduzido ou normal;
- Presença de neoplasia;
- Presença de insuficiência cardíaca congestiva moderada ou grave, por comprometimento ventricular esquerdo;
- Presença de doença pulmonar obstrutiva ou restritiva importante.

O procedimento cirúrgico da tromboendarterectomia pulmonar consiste em esternotomia mediana, seguida por pericardiotomia longitudinal, instituição de circulação extracorpórea, sob hipotermia profunda a 15°C, com poucos períodos de parada circulatória total, não superiores a 20 minutos de duração. Durante os períodos de parada circulatória, realiza-se a retirada do trombo, no plano da endartéria, juntamente com a íntima e parte da camada média do vaso obstruído. Entre os períodos de parada circulatória, o paciente é reperfundido, por cerca de 10 minutos. Após o término do procedimento, o paciente é reaquecido a 36,5°C. Tanto o resfriamento como o reaquecimento são realizados de maneira lenta e gradual, ao redor de 60 minutos cada.

Essa operação constitui-se em uma tromboendarterectomia, onde parte da camada interna da artéria é ressecada em conjunto com o trombo organizado, sendo necessária experiência cirúrgica para identificação do correto plano de dissecação<sup>(15,16)</sup>(Figura 3).



**Figura 3.** Trombo removido dos ramos das artérias pulmonares direita e esquerda durante tromboendarterectomia pulmonar bilateral. Observa-se trombo organizado, com ramificações para vasos de menor calibre, com aspecto assemelhando-se a molde do lúmen arterial.

Embora haja rápida melhora dos valores hemodinâmicos e da oxigenação, a evolução clínica, na fase pós-operatória de tromboendarterectomia, é relativamente complexa. Além da ocorrência de complicações comuns a outras cirurgias cardiotorácicas semelhantes, esses pacientes podem apresentar no decorrer da evolução outras duas complicações, com importante repercussão na troca



gasosa pulmonar: desvio de fluxo arterial e edema de reperfusão pulmonar<sup>(15,16)</sup>.

O desvio de fluxo arterial pulmonar consiste na redistribuição do fluxo sanguíneo, de segmentos arteriais previamente bem perfundidos, para áreas desobstruídas pela cirurgia. A principal hipótese é que haja desenvolvimento temporário na diferença de resistência vascular entre estes segmentos<sup>(15,16)</sup>.

Já o edema de reperfusão pulmonar consiste em aumento da permeabilidade vascular, semelhante à síndrome da angústia respiratória do adulto, limitado aos segmentos desobstruídos. Inicia-se, em até 72 horas após a cirurgia, e pode causar desde edema pulmonar moderado, com hipoxemia, até hemorragia alveolar. Quando associado ao desvio de fluxo arterial pulmonar, o edema de reperfusão causa significativa alteração na troca gasosa, uma vez que a alteração de permeabilidade vascular tende a ocorrer nas áreas com maior fluxo<sup>(15,16)</sup>.

Nos pacientes, submetidos a tromboendarterectomia, o período perioperatório, constituído pelas primeiras semanas até poucos meses, é a fase mais crítica, com maior morbi-mortalidade. Vários fatores influenciam a evolução desta fase: experiência da equipe clínica e cirúrgica, presença de comorbidades, sexo feminino e gravidade da HP do paciente, determinada pela RVP (pior se  $> 1.100 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$ )<sup>(4)</sup> e pelo nível sérico de BNP. No trabalho de Jamieson et al.<sup>(4)</sup>, a avaliação de 500 pacientes consecutivos, submetidos a PTE, revelou mortalidade perioperatória de 16%, antes de 1990, 7%, no período entre 1990 e 1999, e 4% entre 1999 e 2002.

Após o terceiro mês pós-operatório, o paciente já apresenta melhora significativa do quadro clínico, com estabilidade dos parâmetros hemodinâmicos, principalmente pela melhora da relação ventilação/perfusão e diminuição da pós-carga ventricular direita. Esta melhora hemodinâmica pode prosseguir até o final do primeiro ano pós-operatório<sup>(15)</sup>.

Nos pacientes que ultrapassam o período perioperatório, a mortalidade pós-tromboendarterectomia é baixa. O estudo de Condilffe et al.<sup>(17)</sup> demonstrou mortalidade de 1% e 6%, respectivamente, em seguimento de um e três anos pós-tromboendarterectomia.

Embora a mortalidade pós-operatória, nos grandes centros, esteja na faixa de 4 a 7%<sup>(4,10)</sup>, valores de até 24% têm sido relatados, especialmente naqueles pacientes com RVP superior a  $1.100 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$ <sup>(10)</sup>. A principal causa de mortalidade, no pós-operatório recente, é o edema de reperfusão e, no pós-operatório tardio, a HP residual. Entretanto, na maior parte dos pacientes operados, as pressões de artéria pulmonar e a RVP reduzem dramaticamente, com valores superiores a 70%, em média, atingindo RVP entre 200 e 350  $\text{dynas.s.cm}^{-5}$ <sup>(4)</sup>. A sobrevida em cinco anos, após tromboendarterectomia pulmonar, é de 75 a 80%<sup>(4)</sup>.

## Tratamento Clínico

Alguns pacientes não são candidatos ao procedimento cirúrgico, por envolvimento predominante de pequenas artérias periféricas, situação que compromete o bom resultado da cirurgia<sup>(4,10)</sup>. Além disso, existem indivíduos que permanecem com valor elevado de PAPm, após a cirurgia. Nesses casos, observa-se vasculopatia secundária nas artérias periféricas, com características histológicas semelhantes às encontradas em pacientes com HP idiopática<sup>(6)</sup>. Nesses pacientes, medicações comumente utilizadas para HP idiopática, como citrato de sildenafil, epopostrenol, antagonistas do receptor de endotelina e riociguat podem melhorar a hemodinâmica e a tolerância ao exercício<sup>(18-20)</sup>.

No estudo de Hughes et al.<sup>(21)</sup>, um total de 47 pacientes, com HPTC inoperável, recebeu, por um ano, bosentana, um antagonista oral da endotelina, utilizado no tratamento da HP idiopática. Destes pacientes, oito possuíam HP residual, pós-tromboendarterectomia, enquanto 39 possuíam lesões vasculares periféricas. Após um ano, houve aumento da distância percorrida, no teste de caminhada de seis minutos, bem como melhora sustentada da classe funcional, do índice cardíaco e diminuição da resistência vascular pulmonar. A sobrevida deste grupo, em um ano, foi de 96%.

No estudo multicêntrico BENEFIT<sup>(20)</sup>, participaram 157 pacientes, sendo que 77 receberam bosentana, durante um ano, enquanto os demais receberam placebo. Nos pacientes que utilizaram o antagonista da endotelina, houve diminuição significativa da RVP e melhora do índice cardíaco. Não houve aumento significativo na distância percorrida no teste de caminhada. Já no estudo de Seyfarth et al.<sup>(22)</sup>, doze pacientes, com tromboembolismo pulmonar crônico inoperável, receberam bosentana por dois anos, com melhora sustentada da classe funcional, da função ventricular direita, acessada pela ecocardiografia, e aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

## Conclusão

A tromboendarterectomia é a principal opção terapêutica, para pacientes com HPTC, elegíveis para essa cirurgia. Após o procedimento, ocorre melhora significativa dos valores hemodinâmicos, da capacidade funcional e da sobrevida<sup>(23)</sup>. O tratamento clínico fica reservado para pacientes com contraindicação cirúrgica ou para aqueles com HP pós-operatória significativa.

