

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Monthly journal of the Brazilian Society of Cardiology since 1948

Indexed in the Index Medicus - MEDLINE, Excerpta Medica - EMBASE and LILACS

Dezember 2003 - Volume 81 - Supplement VIII



## Editor

Djair Brindeiro Filho

## Associate Editor

Cícero Piva de Albuquerque

## Communication Director

Angelo A. V. de Paola

## Editorial Board

### Brasil

Amanda G. M. R. Sousa (SP)  
Angelo A. V. de Paola (SP)  
Antonio Carlos C. Carvalho (SP)  
Armênio Costa Guimarães (BA)  
Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)  
Antonio de Padua Mansur (SP)  
Augusto Scalabrini Neto (SP)  
Ayrton Pires Brandão (RJ)  
Braulio Luna Fº (SP)  
Brivaldo Markman Fº (PE)  
Bruce B. Duncan (RS)  
Celso Amodeo (SP)  
Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)  
Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)  
Cleonice Carvalho C. Mota (MG)  
Dalton Valentim Vassallo (ES)  
Domingo Braile (SP)  
Edmar Atik (SP)  
Eduardo Sérgio Bastos (RJ)  
Enio Buffolo (SP)  
Eulógio E. Martínez Fº (SP)  
Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)  
Fernando A. P. Morcerf (RJ)  
Fernando José de Barros e Silva (PE)  
Flávio D. Fuchs (RS)  
Francisco Manes Albanesi Fº (RJ)

Francisco R. M. Laurindo (SP)  
Ines Lessa (BA)  
Ivan G. Maia (RJ)  
João Pimenta (SP)  
Jorge Pinto Ribeiro (RS)  
José Antonio Marin Neto (SP)  
José Carlos Nicolau (SP)  
José Lazaro de Andrade (SP)  
Juarez Ortiz (SP)  
Luiz A. Machado César (SP)  
Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)  
Lurildo C. R. Saraiva (PE)  
Marcelo C. Bertolami (SP)  
Marcia de Melo Barbosa (MG)  
Maria da Consolação Vieira Moreira (MG)  
Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)  
Mario F. C. Maranhão (PR)  
Mauricio Wajngarten (SP)  
Max Grinberg (SP)  
Michel Batlouni (SP)  
Nadine O. Clausell (RS)  
Orlando Campos Filho (SP)  
Otávio Rizzi Coelho (SP)  
Otoni Moreira Gomes (MG)  
Paulo A. Lotufo (SP)  
Paulo Caramori (RS)  
Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)  
Paulo J. Moffa (SP)

Paulo J. F. Tucci (SP)  
Paulo Zielinsky (RS)  
Protásio Lemos da Luz (SP)  
Radi Macruz (SP)  
Roberto Bassan (RJ)  
Roberto V. Haendchen (PR)  
Sergio Almeida de Oliveira (SP)  
Sergio G. Rassi (GO)  
Silvia H. G. Lage (SP)  
Walkiria S. Avila (SP)  
Wilson A. Oliveira Jr (PE)  
Wilson A. Pimentel Fº (SP)  
Wilson Mathias Jr (SP)

### Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)  
Aldo P. Maggioni (Itália)  
Fausto Pinto (Portugal)  
Hugo Carrasco Guerra (Venezuela)  
João A. Lima (Estados Unidos)  
John Hoey (Canadá)  
José Andrés Martínez-Martínez (Argentina)  
Maria Pilar Tornos (Espanha)  
Pedro Brugada (Bélgica)  
Peter Libby (Estados Unidos)  
Tyrone David (Canadá)  
Tomas A. Salerno (Estados Unidos)

## Executive Assistant

Gloria Cardoso

## English Language Editor

Ann Morcos

## Brazilian Society of Cardiology

### President

Juarez Ortiz

### Vice President

Luiz Rassi Junior

### Past President

Gilson Soares Feitosa

### Future President

Antonio Felipe Simão

### First Secretary

Augusto Elias Zafallon Bozza

### Second Secretary

Walter Geraldo da Silveira

### Treasurer

Paulo Sergio de Oliveira

### SBC/Funcor President

Celso Amodeo

### Communication Director

Angelo Amato Vincenzo de Paola

### Scientific Director

Rubens Nassar Darwich

### Audit Committee - Nominal

Adriano Carlos de Souza Oliveira

José Eloy da Costa Filho

Marcus Antonio Lemos Barros

### Audit Committee - Deputy

Eduardo Augusto da Silva Costa

Brasil Ramos Caiado

Claudia G. Monaco Chefter

### Presidents of Departments and Study Groups

- Arritmia e Eletrofisiologia  
Ayrton Klier Péres
- Aterosclerose  
Tania Leme da Rocha Martinez
- Cardiogeriatrics  
Claudia Felicia Gravina Taddei
- Cardiologia Clínica  
Carlos Vicente Serrano Junior
- Cardiologia Pediátrica  
Luiz Carlos do Nascimento Simões
- Cardiopatia e Gravidez  
Citania Lúcia Tedoldi
- Cirurgia Cardiovascular  
Jarbas Dinkhuysen
- Ecocardiografia  
Carlos Eduardo Suaide Silva
- Ergometria e Reabilitação  
Mauricio B. Nunes
- Fisiologia Cardiovascular e Respiratória  
Otoni Moreira Gomes
- Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista  
Ronaldo da Rocha Loures Bueno
- Hipertensão Arterial  
Carlos Alberto Machado
- Cardiologia do Esporte (Study group)  
Nabil Ghorayeb
- Insuficiência Cardíaca (Study group)  
Edimar Alcides Bocchi

### Presidents of the States and Local Societies

- Antonio de Biase Wysconski (AL)
- Aristóteles Comte Alencar Filho (AM)
- José Péricles Esteves (BA)
- Marcia Pereira de Holanda Roque Pires (CE)
- José Carlos Quinaglia e Silva (DF)
- Pedro Paulo Araujo Herkenhoff (ES)
- Hernando Eduardo Nazzetta (GO)
- Carlos Alberto Vieira Gama (MA)
- Frederico Somaio Neto (MS)
- Danilo Oliveira de Arruda (MT)
- Francisco Rezende Silveira (MG)
- Luiz Paulo Rangel Gomes da Silva (PA)
- João Cavalcante de Albuquerque Filho (PB)
- Walter Assumpção (PR)
- Sergio Tavares Montenegro (PE)
- Jayro Thadeu Paiva de Vasconcelos (PI)
- Luiz Antônio de Almeida Campos (RJ)
- Alvaro Roberto Barros Costa (RN)
- Oscar Pereira Dutra (RS)
- Jamil Cherem Schneider (SC)
- Geodete Batista Costa (SE)
- Antonio Carlos Palandri Chagas (SP)
- José Benedito Buhatem (Norte-Nordeste)
- Augusto Dê Marco Martins (Centro-Oeste)

## Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Rua Beira Rio, 45 - CEP 04548-050

São Paulo, SP, Brasil - Tel/Fax: (011) 3849-6438

E-mail: arquivos@cardiol.br

SciELO <http://www.scielo.br>

## Brazilian Society of Cardiology

Rua Ipu, 32 - Botafogo - CEP 22281-040

Rio de Janeiro, RJ, Brasil - Tel.: (021) 2537-8488

Fax: (021) 2286-9128. E-mail: sbcgeral@cardiol.br

Printed by: Ispis Gráfica e Editora S.A.

Released Issues: 9.500

Subscription: US\$ 300.00



## **Diretriz sobre Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar**

### **Coordenador**

Jorge Ilha Guimarães

### **Editores**

Antonio Augusto Lopes

Ricardo Fonseca Martins

### **Membros**

Vera Demarchi Aiello

Antonio Carlos C. Carvalho

Dirceu Rodrigues Almeida

Eulógio Emilio Martinez Filho

Luiz Junya Kajita

Jamil Ribeiro Cadê

Alessandra Costa Barreto

Jorge Yussef Afiune

Fabio Biscegli Jatene

Wanderley Marques Bernardo

Rosangela Monteiro

Mário Terra Filho

Ricardo Fonseca Martins

José J. Camargo

Gisela M.B. Meyer

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia



Monthly journal of the Brazilian Society of Cardiology since 1948  
Indexed in the Index Medicus - MEDLINE, Excerpta Medica - EMBASE and LILACS