## Referências

1. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:564-7.
2. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345:1465-72.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-64.
4. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1.500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1457-64.
5. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:568-70.
6. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou Heparin Standard: Evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study. *J Nucl Med.* 2000;41:1043-8.
7. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993;103:685-92.
8. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:608-14.
9. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;113(16):2011-20.
10. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004;23:637-48.
11. Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:571-6.
12. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109:18-22.
13. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Popov V, Maggiorini M. Chronic thromboembolic and pulmonary arterial hypertension share acute vasoreactivity properties. *Chest.* 2006;130:841-6.
14. Costa EL, Jardim C, Bogossian HB, Amato MB, Carvalho CR, Souza R. Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: evaluation of two response criteria. *Vascul Pharmacol.* 2005;43:143-7.
15. Rubens FD, Bourke M, Hynes M, Nicholson D, Kotrec M, Boodhwani M, et al. Surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: inclusive experiences from a national referral center. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1075-81.
16. Fedullo PF, Auger WR, Dembitsky WP. Postoperative management of the patient undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:172-8.
17. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1122-7.
18. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;128: 2363-7.
19. Kramm T, Eberle B, Krummenauer F, Guth S, Oelert H, Mayer E. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:711-8.
20. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2127-34.
21. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J.* 2006; 28:138-43.
22. Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration.* 2007;74:287-92.
23. Freed DH, Thomson BM, Tsui SS, Dunning JJ, Sheares KK, Pepke-Zaba J, et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:525-30.

Artigo

## Objetivos Terapêuticos e Métodos de Acompanhamento do Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar

Therapeutic goals and follow-up during Pulmonary Arterial Hypertension treatment

Marcelo Luiz da Silva Bandeira<sup>1</sup>, Daniel Waetge<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivos:** Abordar as evidências mais recentes quanto às diferentes metas terapêuticas a serem atingidas na HAP e como fazer esse seguimento clínico para um maior impacto na sobrevida.

**Achados mais recentes:** As últimas recomendações oriundas do 5o Simpósio Mundial de HP ocorrido em 2013 sugerem o alcance de metas terapêuticas a serem alcançadas para uma maior sobrevida dos pacientes. A agregação de critérios clínicos, funcionais e de avaliação da função ventricular direita torna-se de suma importância para o sucesso terapêutico. Entretanto, evidências oriundas de registros clínicos também surgiram como elementos mais próximos da realidade dos centros de referência.

**Resumo:** Considera-se hoje como metas mais relevantes: manutenção de CF I / CF II; normalização ou quase normalização da função e dimensão do VD; PAD média < 8 mmHg e IC > 2,5 a 3,0 L/min/m<sup>2</sup>; TC6M acima de 380 a 440 metros; VO<sub>2</sub> de pico > 15 ml/min/kg e/ou EqCO<sub>2</sub> < 45 l/min/l/min; e normalização nos níveis de BNP. Ainda não se encontram contempladas metas psicossociais, nutricionais ou de qualidade de vida. A avaliação seriada deve ser a cada 3 a 6 meses baseando em terapia combinada sequencial preferencialmente, considerando-se a terapia combinada simultânea em casos selecionados.

**Descritores:** Hipertensão Pulmonar; sobrevida; terapia guiada por metas revisão.

### Abstract

**Objectives:** Discuss the latest evidence related to therapeutic goals that need to be reached in PAH and how to make this serial assessment in order to improve survival.

**Most recent findings:** Last recommendations from the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension held in 2013 suggest that therapeutic goals need to be reached in order to improve survival of the patients. The use of clinical and functional criteria associated to right ventricle function analysis has gained a greater importance to achieve therapeutic success. Nevertheless, data from clinical registries generated evidence that represent clinical practice similar to what is done at Pulmonary Hypertension centres.

**Summary:** The most relevant therapeutic goals that need to be reached are: maintainance of WHO functional class I / II; normal or near normal right ventricle function and dimensions; RAP < 8 mmHg and CI > 2,5 a 3,0 L/min/m<sup>2</sup>; 6MWD > 380 – 440 m; peak VO<sub>2</sub> > 15 ml/min/kg or EqCO<sub>2</sub> < 45 l/min/l/min; normalization of BNP levels. There are no established goals related to psychosocial, nutritional ou quality of life aspects. Serial assessment should be made each 3 to 6 months based preferentially on sequential combined therapy. Upfront combination therapy can be considered in selected cases.

**Keywords:** Pulmonary hypertension; survival; therapy guided by reviewing goals

1 - Médico do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho ; Professor de Clínica Médica da Universidade Estácio de Sá

2 - Coordenador do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho; Professor de Pneumologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

## Introdução

A Hipertensão Arterial Pulmonar é uma doença de caráter progressivo que cursa com comprometimento tanto da vasculatura pulmonar quanto do ventrículo direito, sendo caracterizada sob o ponto de vista hemodinâmico por uma pressão arterial pulmonar média  $\geq 25$  mmHg em repouso, associada a uma pressão de oclusão de artéria pulmonar  $\leq 15$  mmHg e uma resistência vascular pulmonar  $> 3$  unidades Wood.<sup>1</sup> A expressão clínica desta desordem refletirá a capacidade adaptativa do ventrículo direito a uma elevação progressiva de sua pós-carga, exigindo o entendimento da existência de uma Unidade Cardiopulmonar como ponto central no seguimento clínico destes pacientes.<sup>2</sup>

A evolução do conhecimento de diferentes mecanismos fisiopatológicos levou ao desenvolvimento de fármacos validados em ensaios clínicos randomizados, permitindo hoje uma terapia combinada com 2 ou até 3 classes farmacológicas diferentes, inclusive por vias de administração diferentes.<sup>3</sup> Entretanto algumas questões ainda se encontram não respondidas: quando devemos iniciar terapia combinada? Como a terapia combinada deve ser iniciada: de forma preemptiva ou sequencial? O uso racional da terapia combinada ou mesmo a decisão de se manter o paciente em monoterapia exige que se estabeleçam objetivos terapêuticos e formas de acompanhamento dos mesmos, o que justifica o foco desta revisão.

## Uso de metas objetivas na HAP baseado em diretrizes

O início do tratamento da HAP com terapias específicas está indicado em pacientes sem vasorreatividade pulmonar documentada durante realização do cateterismo cardíaco direito ou que, mesmo sendo vasorreativos, não apresentaram resposta clínica adequada e sustentada ao bloqueador de canal de cálcio iniciado.<sup>3</sup>

A escolha da terapia inicial será feita conforme a classe funcional (CF) do paciente, tendo em vista sua importância como preditor de sobrevida bem como sua reprodutibilidade e simplicidade na obtenção.<sup>3</sup> A classe funcional também tem relevância prognóstica no seguimento clínico, visto que pacientes que permanecem ou passam para CF I ou II apresentam melhor sobrevida em comparação a aqueles que permanecem em CF III / IV.<sup>4-7</sup> Entretanto, seu baixo grau de concordância interobservador exige a avaliação conjunta de outros parâmetros mais objetivos, conforme será discutido a seguir.

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) é um método simples e reprodutível de avaliação da capacidade ao exercício. Sua validade como preditor de eventos foi alvo de recente meta-análise envolvendo 22 estudos, com um total de mais de três mil pacientes e concluiu que variações da distância no teste não foram preditores

de desfechos favoráveis<sup>8</sup>. Por outro lado, a validação de valores absolutos do TC6M oriunda principalmente do registro norte-americano REVEAL e de estudo prévio com epoprostenol motivam o uso de um alvo para o TC6M entre 380 e 440 m.<sup>4,9</sup> Esse alvo sofre influência de alguns aspectos clínicos como a faixa etária e, principalmente, aqueles em CF II, o que mantém a necessidade de outras formas de avaliação combinadas.<sup>10</sup>

O teste cardiopulmonar (TCP) é um método de avaliação do esforço máximo durante o exercício que permite uma visão integrada da função muscular periférica, cardíaca e pulmonar.<sup>10</sup> Sua validação como preditor se dá na avaliação inicial dos pacientes, onde um valor de pico de  $VO_2$  maior que 15 ml/kg/min associa-se com melhor evolução clínica, podendo agregar como outro parâmetro funcional de validade prognóstica o equivalente respiratório de  $CO_2$  (Eq $CO_2$ ), cujo ponto de corte para prever melhor evolução é abaixo de 45 l/min / l /min.<sup>11,12</sup>

Quando ao uso de biomarcadores como metas terapêuticas, seu uso não foi validado em estudos clínicos prospectivos até o momento, entretanto, a recomendação para o seu uso como meta foi extrapolado de outras evidências<sup>10</sup>. Tanto o BNP como o NT-proBNP foram validados como preditores e o BNP parecem ter seus valores correlacionados com a melhora evolutiva funcional e hemodinâmica observada em diferentes ensaios clínicos, mas com valores que variam conforme sexo e idade.<sup>13</sup> Já o NT-proBNP teve validado, numa coorte de 109 pacientes com HAP idiopática, um valor acima de 1800 pg/ml como preditor de melhor evolução independente do seu valor inicial.<sup>14</sup>

Tendo em vista a importância do remodelamento ventricular direito na evolução clínica de portadores de HAP, é esperado que tentasse ser validado o uso de métodos de imagem como potenciais alvos terapêuticos.<sup>2,10</sup> A ecocardiografia apresenta diversos parâmetros do VD previamente validados para predição clínica como o TAPSE (excursão sistólica do anel lateral tricúspideo), as medidas de diâmetro e volume do átrio direito ou mais recentemente o uso do *strain* do VD (avaliação da deformabilidade segmentar do VD).<sup>15</sup>

Entretanto, apesar das diretrizes mais recentes colocarem como alvo a "normalização" ecocardiográfica do VD, é reconhecida a limitação do método quanto a sua reprodutibilidade, a falta de sistematização na sua caracterização ou mesmo a variabilidade na capacidade de obter as imagens conforme o examinador.<sup>10</sup> Esse entendimento culminou no advento da ressonância magnética (RNM) cardíaca como método de estratificação de risco na HAP por representar o exame padrão-ouro para análise morfofuncional global e segmentar do VD.<sup>15</sup> Estudo unicêntrico recente mostrou que a massa de fibrose miocárdica quantificada se correlaciona com marcadores clínicos, funcionais e hemodinâmicos de gravidade no

momento da apresentação clínica, o que agrega valor ao método.<sup>16</sup> O estudo EURO-MR foi o primeiro estudo multicêntrico a avaliar de forma prospectiva o papel da RNM cardíaca no seguimento clínico de 91 pacientes, 5,5% dos quais portadores de HP do grupo 3 e 16,5% com a forma tromboembólica.<sup>17</sup> Após um intervalo de tempo de 12 meses de uso de terapias específicas para HAP, observou-se um impacto com significância estatística em preditores estabelecidos de pior evolução como a FEVD, o Índice de Volume Sistólico do VD, o Índice de Volume Telediastólico do VE e FEVE, porém, sem repercussões significativas no grau de dilatação ou hipertrofia do VD. Entretanto, o fato do estudo não ter avaliado o desfecho clínico conforme a evolução das diferentes variáveis analisadas ainda não permite conclusões definitivas quanto ao papel da RNM cardíaca de caracterizar metas terapêuticas que devam ser alcançadas.<sup>17</sup>

Os parâmetros hemodinâmicos invasivos no repouso ainda constituem o padrão – ouro para prognóstico na HAP, particularmente uma PAD média < 8 mmHg e um IC acima da faixa de 2,5 a 3,0 L/min/m<sup>2</sup> como metas terapêuticas desejáveis para aqueles que são submetidos a um novo estudo hemodinâmico invasivo para avaliação de resposta terapêutica.<sup>10</sup> A análise da reserva miocárdica do VD por meio da realização do CAT direito no esforço surge como uma potencial meta promissora a ser validada, visto que um aumento do IC durante o esforço representa um preditor independente de sobrevida, entretanto, a necessidade de uma padronização neste método ainda limita seu uso como objetivo terapêutico.<sup>17</sup>

## O papel dos registros clínicos na validação da terapia guiada por metas

A construção de evidências sólidas para aprovação de drogas para HAP se pauta em ensaios clínicos randomizados e/ou meta-análises, entretanto, esses estudos podem não necessariamente representar a realidade da prática clínica onde a adesão às diretrizes vigentes pode ser falha por indisponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos adequados, ou mesmo por decisão dos diferentes centros de referência. Esse conceito aliado ao fato do impacto de diferentes marcadores de prognóstico sofrerem mudanças ao longo do tempo conforme a doença progride e novas intervenções terapêuticas são realizadas levou ao uso dos registros clínicos como um elemento gerador de evidências reprodutíveis e robustas para a nossa prática clínica.<sup>18</sup>

O registro norte-americano REVEAL teve o objetivo de acompanhar a evolução clínica de pacientes oriundos de diferentes centros de referência norte-americanos e identificar preditores de pior desfecho clínico, o que permitiu a geração de uma equação prognóstica e de um escore simplificado de risco oriundos da análise multivariada destes preditores.<sup>9</sup> Uma análise de um subgrupo de 2529

pacientes portadores de HAP (47,1% com a forma idiopática e 20% do sexo masculino) mostrou a evolução serial deste escore de risco com intervalo de tempo de 12 meses entre as avaliações.<sup>19</sup> Mudanças no escore de risco foram preditores significativos de sobrevida ao final de 1 ano após a segunda avaliação de risco, tanto para pior como para melhor desfecho clínico ao final do tempo de seguimento analisado. Cabe ressaltar que 32% tiveram piora no escore ao final de 1 ano e que a caracterização de disfunção renal não foi baseada em pontos de corte laboratoriais pré-estabelecidos, mas na documentação do diagnóstico em registros médicos.<sup>19</sup>