Dezember 2003 - Volume 81 - Supplement VIII

## Editor

Djair Brindeiro Filho

## Associate Editor

Cícero Piva de Albuquerque

## Communication Director

Angelo A. V. de Paola

## Editorial Board

### Brasil

Amanda G. M. R. Sousa (SP)  
Angelo A. V. de Paola (SP)  
Antonio Carlos C. Carvalho (SP)  
Armênio Costa Guimarães (BA)  
Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)  
Antonio de Padua Mansur (SP)  
Augusto Scalabrini Neto (SP)  
Ayrton Pires Brandão (RJ)  
Braulio Luna F<sup>o</sup> (SP)  
Brivaldo Markman F<sup>o</sup> (PE)  
Bruce B. Duncan (RS)  
Celso Amodeo (SP)  
Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)  
Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)  
Cleonice Carvalho C. Mota (MG)  
Dalton Valentim Vassallo (ES)  
Domingo Braile (SP)  
Edmar Atik (SP)  
Eduardo Sérgio Bastos (RJ)  
Enio Buffolo (SP)  
Eulógio E. Martinez F<sup>o</sup> (SP)  
Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)  
Fernando A. P. Morcerf (RJ)  
Fernando José de Barros e Silva (PE)  
Flávio D. Fuchs (RS)  
Francisco Manes Albanesi F<sup>o</sup> (RJ)

Francisco R. M. Laurindo (SP)  
Fnes Lessa (BA)  
Ivan G. Maia (RJ)  
João Pimenta (SP)  
Jorge Pinto Ribeiro (RS)  
José Antonio Marin Neto (SP)  
José Carlos Nicolau (SP)  
José Lazaro de Andrade (SP)  
Juarez Ortiz (SP)  
Luiz A. Machado César (SP)  
Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)  
Lurildo C. R. Saraiva (PE)  
Marcelo C. Bertolami (SP)  
Marcia de Melo Barbosa (MG)  
Maria da Consolação Vieira Moreira (MG)  
Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)  
Mario F. C. Maranhão (PR)  
Maurício Wajngarten (SP)  
Max Grinberg (SP)  
Michel Batlouni (SP)  
Nadine O. Clausell (RS)  
Orlando Campos Filho (SP)  
Otávio Rizzi Coelho (SP)  
Otoni Moreira Gomes (MG)  
Paulo A. Lotufo (SP)  
Paulo Caramori (RS)  
Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)  
Paulo J. Moffa (SP)

Paulo J. F. Tucci (SP)  
Paulo Zielinsky (RS)  
Protásio Lemos da Luz (SP)  
Radi Macruz (SP)  
Roberto Bassan (RJ)  
Roberto V. Haendchen (PR)  
Sergio Almeida de Oliveira (SP)  
Sergio G. Rassi (GO)  
Silvia H. G. Lage (SP)  
Walkiria S. Avila (SP)  
Wilson A. Oliveira Jr (PE)  
Wilson A. Pimentel F<sup>o</sup> (SP)  
Wilson Mathias Jr (SP)

### Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)  
Aldo P. Maggioni (Itália)  
Fausto Pinto (Portugal)  
Hugo Carrasco Guerra (Venezuela)  
João A. Lima (Estados Unidos)  
John Hoey (Canadá)  
José Andres Martinez-Martinez (Argentina)  
Maria Pilar Tornos (Espanha)  
Pedro Brugada (Bélgica)  
Peter Libby (Estados Unidos)  
Tyronne David (Canadá)  
Tomas A. Salerno (Estados Unidos)

## Executive Assistant

Gloria Cardoso

## English Language Editor

Ann Morcos

## Brazilian Society of Cardiology

### President

Juarez Ortiz

### Vice President

Luiz Rassi Junior

### Past President

Gilson Soares Feitosa

### Future President

Antonio Felipe Simão

### First Secretary

Augusto Elias Zafallon Bozza

### Second Secretary

Walter Geraldo da Silveira

### Treasurer

Paulo Sergio de Oliveira

### SBC/Funcor President

Celso Amodeo

### Communication Director

Angelo Amato Vicenzo de Paola

### Scientific Director

Rubens Nassar Darwich

### Audit Committee - Nominal

Adriano Carlos de Souza Oliveira

José Eloy da Costa Filho

Marcus Antonio Lemos Barros

### Audit Committee - Deputy

Eduardo Augusto da Silva Costa

Brasil Ramos Caiado

Claudia G. Monaco Ghefter

### Presidents of Departments and Study Groups

- Arritmia e Eletrofisiologia  
Ayrton Klier Péres
- Aterosclerose  
Tania Leme da Rocha Martinez
- Cardiogeriatrics  
Claudia Felicia Gravina Taddei
- Cardiologia Clínica  
Carlos Vicente Serrano Junior
- Cardiologia Pediátrica  
Luiz Carlos do Nascimento Simões
- Cardiopatia e Gravidez  
Citania Lúcia Tedoldi
- Cirurgia Cardiovascular  
Jarbas Dinkhuysen
- Ecocardiografia  
Carlos Eduardo Suaide Silva
- Ergometria e Reabilitação  
Mauricio B. Nunes
- Fisiologia Cardiovascular e Respiratória  
Otoni Moreira Gomes
- Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista  
Ronaldo da Rocha Loures Bueno
- Hipertensão Arterial  
Carlos Alberto Machado
- Cardiologia do Esporte (Study group)  
Nabil Ghorayeb
- Insuficiência Cardíaca (Study group)  
Edimar Alcides Bocchi

### Presidents of the States and Local Societies

- Antonio de Biase Wysconski (AL)
- Aristóteles Comte Alencar Filho (AM)
- José Péricles Esteves (BA)
- Marcia Pereira de Holanda Roque Pires (CE)
- José Carlos Quinaglia e Silva (DF)
- Pedro Paulo Araujo Herkenhoff (ES)
- Hernando Eduardo Nazzetta (GO)
- Carlos Alberto Vieira Gama (MA)
- Frederico Somaio Neto (MS)
- Daniilo Oliveira de Arruda (MT)
- Francisco Rezende Silveira (MG)
- Luiz Paulo Rangel Gomes da Silva (PA)
- João Cavalcante de Albuquerque Filho (PB)
- Walter Assumpção (PR)
- Sergio Tavares Montenegro (PE)
- Jayro Thadeu Paiva de Vasconcelos (PI)
- Luiz Antônio de Almeida Campos (RJ)
- Alvaro Roberto Barros Costa (RN)
- Oscar Pereira Dutra (RS)
- Jamil Cherem Schneider (SC)
- Geodete Batista Costa (SE)
- Antonio Carlos Palandri Chagas (SP)
- José Benedito Buhatem (Norte-Nordeste)
- Augusto Dê Marco Martins (Centro-Oeste)

### Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Rua Beira Rio, 45 - CEP 04548-050  
São Paulo, SP, Brasil - Tel/Fax: (011) 3849-6438  
E-mail: arquivos@cardiol.br  
SciELO <http://www.scielo.br>

### Brazilian Society of Cardiology

Rua Ipu, 32 - Botafogo - CEP 22281-040  
Rio de Janeiro, RJ, Brasil - Tel.: (021) 2537-8488  
Fax: (021) 2286-9128. E-mail: sbcgeral@cardiol.br

Printed by: Ispis Gráfica e Editora S.A.

Released Issues: 9.500

Subscription: US\$ 300.00

## 1. Introdução

Em 1973, realizou-se em Genebra um encontro de especialistas, visando equacionar o problema de um grande número de casos de hipertensão pulmonar diagnosticados na Europa, sobretudo na Alemanha, Áustria e Suíça, em virtude do uso inadvertido do aminorex, um supressor de apetite prescrito como anorexígeno. Em decorrência daquela reunião inicial da Organização Mundial da Saúde, diversos estudos e padronizações seguiram-se e, nos anos subsequentes, houve um grande progresso no entendimento da etiopatogenia, fisiopatologia, história natural, diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar. Ainda em decorrência, criou-se, em 1981, um sistema multicêntrico de registro de casos de hipertensão pulmonar primária, diagnosticados de acordo com critérios pré-estabelecidos, envolvendo mais de 150 pacientes de 32 centros<sup>1</sup>.

A década de 90 foi caracterizada, entre outros fatos, por uma série de estudos que comprovou a eficácia clínica do uso endovenoso crônico do análogo da prostaciclina, o epoprostenol, em pacientes com hipertensão pulmonar primária e secundária<sup>2-8</sup>. Esta modalidade de tratamento mudou dramaticamente a perspectiva dos pacientes, com eficácia comprovada sobre variáveis hemodinâmicas, tolerância a exercícios e expectativa de sobrevida. Em 1998, uma segunda reunião da Organização Mundial da Saúde sobre o tema, ocorrida em Evian na França, divulgou uma nova classificação da doença, no sentido de facilitar o diagnóstico e orientar a conduta terapêutica<sup>9</sup> (quadro I).