O registro francês EFFORT, com término previsto para janeiro de 2016, analisará a sobrevida ao longo de 1 ano de uma coorte de pacientes recém-diagnosticados com HAP idiopática, herdada e associada a anorexígenos, tendo como objetivo secundário criar um modelo avaliador de risco específico para estes subgrupos de HAP.<sup>20</sup>

## Aspectos não-contemplados pelas diretrizes em HAP

Estudos mais recentes mostram que a análise da qualidade de vida por questionários como o SF-36 pode ser considerada um eventual alvo terapêutico a ser almejado. Estudos recentes mostraram sua correlação moderada com preditores ergoespirométricos de gravidade, merecendo especial atenção o Escore do Componente Físico derivado do SF-36, o qual se associa a melhor sobrevida quando analisado no seu valor absoluto tanto na avaliação inicial quanto ao longo do seguimento clínico destes pacientes.<sup>21,22</sup>

A definição de metas psicossociais é um aspecto ainda não totalmente contemplado e avaliado em diferentes modelos de estudos. Sabe-se que a prevalência de depressão e transtorno de ansiedade encontra-se em torno de 20 a 55% dos casos.<sup>23</sup> O tratamento de transtorno depressivo faz parte do desafio multidisciplinar representado pela HAP, visto que exige uma abordagem simultânea tanto do paciente quanto dos seus cuidadores, estes últimos relatando sobrecarga física e emocional em 57% dos casos.<sup>24</sup> Há clara correlação entre sua incidência e classes funcionais mais avançadas, variando desde 17,7% em CF I a quase 62% em CF IV.<sup>25</sup> Uma pesquisa internacional de larga-escala baseada em entrevistas de pacientes e seus familiares de 5 países europeus identificou que a capacidade laboral encontra-se prejudicada tanto na vida dos portadores da HAP (85% dos casos) como até mesmo dos seus cuidadores (em 29% dos casos).<sup>23</sup>

Há grande escassez de dados quanto a melhor estratégia nutricional a ser adotada na HAP, onde dados recentes mostram uma maior prevalência dos extremos ponderais – tanto obesidade (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) quanto baixo peso (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) – em comparação a popu-



lação geral.<sup>26</sup> Sabe-se que a obesidade associa-se a deficiência relativa de adiponectina, um hormônio produzido pelos adipócitos com ação antiinflamatória, moduladora do tônus vascular e antiproliferativa, o que abre perspectiva para estratégias voltadas para a perda ponderal como tratamento adjuvante na HAP.<sup>27</sup> Por outro lado o estado de caquexia cardíaca, frequentemente associado a evolução da disfunção ventricular direita em diversos modelos de doença, encontra-se pouco contemplado em estudos com portadores de HAP, o que pode representar um potencial papel para terapias de suporte nutricional específicas para essa população.<sup>28</sup>

## **Acompanhamento clínico de portadores de HAP**

Recomenda-se o seguimento da resposta terapêutica conforme o alcance de metas pré-estabelecidas mediante avaliações seriadas a cada 3 a 6 meses ou a critério de cada centro.<sup>3</sup> Até o momento recomenda-se que a terapia combinada deva ser feita de forma sequencial, visto que os resultados recentes de estudo com a associação de ambrisentana e tadalafila determinaram redução significativa principalmente no tempo para internação hospitalar (63%) como primeiro evento clínico – óbito por qualquer causa e progressão da doença também foram considerados- mas sem impacto significativo na mortalidade como desfecho isolado.<sup>29</sup>

## **Conclusão**

A HAP é uma desordem progressiva que necessita de seguimento clínico baseado em uma análise multiparamétrica e com metas terapêuticas bem definidas auxiliando a tomada de decisão para um maior impacto na sobrevida dos pacientes. Ainda são necessários estudos adicionais que contemplem os aspectos psicossociais e nutricionais dos portadores da doença, o que demanda necessariamente uma abordagem não somente multiespecialista, mas acima de tudo, multidisciplinar que culmine em melhoras inclusive na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

Artigo

## Estratégias do Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar Strategies Treatment of Pulmonary Arterial

Roberta Pulcheri Ramos<sup>1</sup>, Eloara Vieira Machado Ferreira<sup>2</sup>, Jaquelina Sonoe Ota Arakaki<sup>3</sup>

### Resumo

Grandes avanços têm sido observados no conhecimento da patogenia da Hipertensão Arterial Pulmonar. A vasoconstrição, a disfunção endotelial, a proliferação da camada íntima e a hiperplasia e/ou hipertrofia da camada média muscular, assim como a trombose *in situ*, são os principais mecanismos aceitos na gênese da HAP. Novas drogas surgiram nos últimos anos, mudando a evolução natural desta condição. Atualmente, existem 10 medicamentos autorizados pelas agências regulatórias mundiais de saúde para o tratamento da HAP: os derivados da prostaciclina (beraprost, epoprostenol, iloprost e treprostnil); os antagonistas dos receptores da endotelina (ambrisentana, bosentana e macitentan); os inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil e tadalafila) e o estimulador da guanilato ciclase solúvel (riociguate). Resultados de metanálises e de estudos clínicos controlados e randomizados sugerem que estes medicamentos reduziram a mortalidade em aproximadamente 43% nos grupos tratados em relação ao placebo. Porém, numa coorte de pacientes com HAP incluídos no Registro Francês de Hipertensão Pulmonar no período de 2002 a 2003 e acompanhados por 3 anos, observou-se que a doença ainda é progressiva, ressaltando as limitações existentes no manejo atual do paciente com hipertensão pulmonar.

Descritores: Hipertensão pulmonar, Tratamento, Medicamentos.

### Abstract

Great advances has been observed in understanding the pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension. Vasoconstriction, endothelial dysfunction, proliferation and intimal hyperplasia and / or hypertrophy of muscle middle layer, and in situ thrombosis are major mechanisms in the accepted genesis of HAP. New drugs have emerged in recent years, changing the natural history of this condition. Currently, there are 10 drugs approved by worldwide regulatory health agencies for the treatment of PAH: derived prostacyclin (beraprost, epoprostenol, iloprost and treprostnil); antagonists of endothelin receptors (ambrisentan, bosentan and macitentan); phosphodiesterase-5 inhibitors (sildenafil and tadalafil) and the stimulator of soluble guanylate cyclase (riociguate). Results of meta-analysis and randomized controlled trials suggest that these drugs have reduced mortality in about 43% in the treated groups compared to placebo groups. But a cohort of patients with PAH included in the French Registration Pulmonary Hypertension between 2002 and 2003 followed for 3 years, showed that the disease still is progressive, emphasizing the limitations in the current management of the patient with PAH.

Key words: Pulmonary Hypertension, Treatment, Drugs.

1 - Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia - Grupo de Circulação Pulmonar da Disciplina de Pneumologia - UNIFESP/EPM.

2 - Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP- Grupo de Circulação Pulmonar da Disciplina de Pneumologia - UNIFESP/EPM.

3 - Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP e Coordenadora do Grupo de Circulação Pulmonar da Disciplina de Pneumologia - UNIFESP/EPM.

**Endereço para correspondência:** Jaquelina Sonoe Ota Arakaki - Rua Prof. Francisco de Castro 54 - CEP 04020-050 - Vila Mariana - São Paulo - Capital - Fone 011 982742255

**Email:** jaqueota@gmail.com.br

## Introdução

Durante os últimos anos, novas drogas surgiram para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, mudando a evolução natural desta condição. Atualmente, existem 10 medicamentos autorizados pelas agências regulatórias mundiais de saúde para o tratamento da doença<sup>1-4</sup>.

No 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar realizado em Nice (França) em 2013, as recomendações para o tratamento da HAP, baseada no grau de evidências clínicas, foram elaboradas por um grupo de especialistas<sup>5</sup>. O tratamento farmacológico específico da HAP consiste no uso de drogas que atuam nas três vias envolvidas em sua patogenia: a via da endotelina (antagonistas dos receptores da endotelina), do óxido nítrico (inibidor da fosfodiesterase 5 e estimulador da guanilato ciclase solúvel) e das prostaciclina.

### 1. Tratamento de Suporte

As medidas gerais de suporte são amplamente utilizadas, com o objetivo de melhorar sintomas ou atenuar a progressão da doença, porém a maioria das condutas é baseada em estudos observacionais ou opinião de especialistas.

**Anticoagulação:** Pacientes com HAP têm maior risco de trombose *in situ*, pela diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar, lesão endotelial e pelo estado de hipercoagulabilidade. A recomendação da anticoagulação oral é baseada nos resultados de estudos retrospectivos realizados em pacientes com HAP idiopática (HAPI), hereditária e induzida por anorexígenos que mostraram aumento da sobrevida em 3 e 5 anos, no grupo de pacientes anticoagulados<sup>6</sup>. No 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, manteve-se a recomendação de anticoagulação oral nos pacientes com HAPI, hereditária e induzida por anorexígenos. Na prática clínica, entretanto, observa-se a extrapolação desta indicação para outras formas de HAP. Entretanto, é importante destacar que Henkens et al demonstraram maior risco de sangramento clinicamente significativo em pacientes com HAP associada a doença reumática autoimune<sup>7</sup>, havendo uma tendência para não se indicar anticoagulação nesta condição. Não há um consenso quanto ao grau de anticoagulação, procurando-se manter o INR em torno de 2,0.

**Diuréticos:** Para o controle da insuficiência cardíaca direita, doses elevadas de furosemida podem ser necessárias, sendo uma importante medicação no manejo do paciente descompensado. Apesar da ausência de estudos controlados, a utilização de espironolactona também tem sido recomendada na HAP<sup>5</sup>.

**Digital:** Na HAP demonstrou-se aumento do débito cardíaco agudamente com digital intravenoso<sup>8</sup>, porém o seu uso crônico ainda é discutível, mas pode ser utili-

zado como medicação adjuvante em pacientes refratários ao tratamento inicial.

**Oxigenoterapia prolongada:** Não existem evidências do benefício da oxigenoterapia contínua em pacientes com HAP. No subgrupo de pacientes com shunts congênitos não corrigidos, os resultados também são controversos<sup>9</sup>. Entretanto, é recomendável manter os pacientes com PaO<sub>2</sub> ≥ 60mmHg.

**Prevenção de infecção:** Recomenda-se a vacinação contra *influenza* e pneumonia pneumocócica.

**Planejamento familiar:** A gravidez em pacientes com HAP é associada à alta mortalidade materna, com séries iniciais apresentando taxas de 30 a 56%. Estudo europeu demonstrou redução da mortalidade (12%), sobretudo entre pacientes respondedoras a bloqueadores de canal de cálcio<sup>10</sup>. Apesar da melhora, o risco ainda é elevado, justificando-se a orientação sobre métodos contraceptivos. Naquelas pacientes com gravidez em curso, a interrupção da gestação deve ser discutida e, se for optado pela continuação da mesma, devem ser tratadas com medicações específicas, com acompanhamento multidisciplinar e programação eletiva do parto<sup>11</sup>.

**Atividades físicas:** Por muito tempo a atividade física foi contraindicada em pacientes com HAP. Entretanto, estudos têm demonstrado o benefício do treinamento físico em pacientes com HAP, com melhora da qualidade de vida, da capacidade ao exercício<sup>12</sup>, e da morbimortalidade<sup>13</sup>. O treinamento físico foi recomendado no 5º simpósio mundial de hipertensão pulmonar, porém os estudos de reabilitação neste grupo de pacientes ainda são escassos, sendo a prescrição de atividades físicas ainda empíricas. Os pacientes devem ser orientados a executar atividades que possam tolerar sem a presença de dor torácica ou tontura, evitando-se aquelas que possam desencadear síncope. Estudos adicionais são necessários para definição de protocolos.

### 2. Bloqueadores de canais de cálcio

Estudo não controlado demonstrou que menos de 10% dos pacientes com HAP idiopática apresentam aumento da sobrevida com o uso prolongado de altas doses de bloqueadores de canais de cálcio (BCC)<sup>14</sup>. A identificação destes pacientes é feita durante o cateterismo com o teste de vasorreatividade, devendo ser realizado na suspeita de HAP idiopática, hereditária e induzida por anorexígenos. O uso empírico de BCC é contraindicado, pois tem efeito vasodilatador sistêmico e efeito inotrópico negativo, com risco de eventos adversos sérios inclusive a morte.

Os BCC que podem ser utilizados para o tratamento são a nifedipina, a amlodipina e o diltiazem, que devem ser iniciados em dose baixa e aumentados progressivamente, ambulatorialmente, até a dose máxima tolerada. O objetivo é que os pacientes se mantenham estáveis em

CF-NYHA I e II e apresentem melhora hemodinâmica. A manutenção dos BCC deve ser reavaliada periodicamente, devendo-se considerar outras opções terapêuticas caso a resposta clínica não seja mantida.

### 3. Terapia Específica

A gravidade e baixa prevalência da HAP tornam mandatório que o seu tratamento seja feito em centros de referência. Pacientes com HAP sintomática são candidatos à terapia específica. É importante ressaltar que a maioria dos estudos controlados e randomizados incluíram pacientes com HAPI, hereditária, induzidas por anorexígenos, associadas às doenças reumáticas autoimunes e a *shunt* sistêmico pulmonar congênito. A extrapolação destes resultados à HAP associada a outras condições deve ser feita com cautela.

A orientação atual de tratamento ainda é baseada na classe funcional, sendo indicada em pacientes sintomáticos (CF-NYHA II, III e IV). O grau de recomendação das opções terapêuticas são demonstrados na Figura 2, conforme o último simpósio mundial. As medicações foram dispostas em ordem alfabética. As medicações serão detalhadas abaixo.