O final dos anos 90 e o início do século XXI foram ainda caracterizados por avanços muito rápidos ocorridos em relação ao entendimento da etiopatogenia e desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da hipertensão pulmonar<sup>10</sup>. A aquisição desses conhecimentos motivou uma nova reunião de padronização de normas e condutas, em 2003 em Veneza, Itália. O resultado final dessa série de discussões deverá ser publicado sob a forma de um guia de orientações, em periódico de circulação internacional, ainda no final do corrente ano ou início de 2004.

O objetivo da presente revisão é levar à comunidade médica brasileira, de forma resumida e prática, o que hoje se considera a melhor orientação de conduta no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com hipertensão pulmonar. O resumo, apresentado, em grande parte, sob a forma de esquemas, tabelas e algoritmos pretende ser eminentemente prático, abrangendo apenas tópicos fundamentais. Uma visão mais detalhada do problema foi motivo de um longo trabalho executado com a colaboração interinstitucional de vários colegas e encontra-se disponível para consulta, no site da Sociedade Brasileira de Cardiologia, através do endereço eletrônico [www.cardiol.br](http://www.cardiol.br).

Com relação à classificação anteriormente proposta em Evian, poucas modificações foram feitas em Veneza. O item 1 (hipertensão arterial pulmonar) passa a incluir as formas idiopática e familiar (anteriormente designadas por hi-

Quadro I - Classificação da hipertensão pulmonar de acordo com a reunião da OMS realizada em Evian, França, 1998<sup>9</sup>

- 1. Hipertensão arterial pulmonar**
  - 1.1. Hipertensão pulmonar primária
    - Esporádica
    - Familiar
  - 1.2. Hipertensão pulmonar relacionada a:
    - Doença do colágeno
    - Shunt sistêmico-pulmonar congênito
    - Hipertensão portal
    - Infecção pelo HIV
    - Drogas e toxinas
    - Anorexígenos
    - Outras
    - Hipertensão pulmonar persistente do recém nascido
    - Outras
- 2. Hipertensão venosa pulmonar**
  - 2.1. Doença cardíaca atrial ou ventricular esquerda
  - 2.2. Valvopatia
  - 2.3. Compressão extrínseca das veias pulmonares
    - Mediastinite fibrosante
    - Adenopatia e tumores
  - 2.4. Doença veno-oclusiva pulmonar
  - 2.5. Outras
- 3. Hipertensão pulmonar associada a desordens do sistema respiratório e/ou hipoxemia**
  - 3.1. Doença pulmonar obstrutiva crônica
  - 3.2. Doença pulmonar intersticial
  - 3.3. Doença apnéica do sono
  - 3.4. Doença da hipoventilação alveolar
  - 3.5. Exposição crônica a altas altitudes
  - 3.6. Doença pulmonar neonatal
  - 3.7. Displasia alvéolo-capilar
  - 3.8. Outras
- 4. Hipertensão pulmonar devido a tromboembolismo crônico e/ou doença embólica**
  - 4.1. Tromboembolismo pulmonar proximal
  - 4.2. Obstrução distal das artérias pulmonares
- 5. Hipertensão pulmonar devido a desordens afetando diretamente a vasculatura pulmonar**
  - 5.1. Inflamatória
    - Esquistossomose
    - Sarcoidose
    - Outras
  - 5.2. Hemangiomatose capilar pulmonar

pertensão pulmonar primária esporádica e familiar). Nesse mesmo item, figuram todas as outras formas de hipertensão pulmonar pré-capilar, como as associadas a doenças do tecido conectivo, cardiopatias congênitas, hipertensão portal, vírus HIV, drogas e toxinas. Ficam ainda as formas venosa (doença veno-oclusiva pulmonar) e capilar (hemangiomatose capilar pulmonar), além da hipertensão pulmonar do recém-nascido e os problemas de desenvolvimento do pulmão. No item 2, ficam apenas as formas decorrentes de doença cardíaca esquerda. O item 3 continua representado pelas doenças pulmonares. O item 4 inclui todas as formas de doença tromboembólica proximal e distal. Finalmente, o item 5 da nova classificação proposta inclui, sob o título de "miscelânea", todas as formas de hipertensão pulmonar com mecanismos ainda não esclarecidos ou não compartilhados com as entidades relacionadas nos itens anteriores.

## 2. Aspectos etiopatogênicos atuais

Admite-se, hoje, que a hipertensão pulmonar, em sua forma idiopática (anteriormente chamada hipertensão pulmonar primária), seja uma doença que se desenvolve num cenário geneticamente bem estabelecido. O primeiro gene identificado como responsável pela transmissão do problema em caráter familiar e, posteriormente, também relacionado a formas esporádicas da doença codifica um receptor de tipo II da família TGF- $\beta$  (*transforming growth factor-beta*). O receptor é designado por BMPR2 (receptor tipo II da *bone morphogenetic protein*). Esse receptor é encontrado em vários tipos celulares e admite-se que o seu funcionamento normal seja essencial para a sinalização "antiproliferativa" em células musculares lisas de vasos pulmonares. Em pacientes com hipertensão pulmonar idiopática (casos esporádicos e familiar), um número crescente de mutações no gene que codifica este receptor vem sendo descrito<sup>11,12</sup>. Esse gene recebeu a designação de PPH1. Subseqüentemente, dois outros genes relacionados, que também codificam receptores da superfamília TGF- $\beta$ , foram associados à hipertensão pulmonar em portadores de teleangiectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Rendu-Osler-Weber). Esses genes são conhecidos através das siglas ALK-1 (*activin receptor-like kinase-1*) e ENG (endogлина). Estudos vêm sendo realizados sobre a possível existência de um segundo gene relacionado à hipertensão pulmonar. Embora ainda não conhecido, sua localização é admitida como ligeiramente proximal ao PPH1 no braço longo do cromossomo 2. Um dos candidatos seria o gene que codifica um fator de transcrição que participa da sinalização celular deflagrada pelo TGF- $\beta$ <sup>13</sup>.

As mutações identificadas até o presente nos genes que codificam receptores da família TGF- $\beta$  (BMPR2) correspondem a regiões transcritas e, portanto, resultam em uma proteína anômala. São genes conhecidos como "determinantes" de um terreno susceptível para o desenvolvimento da doença. Entretanto, considerando-se que apenas cerca de 20% dos indivíduos que apresentam mutações no BMPR2 são portadores do fenótipo "hipertensão pulmonar", admite-se que a participação de outros mecanismos seja essencial para a deflagração da doença. Nasce o modelo "dois genes" para explicar o fenótipo, sendo que o segundo seria um gene "modificador". Proteínas codificadas por esses genes não seriam anômalas como o BMPR2, mas seriam sintetizadas em quantidades anormais. Assim, o gene que codifica a proteína transportadora da serotonina para o interior das células musculares lisas constitui um exemplo de fator modificador. Alterações em suas regiões regulatórias (promotor) têm sido encontradas em pacientes com hipertensão pulmonar. O aumento na expressão desse gene tem sido considerado como responsável pelo excesso de atividade vasoconstritora e proliferativa da serotonina em território pulmonar<sup>14-16</sup>.

A importância de se identificar substratos genéticos na etiopatogenia da hipertensão pulmonar idiopática reside

no fato de que algumas dessas alterações gênicas podem vir a ser identificadas em outras formas de hipertensão pulmonar que se relacionam à idiopática (primária), tanto do ponto de vista fisiopatológico como clínico. Assim, por exemplo, hoje se sabe que a hipertensão pulmonar que se desenvolve em consequência do uso de anorexígenos orais, como a fenfluramina, em verdade está relacionada à predisposição genética em indivíduos portadores de mutações no BMPR2.

## 3. Aspectos Fisiopatológicos

Levando-se em conta o que já foi exposto, pode-se dizer que existe uma forte tendência atual, no sentido de se considerar a hipertensão pulmonar (pelo menos em sua forma idiopática) como uma disfunção do sistema TGF- $\beta$  de sinalização. Embora o funcionamento do sistema TGF- $\beta$  seja extremamente complexo e variável, dependendo do tipo celular, admite-se que os efeitos desse fator de crescimento sobre células vasculares são, predominantemente, a inibição da proliferação, a indução da diferenciação e o estímulo à síntese do colágeno<sup>17</sup>. Muitos desses efeitos são mediados através de moléculas sinalizadoras da família *Smad* (fig.1). Assim, o funcionamento adequado dessas vias de sinalização seria essencial para manter as células vasculares em estado "quiescente", em situação de diferenciação. O funcionamento inadequado criaria condições para a proliferação celular, evento central no processo da remodelagem vascular.

A concepção da vasculopatia pulmonar, como o resultado de uma disfunção do sistema TGF- $\beta$ , evidentemente, não é uma verdade inteira. Com efeito, esse tipo de conceito

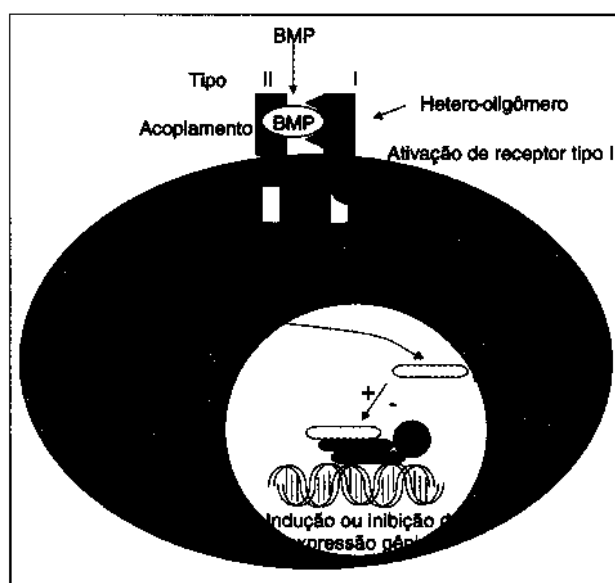


Fig. 1 - Representação simplificada de vias de sinalização, a partir de receptores da família TGF- $\beta$  (receptor da BMP neste caso), envolvendo moléculas sinalizadoras da classe *Smad*. A sinalização se inicia com o acoplamento da proteína ligante (BMP), formação de um complexo heterodimérico e atividade proteína-quinase com autofosforilação do receptor.

surgiu graças ao entusiasmo trazido pelos estudos genéticos vinculando a doença esporádica e familiar a mutações do **BMPR2**. Considerando que essas mutações estão presentes em apenas 50% das famílias e 25% dos casos isolados, deve-se reconhecer que outros mecanismos devem operar significativamente para que a doença se desenvolva. Além disso, há diversas formas de hipertensão arterial pulmonar, além da idiopática e da familiar, para as quais o vínculo com mutações do **BMPR2** não foi estabelecido. Neste sentido, podemos dizer que a doença é, na verdade, o resultado da conjugação de três elementos: a) genes determinantes, nem sempre presentes ou nem sempre identificados (exemplo, **BMPR2**); b) gene modificadores (exemplo, transportador de serotonina); c) microambiente.

A participação do microambiente no processo de remodelagem vascular pulmonar tem sido objeto de incontáveis aquisições científicas, a partir de estudos realizados nas últimas décadas. O microambiente envolve todos os fatores celulares e extracelulares que vêm sendo descritos na fisiopatologia da hipertensão pulmonar. Uma descrição detalhada desses fatores e mecanismos estaria fora da proposta da presente revisão, mas encontra-se disponível na literatura<sup>17,18</sup>. Não há prova definitiva de que qualquer um desses fatores fisiopatológicos seja iniciador do processo de remodelagem vascular pulmonar, embora esta possibilidade não esteja excluída para nenhum deles. Por outro lado, a participação de todos está, inequivocadamente, demonstrada na progressão da doença. A figura 2 mostra, de modo esquemático, a maneira pela qual a disfunção de diversos sistemas pode participar, juntamente com genes determinantes e modificadores, da instalação e progressão das lesões microvasculares na circulação pulmonar.

#### 4. Diagnóstico

O diagnóstico de hipertensão pulmonar implica a demonstração, através de cateterismo cardíaco direito, de pressão média arterial pulmonar acima de 25 e 30 mmHg, respectivamente, em repouso e durante esforço. Em geral,

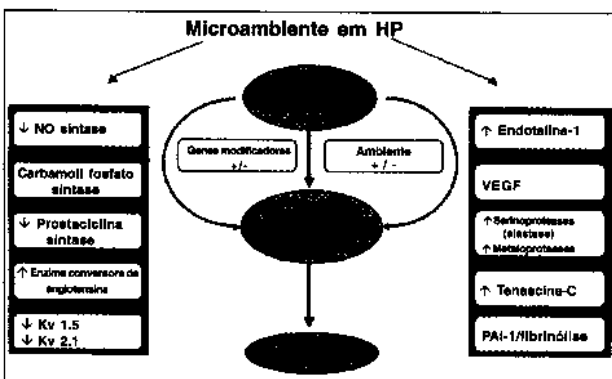


Fig. 2 - Representação esquemática dos três componentes propostos para o modelo de remodelagem vascular pulmonar (genes determinantes, modificadores e ambiente). O microambiente corresponde a diversos fatores que agem no controle do tônus vascular, no processo de proliferação celular e na composição da matriz extracelular (Esquema modificado a partir de Runo JR e Loyd JE,<sup>16</sup>).

a pressão sistólica arterial pulmonar em repouso situa-se > 35 mmHg. É importante também reconhecer níveis discretos de hipertensão pulmonar, em que as pressões sistólica e média, em repouso, situam-se entre 35 e 45 e entre 25 e 35 mmHg respectivamente. Esse conceito é fundamental, pois, sob o ponto de vista prático, somente serão candidatos a estudo (e tratamento) com vasodilatadores, os pacientes com níveis de pressão sistólica e média arterial pulmonar, > 45 e 35 mmHg respectivamente.

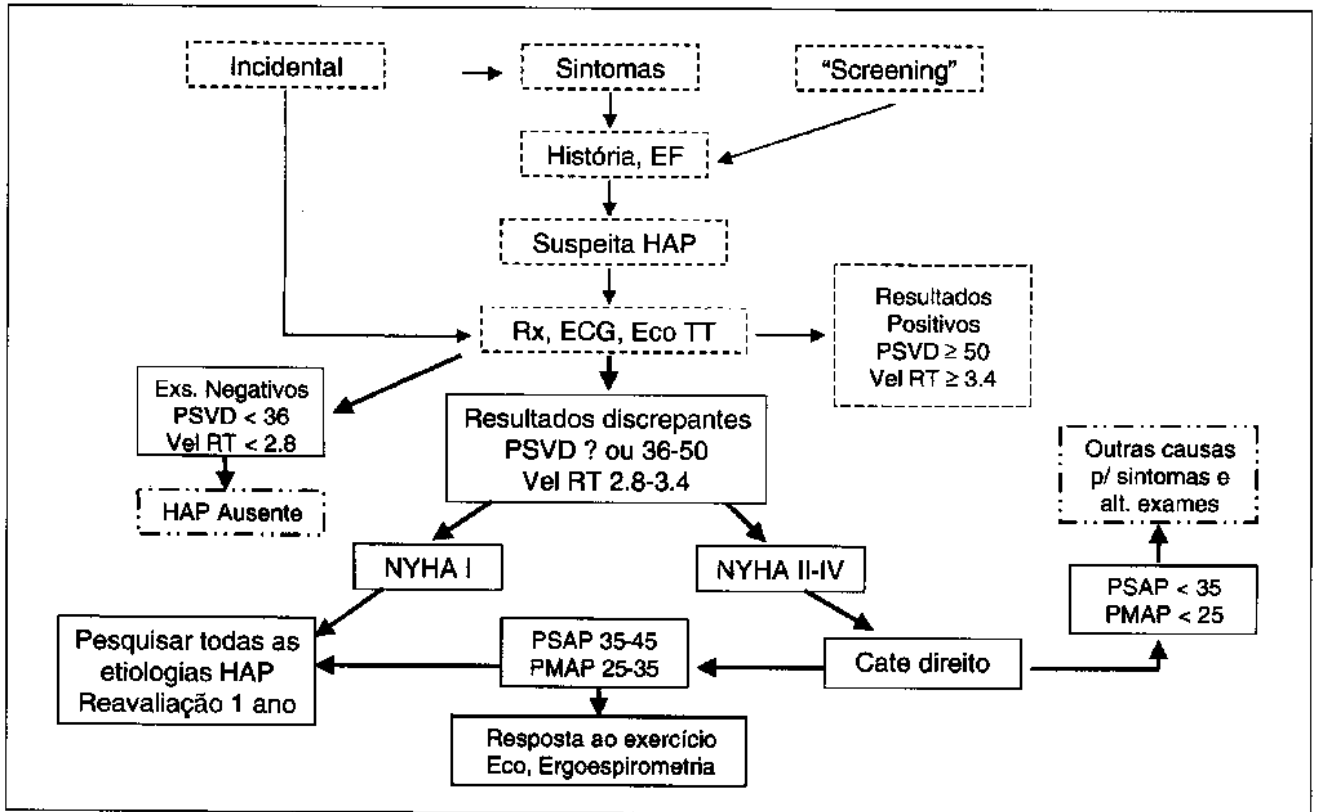
O início do diagnóstico é conduzido através de história clínica bem elaborada. Todas as entidades potencialmente causadoras de hipertensão pulmonar devem ser investigadas cuidadosamente, através de exames específicos, pois seu tratamento, em geral, resulta em melhora do quadro hemodinâmico pulmonar. O quadro II mostra, de maneira prática, que se deve suspeitar de hipertensão pulmonar sempre que uma das entidades nosológicas enumeradas estiver presente, pois todas elas são causas potenciais. Por outro lado, cada uma das entidades deve ser pesquisada, confirmada ou excluída diante do diagnóstico de hipertensão pulmonar, sendo esta uma "via de direção dupla".