#### 3.1. Medicações que atuam na via do óxido nítrico

Alterações na produção de óxido nítrico pelas células endoteliais têm sido implicadas como um importante determinante na fisiopatologia da HAP<sup>15</sup>. A produção de óxido nítrico, realizada principalmente pelas células endoteliais, é responsável pela ativação de guanilato-ciclases, promovendo um aumento nos níveis de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) intracelular. GMPc é um segundo mensageiro que atua na vasodilatação e antiproliferação de células musculares lisas, sendo metabolizado pela fosfodiesterase-5. A inibição dessa enzima por medicações específicas pode aumentar os níveis de GMPc, promovendo uma resposta maior do óxido nítrico nas células musculares lisas, culminando em maior vasodilatação e antiproliferação. A utilização de medicações que atuem na via de produção do óxido nítrico mostrou-se eficaz em diversos estudos. Tem como vantagem sua utilização por via oral.

**Sildenafil:** É um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5, aumentando o GMP cíclico e prolongando o efeito vasodilatador do óxido nítrico. O primeiro ensaio clínico avaliando seus efeitos na HAP foi no estudo SUPER-1, tendo sido demonstrado melhora clínica pela CF-NYHA, hemodinâmica e da tolerância ao exercício.<sup>16</sup> O estudo avaliou 3 diferentes doses comparativas ao placebo, 20mg, 40mg e 80mg 3 vezes ao dia. Houve benefícios da sildenafil em relação ao placebo, porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre as três doses, com tendência a um maior efeito hemodinâmico na dose

de 80mg 3 vezes ao dia. A dose aprovada para tratamento foi a de 20mg 3 vezes ao dia, porém o estudo de extensão que mostrou benefício do seu uso no longo prazo, foi feito apenas com a dose de 80mg, 3 vezes ao dia. Desse modo, existe ainda uma indefinição quanto a melhor dose de manutenção da sildenafil. Efeitos adversos incluem cefaleia, mialgia, epistaxe, insônia, alterações visuais e gastrite. Interações medicamentosas podem ocorrer com nitratos ou doadores de óxido nítrico, alfa-bloqueadores, ritonavir, cetoconazol, itraconazol, cimetidina, nicorandil. É droga aprovada pela ANVISA e comercializada no Brasil, com dose inicial recomendada de 20mg 3x ao dia.

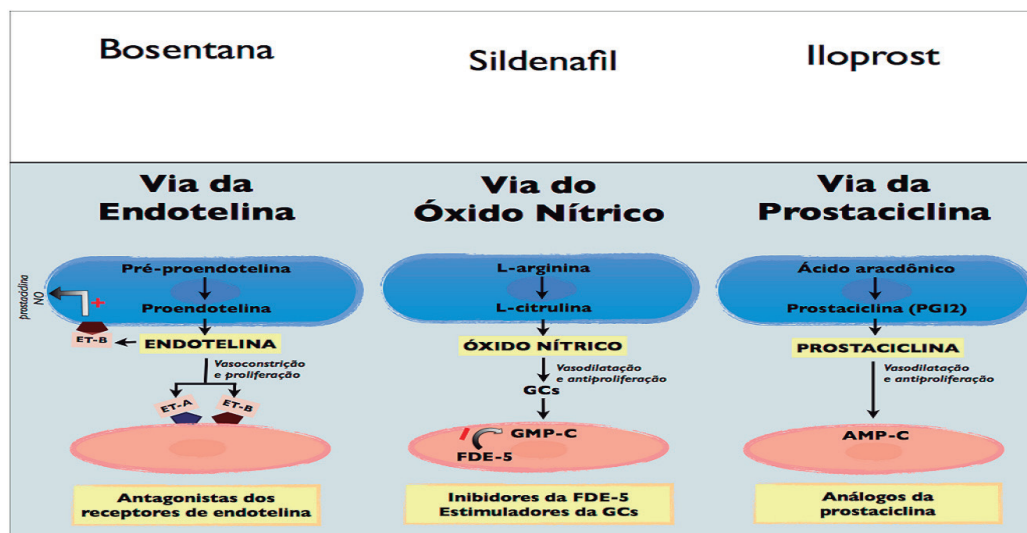
**Tadalafil:** Outro inibidor seletivo da fosfodiesterase-5, avaliado no estudo PHIRST<sup>17</sup> nas doses de 2,5, 10, 20 e 40 mg. A dose que demonstrou melhora clínica, hemodinâmica, da qualidade de vida e da capacidade de exercício, além de maior tempo para deterioração clínica, foi a dosagem de 40mg. Devido sua maior meia-vida, pode ser administrado em dose única diária. Efeitos colaterais semelhantes aos da sildenafil.

**Riociguat:** Estimulador direto da guanilato ciclase solúvel, atua de maneira independente da disponibilidade de óxido nítrico local. O estudo PATENT<sup>18</sup> demonstrou que a droga é eficaz para melhora hemodinâmica e funcional, mesmo naqueles em uso de terapia concomitante com drogas de outras vias. Adicionalmente, detectou-se redução no tempo para piora clínica em pacientes em uso da medicação. Ainda não aprovada no Brasil.

#### 3.2. Medicações que atuam na via da endotelina

A endotelina-1 (ET1) é um potente vasoconstrictor e é ativada ao se ligar aos seus receptores (ET-A e ET-B). Os receptores ETA estão localizados nas células musculares lisas vasculares e agem como mediadores da endotelina, com efeito vasoconstrictor, mitogênico, fibrogênico e pró-inflamatório (Figura 1). Existem duas populações de ETB, uma localizada nas células endoteliais, com papel mediador da vasodilatação e da depuração da ET-1, e outra nas células musculares lisas vasculares que faz a mesma mediação da ETA.

**Bosentana:** É um antagonista não seletivo dos receptores da ET-1. Os estudos BREATHE<sup>19</sup> (para CF-NYHA III e IV) e EARLY (para CF-NYHA II) demonstraram melhora hemodinâmica, clínica e da capacidade de exercício, além de menor tempo de piora clínica. Sua toxicidade é baixa, mas é necessário o controle das enzimas hepáticas antes do início do tratamento, mensalmente durante os primeiros 12 meses e após este período, trimestralmente. A hepatotoxicidade foi observada em aproximadamente 10% dos pacientes.



domingo, 19 de julho de 15

**Figura 1.** Vias de atuação das drogas específicas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Subdividido nas 3 maiores vias anormais de proliferação e contração das células musculares lisas: via da endotelina, do óxido nítrico e da prostaciclina. Presença de disfunção das células endoteliais (azul) com produção diminuída de prostaciclina e óxido nítrico endógeno e aumento da produção da endotelina-1 – uma condição que promove a vasoconstrição e proliferação das células musculares lisas (vermelho). Nas caixas amarelas a forma de atuação das diversas drogas para HAP. Sinal de adição (+) significa aumento da concentração intracelular. Sinal de subtração (-) denota bloqueio do receptor, inibição enzimática ou diminuição da concentração intracelular. GCs: guanilato ciclase solúvel; GMPc: guanosina monofosfato cíclica. AMPc: adenosina monofosfato cíclica.