O quadro III mostra a seqüência de procedimentos diagnósticos a ser seguida em presença de hipertensão pulmonar provável ou discreta. A identificação de sinais compatíveis com hipertensão pulmonar moderada a acentuada, isto é, pressão sistólica ventricular direita > 45 ou 50 mmHg, em presença de sinais clínicos e de exames complementares compatíveis com doença significativa, manifesta, sintomática (quadro em negrito) conduzirá ao quadro IV, não fazendo parte do raciocínio relativo ao quadro III. A partir da análise do quadro III, o diagnóstico inicial pode ser construído diante da presença de sintomas, em casos assintomáticos que estão sendo investigados (por exemplo, triagem de familiares) ou ainda diante do achado incidental de exames alterados. Todo o esforço deve ser dirigido no sentido de se identificar formas discretas, com pressões sistólica e média, respectivamente, entre 35 e 45 mmHg e entre 25 e 35 mmHg. Esses pacientes podem ser apenas acompanhados por certo tempo, sem a necessidade de exames invasivos em muitos casos. Por outro lado, são eles os que mais necessitam de investigação de doenças subjacentes potencialmente tratáveis.

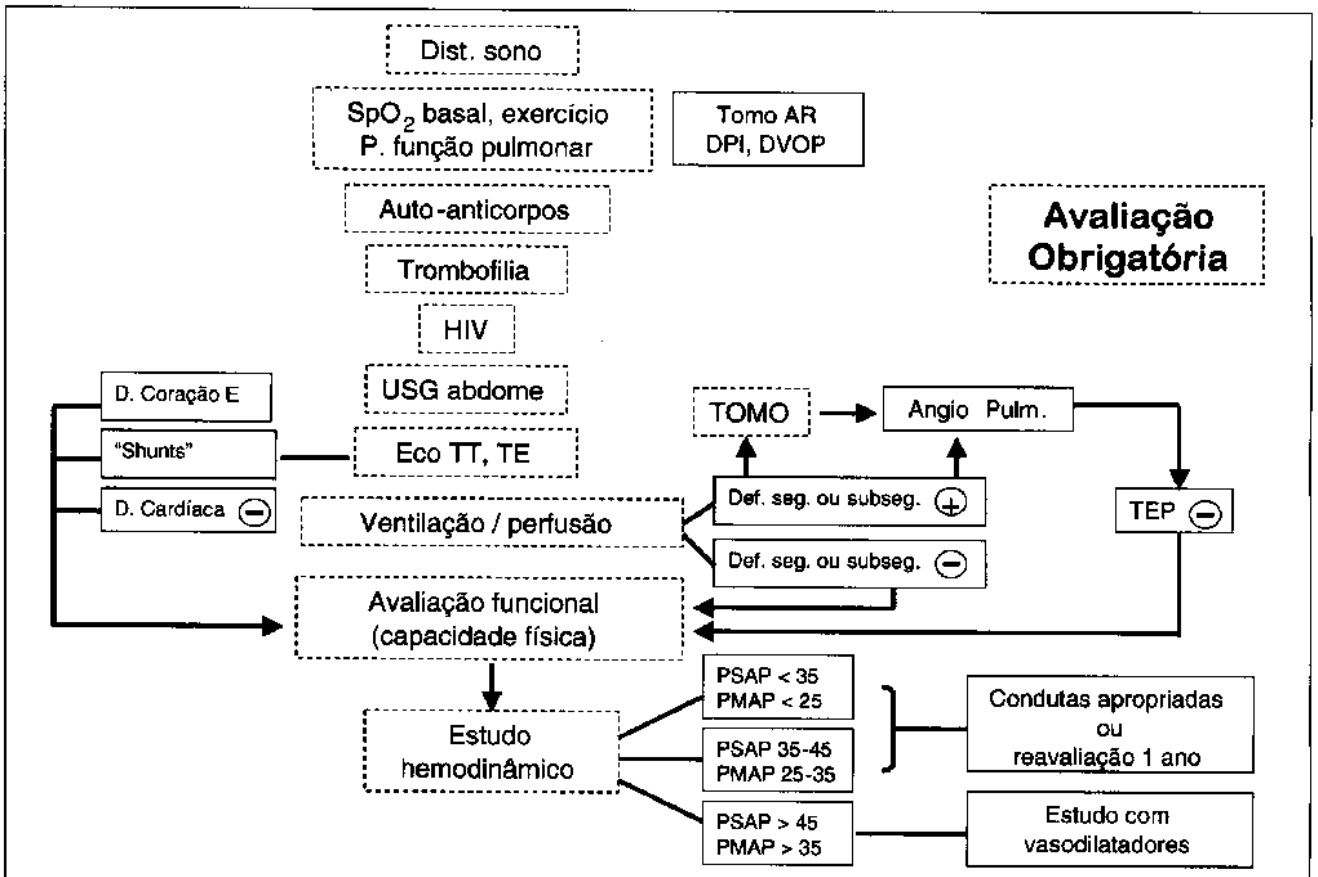
O quadro IV apresenta a seqüência de procedimentos diagnósticos a ser seguida diante de casos com hipertensão pulmonar significativa, manifesta, sintomática. Enfatiza-se

#### Quadro II - Causas de suspeita e investigação de hipertensão pulmonar

- História familiar, predisposição genética, Rendu-Osler-Weber
- Doenças do tecido conectivo
- TEP, trombofilia
- Cardiopatia congênita com "shunt"
- Anorexígenos, anfetaminas
- Distúrbios ventilatórios. DPOC
- Hipertensão portal
- HIV, HHV-8
- Esplenectomia, gravidez. HAS
- Glicogenose 1a, D. Gaucher, PSPD, Hemoglobinopatias



Quadro III - Sequência de procedimentos diagnósticos em presença de hipertensão pulmonar provável ou discreta.



Quadro IV - Sequência de procedimentos diagnósticos em presença de hipertensão pulmonar manifesta, sintomática.

que, em conformidade com os últimos consensos estabelecidos em reuniões internacionais de padronização de normas e condutas, os procedimentos diagnósticos relacionados no quadro IV são **obrigatórios** para todos os pacientes nessa condição. Pela sua análise, observa-se que a direção a ser dada a indivíduos com exames positivos para tromboembolismo pulmonar crônico não está representada, pois esses indivíduos serão candidatos a condutas cirúrgicas mais específicas, como a tromboendarterectomia pulmonar e a colocação de filtros em veia cava inferior. Outro aspecto a ser ressaltado é que toda a seqüência de avaliação converge para a avaliação funcional do paciente, momento julgado fundamental nesses casos e que deve preceder o estudo hemodinâmico. Essa avaliação funcional é importante, pois traz informações objetivas sobre a condição do paciente, seu prognóstico e a resposta aos tratamentos propostos.

#### 4.1. Avaliação funcional

A avaliação funcional de pacientes com hipertensão pulmonar pode ser realizada através de análise ergoespirométrica completa, ou ainda, de maneira mais simples, através do teste de seis minutos de caminhada. Este último vem sendo preferido em todos os estudos internacionais sobre drogas novas, por sua simplicidade e reprodutibilidade. Enfatiza-se, entretanto, que o teste não deve ser feito arbitrariamente. O protocolo do teste está bem padronizado na literatura e sua referência bibliográfica é fornecida para consulta<sup>19</sup>. O teste deve ser realizado duas ou três vezes, com intervalo mínimo de 4 a 6h, sendo considerada a maior distância percorrida. Ao final dos 6min, o grau de dispnéia é avaliado (a escala de Borg é recomendada), juntamente com a saturação periférica de oxigênio, comparativamente ao valor basal, sempre que possível. O quadro V mostra exemplos de interpretação clínica e prognóstica para alguns limites de distância caminhada.

#### 4.2. Estudo hemodinâmico através do cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco proporciona informações importantes no cenário da hipertensão arterial pulmonar<sup>20</sup>: 1ª) através dele se define a hipertensão arterial pulmonar, como uma condição em que a pressão média arterial pulmonar é superior a 25 mmHg em repouso. Neste sentido, o exame tem relevância conceitual e diagnóstica; 2ª) através da adminis-

tração de vasodilatadores durante o exame, é possível determinar se a vasculopatia é predominantemente arterial, venosa ou balanceada e ainda caracterizar a doença como hiper-resistência fixa ao fluxo sanguíneo (ausência de resposta vasodilatadora) ou hiper-resistência com componente dinâmico (vasoconstritivo), passível de ser parcialmente revertido com intervenções farmacológicas.