Outros efeitos colaterais incluem anemia, edema e teratogenicidade. Interações medicamentosas são descritas com anticoncepcionais hormonais (diminuem seu efeito, sendo recomendado método contraceptivo duplo), glibenclamida, ciclosporina A, sirolimus, tacrolimus, derivados imidazólicos e sinvastatina. Como é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo p-450, pode interferir com a farmacodinâmica da varfarina, no entanto, na prática clínica, este efeito é pouco observado. Aprovado pela ANVISA e comercializado no Brasil. A dose inicial recomendada é de 62,5mg 2 vezes ao dia. Se não ocorrer eventos adversos ou aumento maior que 3 vezes das transaminases após 30 dias do início da medicação, titula-se para 125mg 2 vezes ao dia, sendo esta a dose de manutenção recomendada.

**Ambrisentana:** Antagonista seletivo do receptor ET-A, avaliado no estudo ARIES<sup>20</sup> nas doses de 2,5, 5 e 10mg, tendo sido demonstrado melhora clínica e da tolerância ao exercício e redução dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético cerebral (BNP). Ao contrário da bosentana, houve baixo risco de aumento das enzimas hepáticas e pouca interação medicamentosa, inclusive com a varfarina. Eventos adversos incluem a congestão nasal, cefaleia e edema periférico. Aprovado pela ANVISA e comercializada no Brasil, com dose inicial recomendada de 5mg/dia (máxima 10mg/dia).

**Macitentana:** É um antagonista não seletivo dos receptores da endotelina, criado com a modificação da molécula da bosentana, melhorando sua distribuição tecidual e ligação com seus sítios de ação. No estudo SERAPHIN<sup>21</sup>, foi demonstrada redução da morbimortalidade em pacientes que utilizaram a droga, mesmo naqueles em uso de outra medicação concomitante para

HAP. Anemia foi um evento adverso importante. Ainda não foi aprovada no Brasil.

### 3.3. Medicções que atuam na via da prostaciclina

A prostaciclina é um metabólito do ácido aracdônico, produzido pelas células endoteliais, atuando por meio da estimulação da adenosina monofosfato (AMP cíclico), sendo um potente vasodilatador. Além disso, possui propriedades antiproliferativas, antitrombóticas, antiinflamatórias e antimiotogênicas. O desequilíbrio na produção de prostaciclina é um dos mecanismos envolvidos na patogênese da HAP.

**Epoprostenol:** Primeira medicação aprovada para tratamento da HAP, na década de 90<sup>22</sup>. É uma prostaciclina sintética, com efeito, na melhora dos sintomas, da hemodinâmica e da capacidade de exercício. Possui meia-vida curta (3 a 5 minutos), tendo como inconveniente a necessidade de administração intravenosa contínua através de bomba de infusão e cateter intravenoso central. Com o advento das medicações orais, é indicado como primeira opção em pacientes em CF-NYHA IV ou como ponte para o transplante pulmonar. Os eventos adversos incluem cefaleia, náusea, rubor cutâneo e mialgia. Além disso, a interrupção abrupta da medicação aumenta o risco de morte, podendo ocorrer também a infecção e trombose do cateter central. Há necessidade do aumento crescente da dose infundida. A dose inicial é de 2-4ng/kg/min com aumento progressivo limitado pelos efeitos colaterais (dose de manutenção em torno de 20-40ng/kg/min). Sem submissão à ANVISA.

**Iloprost:** Análogo estável da prostaciclina com meia-vida de 1 a 2 horas, pode ser administrado por via intravenosa ou inalatória. Sua desvantagem é a necessidade de inalações repetidas em dispositivos apropriados.



Os principais efeitos adversos são rubor facial e dor mandibular. Estudo AIR<sup>23</sup> avaliou o benefício de iloprost inalado na dose 2,5 ou 5 mcg/inalação, em 6 a 9 inalações/dia, com dose diária média de 30mcg, em uma amostra de pacientes com HAP e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). Houve melhora na distância caminhada no teste da caminhada de 6 minutos, na classe funcional e na hemodinâmica. A resposta funcional não foi observada no subgrupo de pacientes com HPTEC. É aprovado pela ANVISA.

**Treprostinil:** Outro análogo da prostaciclina com benefício na HAP<sup>24</sup>, com meia vida maior que o epoprostenol (4 a 5 horas), podendo ser administrada por via inalatória ou de maneira contínua por via subcutânea ou por via intravenosa (cateter central). Os resultados são inferiores ao observados nos estudos com epoprostenol. A dor no local da infusão é um fator limitante para o seu uso subcutâneo. Sem submissão à ANVISA.

**Beraprost:** Análogo da prostaciclina de administração oral. Poucos estudos demonstraram sua eficácia<sup>25</sup>. Utilizado no Japão. Sem submissão à ANVISA.

**Selexipag:** É um agonista seletivo dos receptores IP da prostaciclina. No estudo GRIPHON, cujos resultados foram divulgados recentemente em congresso<sup>26</sup>, foi demonstrada redução na morbimortalidade em pacientes que receberam a droga, mesmo naqueles em uso de outra terapia concomitante. Os efeitos colaterais mais frequentes foram cefaleia, diarreia e náuseas.

### 3.4. Terapia combinada

A complexidade e a gravidade da HAP associada ao conhecimento de diferentes vias envolvidas na sua patogenia têm motivado a realização de estudos para avaliar o papel da terapia combinada, seja sequencial ou como estratégia terapêutica inicial.

A princípio, a terapia combinada sequencial foi indicada baseando-se em pequenos estudos e na opinião de especialistas. O estudo COMPASS-2 avaliou o efeito da combinação de bosentana à sildenafil na redução de morbimortalidade e não demonstrou benefício<sup>27</sup>. Salienta-se, entretanto, que a maioria dos pacientes apresentava comorbidades. É curioso destacar que, ao se analisar os resultados por região (Europa, EUA e Brasil), houve menor morbimortalidade (estatisticamente significativa) no grupo em terapia combinada do Brasil. Estes pacientes eram mais jovens, possuíam menor índice de massa corporal e menos comorbidades. Adicionalmente, o crescente número de estudos clínicos controlados e randomizados que avaliaram o efeito da associação de novos fármacos à terapêutica já existente reforça a indicação da terapia combinada. Apesar destas evidências, dados do registro americano, REVEAL<sup>28</sup>, demonstraram que 34,9% dos pacientes encontravam-se em monoterapia no momento do óbito. Discute-se, atualmente, a possibilidade da terapia

combinada como estratégia de tratamento inicial em pacientes em CF-NYHA IV, principalmente onde não há a disponibilidade de epoprostenol.

## 4. Algoritmo de Tratamento

O algoritmo sugerido neste artigo é o proposto no 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, de Nice 2013 (Figura 2). Este algoritmo fornece uma visão geral do tratamento de suporte e específico para pacientes com HAP, com todas as drogas tendo sido abordadas ao longo do texto.