A vasodilatação pulmonar é a meta final ou mais importante no tratamento da hipertensão pulmonar? questão a ser levantada neste momento. Para responder a esta pergunta, deve-se levar em consideração que muitos pacientes, nos quais não se demonstra um efeito hemodinâmico expressivo de determinado vasodilatador, sob uso crônico da droga, melhoram sua qualidade de vida e sua tolerância ao exercício. Outro aspecto importante é que as drogas desenvolvidas para o tratamento da hipertensão pulmonar, como análogos da prostaciclina, inibidores de receptores de endotelina e, mais recentemente, inibidores da fosfodiesterase-5, apresentam diversas ações biológicas sobre componentes do vaso, inclusive efeito celular antiproliferativo e antitrombótico, significando que a vasodilatação pode ser apenas um dos efeitos esperados com seu uso crônico. Neste sentido, a demonstração de um componente vasoconstritivo em nível de microcirculação pulmonar teria relevância fisiopatológica para o entendimento da doença, mas a não demonstração deste componente não constituiria critério de exclusão para o uso dessas novas drogas<sup>21</sup>.

Em nosso meio, entretanto, temos que considerar o fato de que, até o presente, essas drogas não se encontram disponíveis para uso fora de protocolos científicos. Neste sentido, ainda deve-se identificar, entre os portadores de hipertensão pulmonar idiopática e familiar, aqueles indivíduos (cerca de 10 a 20%) que apresentam resposta vasodilatadora pulmonar a estímulos farmacológicos. Esses indivíduos podem se beneficiar do uso crônico de bloqueadores de canais de cálcio, com melhora dos sintomas e da expectativa de sobrevida<sup>22</sup>. É importante, entretanto, ressaltar os critérios para considerar um paciente como portador de resposta vasodilatadora positiva. Durante o estudo hemodinâmico, são feitas medidas em condição basal (índice cardíaco

Quadro V - Exemplos de algumas distâncias de referência durante o teste de caminhada de seis minutos e seu significado

• Abaixo de 150 m	Limitação muito acentuada
• 150 - 325/380 m	Limitação importante
	Sobrevida em 3 anos ~ 20%
• 325/380 - 450 m	Limitação moderada
	↑
	Sobrevida em 3 anos > 90%
	↓
• Acima de 450 m	Limitação moderada/discreta

Quadro VI - Teste agudo de vasodilatação pulmonar\*

	Prostaciclina	Adenosina	No
Via de administração	EV	EV	Inalatória
Resposta (pico)	≥ 30 min	≥ 30 min	≤ 15 seg
Dose	2-15 ng/Kg/min	10-15 mg/Kg/min	10 ppm
Efeito RVP	++++	++++	++++
RVS	++++	+	
Possíveis efeitos	Cefaléia	BA-V 2º grau	
Adversos	Náusea	"Flush"	
		Hipotensão	
Meia-vida	3 min	5-10 seg	15-30 seg

\*Resposta: PMAP < 40 mmHg c/ I. C. Normal; \*Utilidade questionável: doenças do tecido conectivo, cardiopatias congênitas, HIV e hipertensão portal.



co, fluxo e resistência pulmonar, pressões em cavidades direitas e artéria pulmonar, além da pressão *wedge*). Em seguida, administra-se o vasodilatador. Para tanto, o consenso atual diz que o óxido nítrico por via inalatória, a prostaciclina e a adenosina por via venosa são os mais apropriados. A resposta (queda na pressão pulmonar e resistência arterial pulmonar) deve ser superior a 20% em relação ao valor basal. Além disso, a pressão média em artéria pulmonar deve situar-se < 40 mmHg após o estímulo vasodilatador, sem redução do índice cardíaco (quadro VI).

Finalmente, há que considerar que o uso do teste vasodilatador agudo, como critério de resposta crônica à medicação oral, apresenta valor limitado e indicação questionável em certas formas de hipertensão pulmonar, como na presença de cardiopatias congênitas, hipertensão portal e doenças do tecido conectivo. Aliás, o uso crônico de bloqueadores de canais de cálcio, em hipertensão pulmonar associada a cardiopatias congênitas, não é usualmente recomendado. Portanto, o teste agudo para tal finalidade pode ter sua indicação questionada.

Conclui-se, que o cateterismo cardíaco, seguido do teste agudo de vasodilatação pulmonar, ainda tem lugar importante, sobretudo em nosso meio, para orientação terapêutica dos pacientes com hipertensão pulmonar. Sua relevância para essa finalidade específica pode, entretanto, ser modificada com a evolução dos conhecimentos sobre a ação fisiopatológica das novas drogas que vêm sendo desenvolvidas.

## 5. Tratamento da hipertensão pulmonar

As medidas terapêuticas na hipertensão pulmonar vão muito além da simples prescrição de um medicamento vasodilatador. Conforme já enfatizado, o tratamento das doenças associadas, quando presentes, quase sempre leva à melhora funcional do processo vaso-oclusivo pulmonar. O exemplo mais marcante refere-se ao tratamento da hipóxia alveolar. Medidas terapêuticas destinadas ao tratamento de uma condição obstrutiva de vias aéreas são sempre seguidas de melhora do quadro de hipertensão pulmonar. Assim, é absolutamente imperativo que todas as entidades que levam à hipóxia alveolar crônica sejam reconhecidas, diagnosticadas e tratadas. Esta orientação geral pode ser generalizada para todas as outras doenças ocorridas com elevação de pressão em território pulmonar (quadro II).

A segunda etapa no tratamento da hipertensão pulmonar é a observação de todas as medidas gerais cuja eficácia vem sendo demonstrada na prática clínica. Embora o impacto de algumas dessas medidas sobre a qualidade e expectativa de sobrevida não tenha sido comprovado através de estudos randomizados, a experiência acumulada sugere fortemente seu benefício. Nesse sentido, podem ser enumerados o tratamento anticongestivo através de digitálicos e diuréticos, assim como o uso domiciliar crônico de oxigênio, sobretudo em pacientes com saturação periférica ( $SpO_2$ ) abaixo de 90%, e mais a anticoagulação oral crônica. Ao contrário das anteriores, essa medida terapêutica tem im-

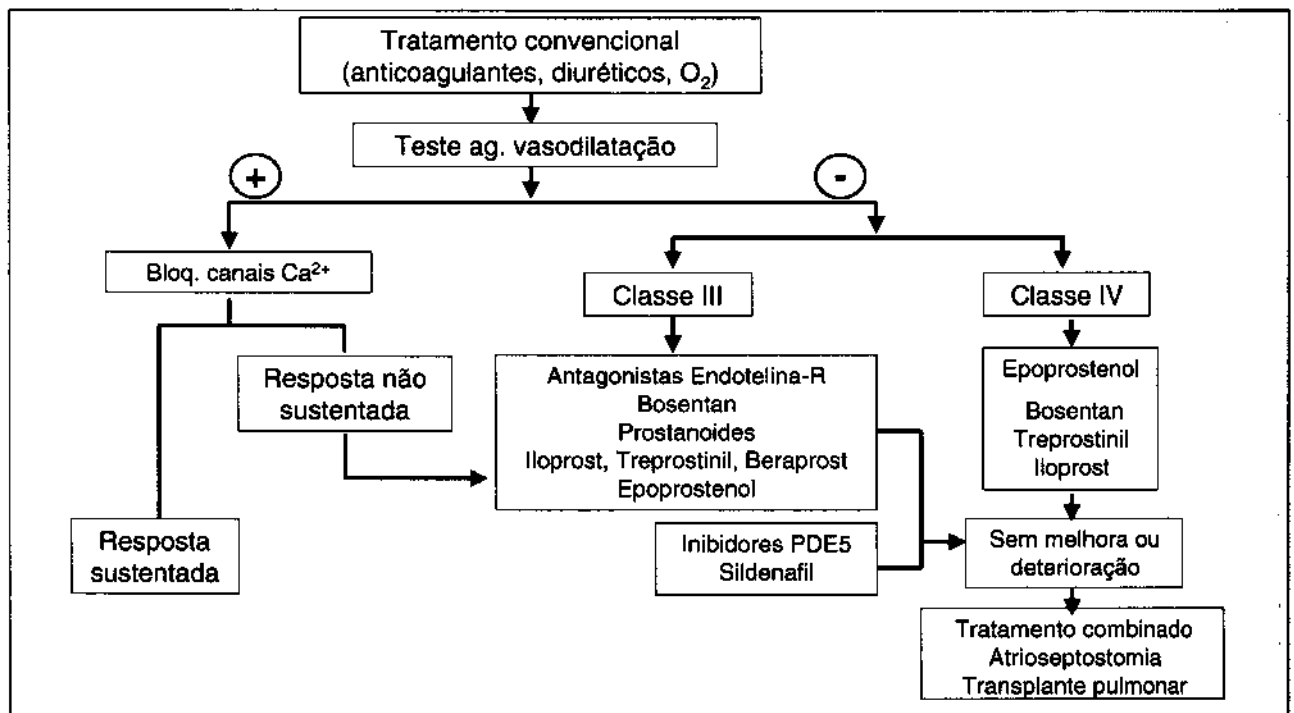
pacto demonstrado sobre a expectativa de sobrevida de pacientes, sobretudo com a forma idiopática (ou familiar) da hipertensão arterial pulmonar<sup>23</sup>. Em pacientes com hipertensão pulmonar associada a cardiopatias congênitas, hipoxemia crônica e eritrocitose (assim chamada síndrome de Eisenmenger), a anticoagulação crônica se faz necessária, sobretudo a partir da 2ª e 3ª décadas de vida, devido à alta prevalência de trombose arterial pulmonar após o início da 4ª década (35% dos casos), além dos fenômenos tromboembólicos sistêmicos também relatados. O ajustamento da dose do anticoagulante oral deve ser tal que o INR (tempo de protrombina) seja mantido entre 2,0 e 2,5. Níveis mais acentuados de anticoagulação (exemplo, INR em torno de 3,0) são recomendados em pacientes com alto risco para o desenvolvimento ou propensão de fenômenos trombóticos, como aqueles portadores de anticorpos antifosfolípidos, nos quais, o uso combinado de drogas inibidoras da agregação plaquetária, como a aspirina, o dipiridamol, a ticlopidina e o clopidogrel, pode ser necessário.

### 5.1. Vasodilatadores

O uso de vasodilatadores em pacientes com hipertensão pulmonar vem sendo padronizado, especialmente em adultos, havendo relativamente pouca experiência acumulada no tratamento de crianças, sobretudo com relação a novas drogas desenvolvidas nos últimos anos.

O tratamento de hipertensão pulmonar com vasodilatadores mudou dramaticamente nos anos 90, com a publicação de estudos (alguns randomizados) demonstrando o impacto do epoprostenol (análogo da prostaciclina para utilização endovenosa crônica) na capacidade funcional, parâmetros hemodinâmicos e sobrevida de pacientes com hipertensão pulmonar<sup>24,25</sup>. Subseqüentemente, análogos da prostaciclina desenvolvidos para uso subcutâneo, inalatório e oral têm sido desenvolvidos<sup>26-28</sup>. Outra classe de drogas que vem sendo proposta para o tratamento desses pacientes refere-se aos inibidores de receptores de endotelina. Semelhantemente ao que foi demonstrado com uso de epoprostenol, o bosentan (inibidor inespecífico de receptores  $ET_A$  e  $ET_B$ ) demonstrou efeito superior ao placebo sobre a capacidade física de pacientes com hipertensão pulmonar idiopática e associada a doenças do tecido conectivo<sup>29</sup>. Mais recentemente, inibidor da fosfodiesterase-5 vem sendo testado com a mesma finalidade. Embora estudos controlados estejam em andamento, na tentativa de se demonstrar a eficácia e segurança desse grupo de drogas no tratamento da hipertensão pulmonar, verificações preliminares sugerem que as mesmas deverão ocupar lugar no cenário terapêutico<sup>30,31</sup>.

O tratamento da hipertensão pulmonar encontra-se bem estabelecido graças a diversos consensos nos últimos anos e os passos a serem seguidos no direcionamento de um determinado caso para esta ou aquela modalidade terapêutica estão padronizados e encontram-se representados no quadro VII. Nele se observa que o uso de vasodilatadores é recomendado, essencialmente, para pacientes com hi-



Quadro VII - Tratamento da hipertensão pulmonar (classe III/IV).

Quadro VIII - Principais recursos terapêuticos utilizados na hipertensão arterial pulmonar				
Droga	Dose	Forma de uso	Administração	Nível de evidência
Oxigênio	2 a 3 L/min	8 a 10 horas/dia	Cateter nasal	C
Digoxina	Adultos 0,25 mg/dia Crianças 10 mcg/kg/dia	1 vez/dia	Oral	C
Furosemida	Uso criterioso Dose individualizada	Individualizada	Oral/Intravenosa	C
Espironolactona	Uso criterioso Dose individualizada	Individualizada	Oral	C
Warfarin	Individualizada para INR 2,0 a 3,0	1 vez pela manhã em jejum	Oral	C
Nifedipina	180 a 240 mg/dia	2 a 3 vezes/dia	Oral	C
Diltiazem	720 a 960 mg/dia	2 a 3 vezes/dia	Oral	C
Epoprostenol	Iniciar com 2 ng/Kg/min Aumentar de 2 em 2 ng/Kg/min até a dose máxima tolerada Ajustar dose nos retornos ambulatoriais	Contínuo	Intravenosa	A
Treprostinil	Iniciar com 1,25 ng/Kg/min Aumentar paulatinamente até a dose máxima tolerada Ajustar dose nos retornos ambulatoriais	Contínuo	Subcutânea	B
Iloprost	2,5 a 5,0 mcg/dose	6 a 9 vezes/dia	Inalatória	B
Beraprost	Dose inicial 80 mcg/dia Aumentar em 80 mcg/dia/semana Dose máxima 480 mcg/dia	4 vezes/dia	Oral	B
Bosentan	Primeiro mês 125 mg/dia Após 250 mg/dia	2 vezes/dia	Oral	A
Sildenafil	Até 30 kg 1,5 mg/Kg/dia 30 a 50 kg 75 mg/dia Acima de 50 kg 150 mg/dia	3 vezes/dia	Oral	C
L-arginina	1,5 g/10Kg peso/dia	3 vezes/dia	Oral	C

pertensão pulmonar clinicamente manifesta, que apresentam sintomas de classes III e IV (NYHA), em geral com pressão média arterial pulmonar > 30 mmHg. Verifica-se,

pelo algoritmo exposto no quadro VII, que todo esforço feito no sentido de identificar indivíduos com resposta vasodilatadora pulmonar positiva (significante), pois está de

monstrado que esses pacientes se beneficiam do uso crônico de bloqueadores de canais de cálcio<sup>22,32</sup>. Ainda com relação à seqüência proposta no quadro VII, observa-se que há aspectos do tratamento com vasodilatadores que ainda são objeto de investigação e de padronização, como a transição de uma modalidade terapêutica para outra e o uso combinado de mais de uma droga.

O quadro VIII resume os recursos terapêuticos atualmente disponíveis para o tratamento da hipertensão pulmonar, vias e modo de administração, assim como as doses mais recomendadas. Na última coluna, encontra-se informação a respeito do grau de evidência sobre a eficácia de cada modalidade. A fim de que isto não seja confundido com potência de ação, o nível de evidência representa a qualidade e quantidade de informação existente na literatura, que dá suporte à evidência de que aquele determinado recurso é eficaz. Assim, o nível A é representado por modalidades para as quais existem pelo menos dois estudos controlados. O nível B é constituído por recursos terapêuticos para os quais existe um estudo controlado, ou dois estudos mostrando algum grau de divergência. Finalmente, o nível C é representado por modalidades de tratamento para as quais existem estudos controlados em andamento, ou estudos não controlados em número suficientemente grande que apoie alguma evidência sobre a eficácia e segurança. É sumamente importante ressaltar que todas as novas drogas que vêm sendo desenvolvidas estão em diferentes fases de aprovação por agências reguladoras e carecem de verificações em longo prazo a respeito de duração do efeito, impacto na sobrevida e segurança em termos de possíveis efeitos colaterais em caráter individual. Assim todas as novas drogas devem ser utilizadas em instituições tecnicamente preparadas para dar suporte diagnóstico e de seguimento adequados, preferencialmente dentro de protocolos aprovados por comissões científicas e de ética locais.

## 6. Condições específicas: significado prognóstico e medidas a serem adotadas

Diversos índices têm sido testados como potenciais preditores de sobrevida em hipertensão pulmonar. Entre eles, destacam-se variáveis hemodinâmicas, especificamente, a pressão média arterial pulmonar e pressão média em átrio direito e o índice cardíaco. Construindo-se um modelo de regressão foi possível prever a probabilidade de sobrevida de um determinado caso, com base na equação abaixo<sup>33</sup>.

$$P(t) = [H(t)]^A(x,y,z)$$

$$H(t) = [0,88 - 0,14t + 0,01t^2]$$

$$A(x,y,z) = e^{(0,007325x + 0,0526y - 0,3275z)}$$

Onde: P(t) = probabilidade de sobrevida de t anos; T = número de anos (1 a 5); X = pressão média arterial pulmonar; Y = pressão média em átrio direito; Z = índice cardíaco.