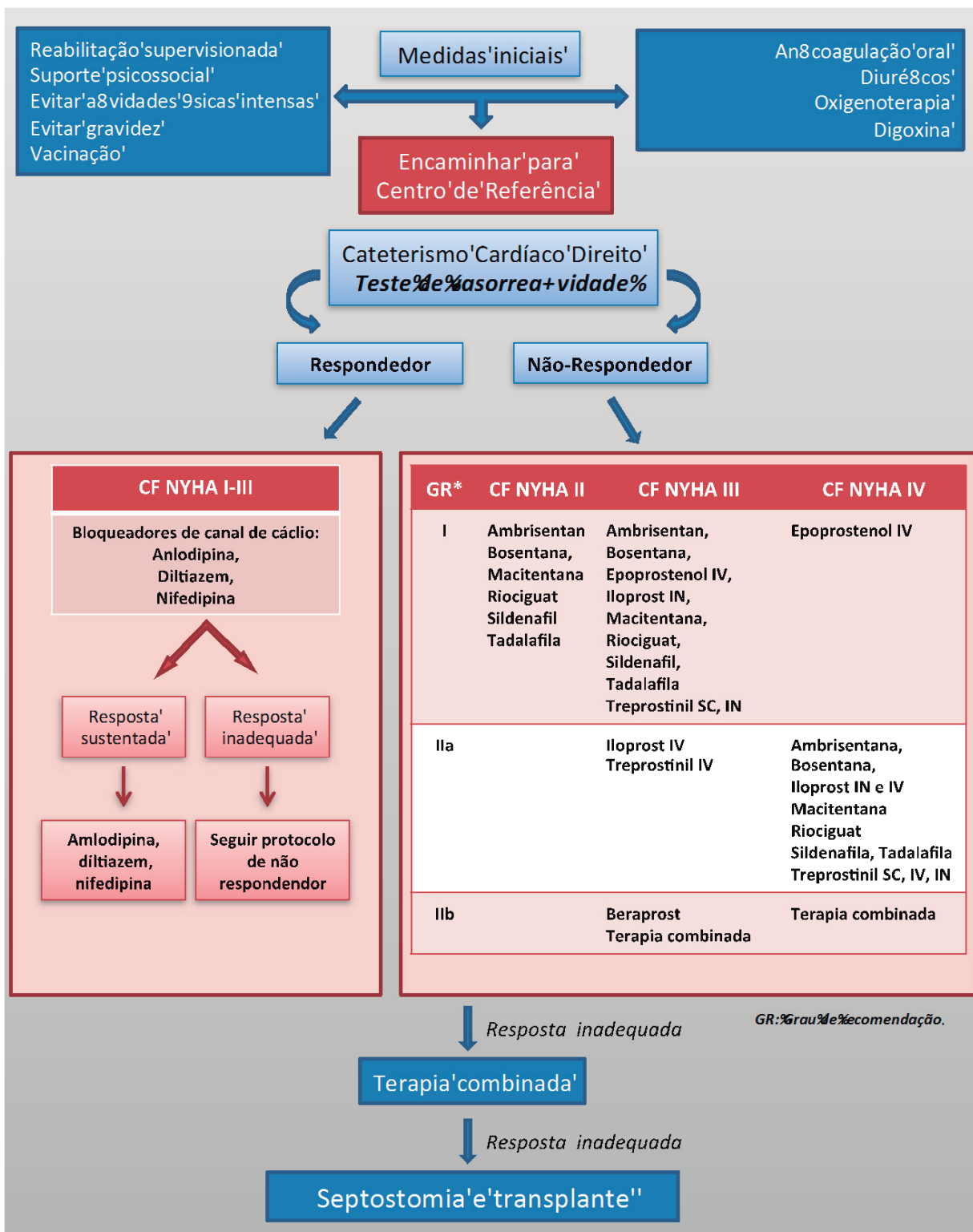


Figura 2. Algoritmo de tratamento para Hipertensão Arterial Pulmonar modificado do 5º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar.

## Referências

1. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D4-12.
2. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S20-31.
3. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30(4):394-403.
4. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;36(3):549-55.
5. Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72.
6. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J*. 2006;28(5):999-1004.
7. Henkens IR, Hazenoot T, Boonstra A, Huisman MV, Vonk-Noordegraaf A. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(4):872-8.
8. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114(3):787-92.
9. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1682-7.
10. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012;40(4):881-5.
11. Monagle J, Manikappa S, Ingram B, Malkoutzis V. Pulmonary hypertension and pregnancy: the experience of a tertiary institution over 15 years. *Ann Card Anaesth*. 2015;18(2):153-60.
12. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114(14):1482-9.
13. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2011;81(5):394-401.
14. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
15. Hampl V, Herget J. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1337-72.
16. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57.
17. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-903.
18. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40.
19. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903.
20. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, 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*. 2008;117(23):3010-9.
21. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18.
22. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med*. 1994;121(6):409-15.
23. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9.
24. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):800-4.
25. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1496-502.
26. McLaughlin VV, Channick R, Chin K, et al. EFFECT OF SELEXIPAG ON MORBIDITY/MORTALITY IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: RESULTS OF THE GRIPHON STUDY. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10\_S).
27. McLaughlin V, R NC, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015.
28. Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year Outcomes of Patients Enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Disease Management (REVEAL). *Chest*. 2015.

### CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ ISSN-1415-4315**, publicado trimestralmente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os manuscritos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em [www.sopterj.com.br](http://www.sopterj.com.br), ISSN-1415-4315 na versão em língua latina ou em inglês.

### CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 3 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

### APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria home page do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço [www.sopterj.com.br](http://www.sopterj.com.br). Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço [www.sopterj.com.br](http://www.sopterj.com.br). Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição presentes na [www.sopterj.com.br](http://www.sopterj.com.br). Quanto a outras abreviaturas, sempre definilas na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: lavado broncoalveolar (LBA). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas, não utilizá-las em títulos ou em resumo dos manuscritos.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

### PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

**Resumo:** Deve ser estruturado consistindo de três parágrafos, não excedendo 200 palavras. O primeiro parágrafo deve descrever o objetivo da revisão, isto é por que a revisão é relevante. O segundo parágrafo descreverá os achados mais recentes e o terceiro será um resumo descrevendo as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica.

**Abstract:** Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

**Descritores e Keywords:** Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

**Texto:** A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

**Tabelas e Figuras.** Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

**Legendas.** Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

**Referências.** Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Nas referências de principal interesse deve-se marcar um \* e descrever abaixo 1 a 2 sentenças com a idéia principal do artigo. Nas referências de maior impacto marcar \*\* e realizar uma anotação mais detalhada. As

referências marcadas com \* ou \*\* devem ter sido publicadas nos últimos 12 meses. As referências sem \* ou \*\* não precisam de anotações. Resumos ou trabalhos ainda não publicados não podem ser marcados e/ ou anotados.

#### **Exemplos.**

#### **Artigos Originais**

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(8):829-37.

#### **Resumos**

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:A766.

#### **Capítulos de Livros**

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. *Fisiologia Respiratória Aplicada.* 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

#### **Publicações Oficiais**

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb,* 1994;178:1-24.

#### **Homepages/Endereços Eletrônicos**

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

#### **Outras situações:**

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.