O Instituto do Coração em São Paulo tem desenvolvido experiência progressiva com a utilização de variáveis bioquímicas. Assim, os níveis circulantes do fator von Willebrand, considerado marcador de disfunção endotelial, corre-

lacionam-se com a expectativa de sobrevida de pacientes com a forma primária (HPP) e secundária (HPS, sobretudo cardiopatias congênitas) da doença<sup>34,35</sup> conforme figura 3.

Algumas situações específicas na hipertensão pulmonar podem ter significado prognóstico determinado e requerem medidas apropriadas. O quadro IX mostra algumas dessas situações. Sua identificação tem, por conseguinte, importância clínica e é parte integrante da rotina diagnóstica e do seguimento dos pacientes. Condutas são sugeridas para cada uma delas.

## 7. Considerações finais

Compreende-se, pelo exposto que a hipertensão pulmonar é uma síndrome clínica que envolve uma grande variedade de entidades etiopatogênicas e, conseqüentemente, requer arsenal diagnóstico adequado e seguimento dos casos de acordo com normas internacionais bem estabelecidas. A orientação frente a situações específicas foge dos objetivos desta apresentação e pode ser obtida em publicação eletrônica da Sociedade Brasileira de Cardiologia, no endereço [www.cardiol.br](http://www.cardiol.br), que conta com revisão atualizada da literatura nos diferentes capítulos. Nossa missão como médicos é individualizar, para cada caso, a modalidade de tratamento mais apropriada, visando à melhora na qualidade de vida e na expectativa de sobrevida. Este aspecto é fundamental, pois os avanços em conhecimentos sobre a etiopatogenia e fisiopatologia da doença resultarão em futuras aquisições no campo terapêutico, que certamente serão úteis para o controle de situações complexas, de difícil manuseio nos dias de hoje.

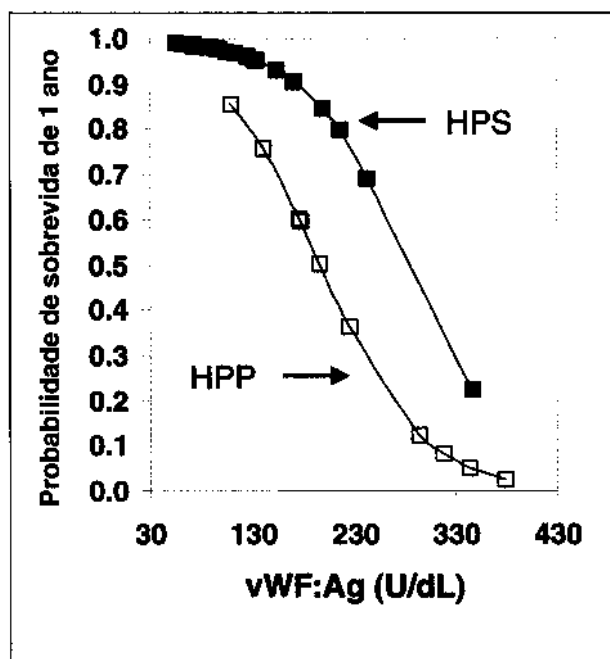


Fig. 3 - Probabilidade de sobrevida de 1 ano para pacientes portadores de hipertensão pulmonar idiopática (HPP) ou associada a doenças conhecidas (HPS, sobre tudo cardiopatias congênitas), estimada com base nos níveis plasmáticos do fator von Willebrand (vWF:Ag). Os dados são modificados a partir das referências 34 e 35.

Quadro IX - Condições específicas, significado clínico e prognóstico e possíveis condutas

Situação identificada	Significado clínico	Conduta sugerida
Pressão média AD > 20 mmHg Índice cardíaco < 2L/min Redução progressiva da PMAP	Prognóstico desfavorável	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tentativa de novas drogas (análogos da prostaciclina, Bosentan, Sildenafil)</li> <li>Transplante pulmonar</li> </ul>
Distância percorrida < 330 m no teste de 6 min	Prognóstico desfavorável Expectativa de sobrevida reduzida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tentativa de novas drogas</li> <li>Transplante pulmonar</li> </ul>
Ausência de resposta (< 380 m no teste de 6 min) após 3 meses de início de tratamento	Prognóstico extremamente desfavorável	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transplante pulmonar</li> </ul>
Distúrbio ventilatório presente (VEF, < 75% do predito)	Provavelmente responsável pela piora clínica e hemodinâmica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Broncodilatação, oxigenação e tratamento de condições infecciosas associadas</li> <li>Considerar o uso crônico de corticosteróides tópicos por via inalatória</li> </ul>
HAP associada a cardiopatia congênitas com SaO <sub>2</sub> < 90%, sobretudo com hematócrito elevado	Limitação funcional progressiva Necessidade freqüente de hemodiluição	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oxigenoterapia domiciliar crônica, por cateter nasal, 2-3 L/min, no mínimo 8-10 h por dia</li> </ul>
Hematócrito > 60% em presença de sintomas de hiperviscosidade	Hiperviscosidade clinicamente manifesta Risco aumentado de fenômenos trombóticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substituição de 10% da volemia por dextran 40.000, com retirada e infusão simultâneas, sob a monitorização de parâmetros cardio-respiratórios</li> <li>Monitorização crônica dos níveis de Fe sérico, com reposição cuidadosa se necessário</li> </ul>
HAP associada a hipoxemia crônica e elevação do hematócrito, sobretudo em pacientes acima de 30 anos	Risco progressivo de desenvolvimento de trombose arterial pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angiotomografia (helicoidal) de tórax</li> <li>Anticoagulação oral crônica (INR entre 2,0 e 3,0) ou uso de heparina fracionada</li> <li>Considerar o uso associado de anti-agregantes plaquetários</li> </ul>
Dor precordial típica ou atípica em relação a isquemia miocárdica, em pacientes com HAP comprovada	Isquemia miocárdica Possibilidade de compressão extrínseca da artéria coronária esquerda, sobretudo se diâmetro AP/ diâmetro Ao > 1,6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cintilografia de perfusão miocárdica e cineangiocoronariografia</li> <li>Revascularização miocárdica e extracorpórea</li> </ul>

## Referências

- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-91.
- 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: 409-15.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
- McLaughlin VV, Gentner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-7.
- Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
- Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999; 54: 273-7.
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, 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.
- Rich SE. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. [www.who.int/ned/cvd/pph.html](http://www.who.int/ned/cvd/pph.html) (accessed April 2, 2003).
- Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1533-44.
- Thomson JR, Machado RD, Pauculo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- $\beta$  family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-5.
- Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 92-102.
- Rindermann M, Grünig E, von Hippel A, et al. Primary pulmonary hypertension may be a heterogeneous disease with a second locus on chromosome 2q31. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2237-44.
- McGoon MD, Vanhoutte PM. Aggregating platelets contract isolated canine pulmonary arteries by releasing 5-hydroxytryptamine. *J Clin Invest* 1984; 74: 828-33.
- MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation. Receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 161-8.
- Lee SL, Wang WW, Moore BJ, Fanburg BL. Dual effect of serotonin on growth of bovine pulmonary artery smooth muscle cell in culture. *Circ Res* 1991; 68: 1362-8.
- Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 173-202.
- Rabinovitch M. Pathology of pulmonary hypertension. *Prog Pediatr Cardiol* 2001; 12: 223-47.
- ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
- Chatterjee K, De Marco T, Alpert JS. Pulmonary hypertension. Hemodynamic diagnosis and management. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1925-33.
- Gibbs JSR, Wharton J, Wilkins MR. Pulmonary arterial hypertension and the vasoconstrictive factor: is there still a role for vasodilator testing? *Eur Heart J* 2003; 24: 297-8.
- 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.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Grye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
- 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: 409-15.
- Simonneau G, Barst RJ, Galè 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: 800-4.
- Olschewski H, Simonneau G, Galè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
- Galè N, Humbert M, Vachiery J-L, 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: 1496-1502.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
- Michelakis E, Tymchak W, Liend D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2002; 105: 2398-403.
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-64.
- Sitbon O, Humbert M, Jagot J-L, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 265-70.
- Lopes AA, Maeda NY, Bydlowski SF. Abnormalities in circulating von Willebrand factor and survival in pulmonary hypertension. *Am J Med* 1998; 105: 21-6.
- Lopes AAB, Maeda NY. Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 1276-82.